

SPOTREBA ONKOLOGICKÝCH LIEKOV – MINULOSŤ, PRÍTOMNOSŤ, BUDÚCNOSŤ

Viliam Foltán, Veronika Dubajová, Tomáš Tesar

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

V posledných desaťročiach sa zdravotná starostlivosť vo vyspelých štátoch čoraz viac venuje liečbe tzv. civilizačných chorôb. Patria k nim najmä kardiovaskulárne ochorenia, obezita, alergie ale i onkologické ochorenia. Ich incidencia má stúpajúci trend a v rozvinutej spoločnosti nastofuje spoločenskú objednávku účinnej liečby. Štúdium vzniku rakoviny a vývoj nových liečiv si tak vyžaduje čoraz viac investícií. Onkologické programy sa stávajú jednou z priorít zdravotníckej politiky, pričom sa zameriavajú na prevenciu a vzdelávanie spoločnosti a významnú úlohu v nich zohráva taktiež tvorba zdrojov na zabezpečenie účinnej terapie pre čo najväčší okruh pacientov. Výskum a vývoj na aktuálnej úrovni poznania si totiž vyžadujú čoraz vyššie finančné prostriedky, avšak z dôvodu narastajúcej špecifikácie cieľových terčov liečby dochádza k zužovaniu okruhu pacientov, pre ktorých je novoobjavený liek prínosom. Štúdium trendov v spotrebe a výdavkov na protinádorovú liečbu je jedným zo zdrojov vstupných údajov v procese riadenia zdravotnej starostlivosti.

Kľúčové slová: civilizačné ochorenia, onkológia, farmakoterapia, utilizácia liekov, cytostatiká.

ONKOLOGIC DRUGS UTILIZATION – PAST, PRESENT AND FUTURE

In last decades, the health care is oriented more to civilization diseases. Civilization diseases include cardiovascular disease, obesity, allergy, but also oncologic diseases. The incidence of oncologic diseases has an increasing trend and forms the question of ordering an effective therapy. Studying of cancer and development of new drugs needs more investment. Oncologic programs started to be one of the priorities of the health care. They are oriented on the prevention and education of the society and one of their priorities is also to create the financial source for effective therapy of as many as possible patients. Investigation and development of new oncologic drugs on current information level needs higher investments but because of therapy targeting, the group of patients, who profit of it, reduces. Studying the trends in expenditures and cost of oncologic therapy is one of the inputs in health care.

Key words: civilization diseases, oncology, pharmacotherapy, drug utilization, cytostatics.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (1): 20–23

V posledných desaťročiach sa zdravotná starostlivosť vo vyspelých štátoch čoraz viac venuje liečbe tzv. civilizačných chorôb, medzi ktoré patrí aj rakovina. Na jej liečbu sa vynakladajú čoraz vyššie finančné prostriedky, rastú náklady na jedného liečeného pacienta. Predkladaná práca sleduje utilizáciu liekov používaných v onkológii na základe ich spotreby v SR v rokoch 1997 – 2006 a analyzuje ich trend.

Rakovina je závažným zdravotným problémom v mnohých krajinách sveta. V Európe (15 členov Európskej únie do 1. mája 2004) sa v roku 1998 predpokladalo 1 580 096 prípadov nádorových ochorení, čo predstavuje 422 prípadov na 100 000 obyvateľov.

V Slovenskej republike bola incidencia zhubných nádorov v roku 1998 11 296 u mužov a 10 249 u žien (spolu 400 prípadov na 100 000 obyvateľov). Vzhľadom na charakter ochorenia a limitované možnosti vyliečenia predstavuje toto ochorenie významný podiel v celkovej morbidite a mortalite (1, 2, 3, 4).

V súčasnosti však poznáme len obmedzené množstvo liečiv, ktoré by mali vyslovene kuratívny účinok. Výskum a vývoj sa preto snaží zameriavať na čoraz „kauzálnější“ prístup k liečbe, orientuje sa na receptorové bielkoviny, signálne molekuly až gény. Štúdium takejto vysokošpecifickej liečby si však vyžaduje čoraz väčšiu finančnú podporu, zároveň však limituje okruh pacientov, pre ktorých nová liečba

môže predstavovať prínos (6). Racionálne navrhnutá liečba, ktorá zasahuje konkrétny cieľ, limituje veľkosť trhu, pretože rakovina nie je jedno ochorenie, ale skupina mnohých stoviek ochorení, každé pochádzajúce z určitého typu buniek. Aj pri rovnakom bunkovom type závisí liečba od rozsahu, miesta rozšírenia a špecifických prognostických faktorov individuálneho pacienta, akými sú napríklad stav kostnej drene, pečene a obličkové funkcie. Dochádza teda k zvyšovaniu nákladov na liečbu jedného pacienta, napr. v USA v rokoch 1995 – 1998 medziročne až o 18 % (5). Jednou z priorít zdravotníckej politiky sa preto stávajú onkologické programy, ktoré majú zabezpečiť zdroje na účinnú terapiu pre čo najväčší okruh pacientov a prostredníctvom prevencie a vzdelávania spoločnosti znížiť incidencia nádorových ochorení, resp. zachytiť ich v skorom štádiu, keď si ešte nevyžadujú tak radikálnu a finančne náročnú liečbu.

Stručná charakteristika v súčasnosti používanej protinádorovej terapie

Protinádorová liečba má za úlohu, v ideálnom prípade, zastaviť rast a spôsobiť deštrukciu nádorových buniek bez negatívneho ovplyvnenia zdravých. Používa sa buď ako samostatná liečebná modalita, častokrát je však účinnejšie kombinovať ju spolu s chirurgickým alebo rádioterapeutickým zásahom.

Celkovo dosahuje farmakologická liečba len malý podiel na vyliečených prípadoch. Avšak, niektoré

druhy farmakologickej intervencie sa používajú ako posledný postup, zvlášť u diseminovanej choroby (1, 2, 3, 4). Z dôvodu nárastu počtu onkologických ochorení a s tým spojeným rýchlym vývojom nových diagnostických a diferenciálnych metód budú v nasledujúcich rokoch pribúdať onkologickí pacienti vyžadujúci chemoterapeutickú liečbu.

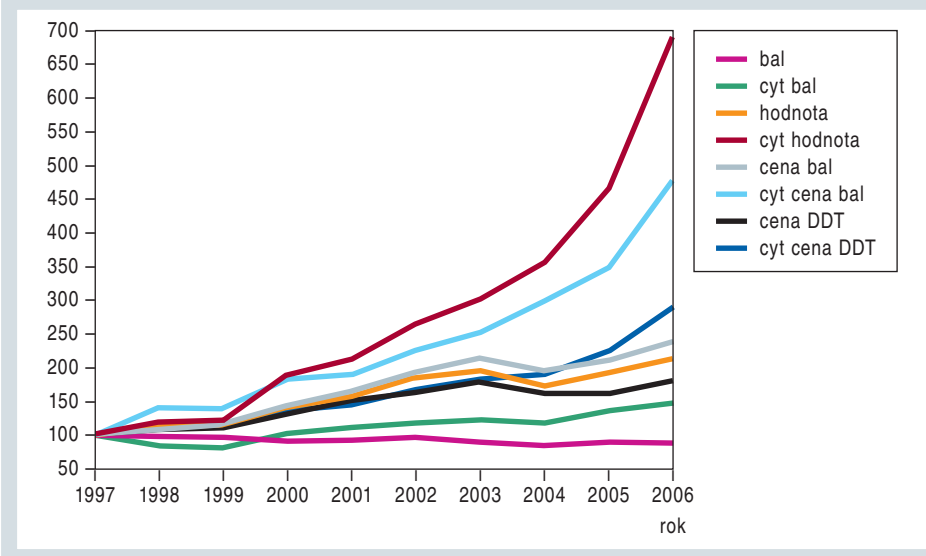
Vývoj nových liečiv je odôvodnený snahou získať bezpečné a účinné liečivo. Na poli onkológie je málo liečiv, ktoré boli vyvinuté racionálne a ich zásah by bol špecifický (7). Investície do inovácií s viac-menej neistým efektom sú hlavným zdrojom nárastu nákladov, no zároveň sú aj nositeľom nádeje preklenutia slabých oblastí v onkologickej liečbe. Jednou z nich je aj problematika rezistencie. Pri niektorých typoch nádorov existuje rezistencia voči pôsobeniu protinádorových liečiv, či už primárna alebo sekundárna – získaná počas chemoterapie. V druhom prípade ide o schopnosť bunky produkovať zvýšené množstvo enzýmov, ktoré liečivo degradujú alebo naopak, schopnosť znížiť koncentráciu enzýmu potrebného na aktiváciu protinádorového liečiva. Ďalej môže ísť o obmedzenie prieniku protinádorového liečiva cez membránu bunky alebo zvýšenú intenzitu reparácie poškodeného DNA. Veľmi závažným aspektom je tzv. mnoholieková rezistencia (*multidrug resistance*).

V posledných rokoch sa účinok nových liečiv overuje podľa zásad medicíny založenej na dôkazoch (*evidence based medicine*), čo si vyžaduje rea-

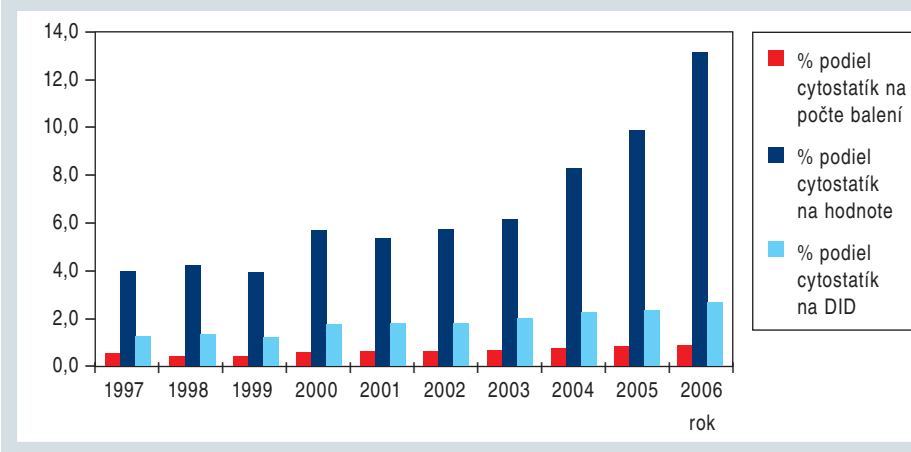
Tabuľka 1. Prehľad základných údajov využitia liekov používaných v onkológii.

rok	počet balení	tis.Sk	DID	priem.cena bal.	priem.cena DDD
1997	970486	475765	18,21	490,23	13,26
1998	806104	547622	18,71	679,34	14,85
1999	787129	534116	17,45	678,56	15,53
2000	981117	864234	24,31	880,87	18,04
2001	1075814	982882	26,45	913,62	18,85
2002	1122553	1233429	28,02	1098,77	22,33
2003	1152731	1410912	30,16	1223,97	23,73
2004	1146169	1671706	33,55	1458,52	25,28
2005	1310382	2212892	37,98	1688,74	29,56
2006	1407209	3260341	44,23	2316,88	37,40

Obrázok 1. Percentuálny rast jednotlivých hodnôt v skupine liekov a v skupine cytostatík.



Obrázok 2. Podiel cytostatík v jednotlivých parametroch na celkovej spotrebe liekov.



lizáciu rozsiahlych kontrolovaných multicentrických štúdií. Náklady na tieto projekty znáša výrobca, logicky sa preto odrážajú v cene novej molekuly. Okrem toho, nie každá látka preukáže lepší alebo aspoň porovnateľný účinok voči doteraz používaným preparátom (s predpokladom nižších nežiaducich účinkov), takže súčasťou nákladov sa stávajú aj investície do neúspešných látok (10). Príkladom sú liečivá zavedené do terapie v poslednom období, niektoré s novým mechanizmom účinku. Ide

o vinca alkaloid vinorelbín, taxány paklitaxel a docetaxel, antimetabolity gemcitabín a dva inhibítory topoizomerázy irinotekán a topotekán. Úplne novým mechanizmom účinku sa vyznačuje imunoterapia chimérovými monoklonovými protilátkami zamierajúcejimi proti antigénu charakteristickému pre malígne zmenené bunky (rituximab) alebo proti receptorom stimulujúcim rast a delenie rakovinových buniek (trastuzumab). Iným mechanizmom účinku sa vyznačuje syntetické liečivo imatinib, pôsobiace ako

inhibitor proteínkinázy. Spoločnou charakteristikou nových preparátov je práve ich vysoká cena. Kým pred 10 rokmi mohli lekári predĺžiť život pacientovi, u ktorého zlyhala odpoveď na chemoterapiu asi o 11,5 mesiaca za cenu cca 500 USD, dnes (pomocou oxaliplatiny a bevacizumabu) je to 22,5 mesiaca, ale za cenu 250 000 USD (11).

Utilizácia liekov a jej prejavy v onkológii

Spotreba sledovanej skupiny liekov má vyrovnaný priebeh (v sledovanom období 3-násobne vzrástol počet DDD/1 000 obyvateľov/deň a to z 13,3 na hodnotu 37,4), náklady podobne vykazujú nárast (z cca 500 mil. SKK v roku 1997 vs. 3,2 mld. SKK v roku 2006) a zároveň sa zväčšuje ich podiel na nákladoch na všetky lieky. Zvyšuje sa zastúpenie úhrady protinádorových a vybraných imunostimulačných liekov z verejných zdrojov na úkor iných terapeutických skupín. Spotrebu liekov sme v práci charakterizovali nasledovnými parametrami: počet spotrebovaných balení a skutočné finančné výdavky v SKK. Ceny sú nominálne, t. j. nezohľadňujú medziročnú infláciu. Z týchto údajov sme odviedli ďalšie parametre: počet spotrebovaných denných definovaných dávok (prepočítaných na 1 000 obyvateľov a deň), náklady v SKK na jedno spotrebované balenie a náklady v SKK na jednu spotrebovanú dennú definovanú dávku (ďalej DDD).

Informácie o zaradení liečiv do ATC skupín a o charakteristikách DDD pre jednotlivé liečivá sme získali z internetovej stránky Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) a z aplikácie „Mikro-verze AISLP pro MS Windows (9).

Náklady na lieky v SR v rokoch 1997 – 2006 a ich trend

Finančné výdavky na lieky a na protinádorové a vybrané imunostimulačné lieky v Slovenskej republike v rokoch 1997 – 2006 v hodnotách percentuálneho rastu a porovnanie trendov s cytostatikami uvádza obrázok 1 a 2.

Do roku 2002 je v rámci jednotlivých rokov pri celkových výdavkoch na lieky (aj na protinádorové lieky) zrejmy stabilný nárast. V roku 2002 bol však zaznamenaný pokles (aj u protinádorových) v zariadeniach lôžkovej a ambulantnej starostlivosti aj v nákladoch spolu. Potom krivka rastu nabera postupne narastajúci smer, aj keď v skupine protinádorových liekov je tento smer podstatne strnší.

Z údajov je zrejme, že medziročný rast nákladov na lieky nie je po roku 2000 taký výrazný ako dovtedy. Pravdepodobne reformy MZ SR po voľbách v roku 2002, ale aj čoraz komplikovanejšia situácia v zdravotníctve priniesli zníženie rýchlosti rastu,

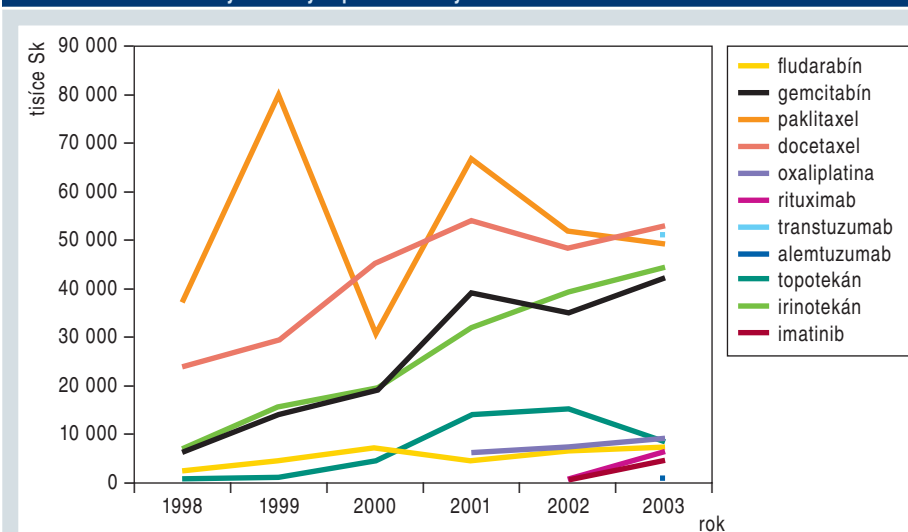
Tabuľka 2. Percentuálny podiel jednotlivých skupín cytostatík podľa počtu balení.

		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
L01	ANTINEOPLASTIC AGENTS	14,65	18,71	18,50	17,83	17,70	17,91	22,06	26,28	26,1	29,97
L02	ENDOCRINE THERAPY	5,67	9,73	7,64	7,01	7,11	7,00	6,52	6,78	6,69	7,03
L03	IMMUNOSTIMULANTS	77,59	68,24	70,12	71,58	71,14	70,31	66,18	61,18	61,3	56,48
L04	IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS	2,09	3,33	3,74	3,57	4,06	4,78	5,24	5,76	5,88	6,52

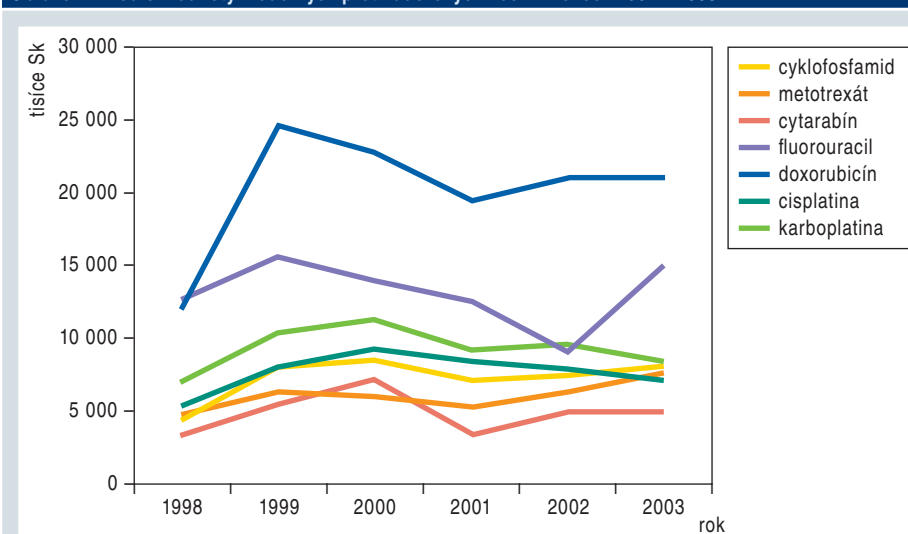
Tabuľka 3. Percentuálny podiel jednotlivých skupín cytostatík podľa počtu DDD/1000/deň.

		1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
L01	ANTINEOPLASTIC AGENTS	31,98	40,01	30,69	40,27	32,04	34,03	35,44	39,17	41,81	50,00
L02	ENDOCRINE THERAPY	13,88	12,85	18,57	16,03	17,19	15,09	14,48	13,11	11,88	10,07
L03	IMMUNOSTIMULANTS	34,08	25,95	28,93	28,53	33,33	33,84	32,77	30,98	29,53	23,66
L04	IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS	20,06	21,19	21,81	15,17	17,44	17,04	17,32	16,74	16,78	16,27

Obrázok 3. Podiel hodnoty moderných protinádorových liečiv v rokoch 1997 – 2003.



Obrázok 4. Podiel hodnoty moderných protinádorových liečiv v rokoch 1997 – 2003.



v roku 2003 boli výdavky vyššie len o 6 % a v roku 2004 došlo dokonca k poklesu.

Z celkových výdavkov na lieky tvoria výdavky na protinádorové približne 4 % až 8 % počas celého sledovaného obdobia. V jednotlivých rokoch sa mení pomer vo výdavkoch zariadení ambulantnej a lôžkovej starostlivosti. V roku 1999 tvorili výdavky na protinádorové a vybrané imunostimulačné lieky 1,6 % z celkových výdavkov na lieky v zariadeniach ambulantnej starostlivosti a 19,1 % v zariadeniach lôžkovej starostlivosti. Do roku 2003 (vrátane) stúpalo zastúpenie nákladov na protinádorové lieky v ambulanciách na 2,7 % (trend ďalej pokračoval: 3,9 % v roku 2004 a až 5 % v roku 2005) a klesalo v nemocniciach na 17,0 %. V roku 2004 ale sledujeme zastúpenie v nemocniciach opäť vyššie (19,6 %), čo sa prejavuje na náraste celkového zastúpenia v nákladoch, a to na 5,7 %. Znamená to, že najmä v posledných rokoch sa mení rozloženie výdavkov z verejných zdrojov. Viac sa uhrádzajú lieky proti onkologickým ochoreniam, menej iné lieky, ktoré si pacient hradí sám. To koreluje so zámerom MZ SR.

Pri hĺbkovej analýze sme zistili, že táto stúpajúca tendencia je spôsobená zvýšeným používaním už zavedených finančne náročných liečiv a zaraďovaním nových molekúl zo skupiny L01, L02, L03. Z vybraných finančne náročných liečiv ide predovšetkým o liečivá (v klesajúcom poradí podľa priemerného medziročného nárastu spotreby) topotekán, irinotekán, gemcitabín, paklitaxel, fludarabín a docetaxel, imatinib, monoklonové protilátky rituximab a trastuzumab, zo skupiny L02 sú to vorozol, leuprorelín, buserelín a zo skupiny L03 interferón alfa-2a. Vymenované liečivá boli do praxe zaradené v poslednom období. Znamená to, že aj v Slovenskej republike je snaha používať v liečbe najnovšie možnosti v chemoterapii.

Od týchto údajov sa odvíja aj priemerná cena za balenie, ktorú sme zistili výrazne nižšiu v roku 2000 (prínos spoločného hromadného nákupu protinádorových a imunostimulačných liekov). Od počtu balení sa odvíja údaj o spotrebe v DDD/1 000 obyvateľov/deň, ktorý v oboch prípadoch kopíruje spotrebu v baleniach. Pre cenu za 1 DDD platí to, čo pre cenu jedného balenia.

V analýze celkových nákladov a spotreby protinádorových liekov v SR bola spomenutá stúpajúca tendencia ceny za 1 DDD. Tento trend bol odôvodnený zvýšeným používaním už zavedených finančne náročných liečiv a zaraďovaním nových molekúl. Aby sme si potvrdili túto teóriu, zoradili sme najpoužívanejšie liečivá zo skupín L01 a L02 do dvoch skupín, medzi „moderné“ a „tradičné“. Konkrétne liečivá a ich zaradenie do skupín, ako aj prehľad nákladov v Sk a spotreba v DDD/1 000 obyvateľov/deň sú na obrázkoch 3, 4.

Z údajov je zrejмый náraz v skupine „moder-ných“ liečiv, a to ako po finančnej, tak i po obje-movej stránke. Najvýraznejšie zvýšenie nákladov a spotreby sledujeme u imatinibu, irinotekánu, docetaxelu, fludarabínu a gemcitabínu. Variáciou spotreby a nákladov paklitaxelu ostávajú nejasné (nové liečebné režimy s oxaliplatinou?). Ostatné liečivá narastajú mierne. Naopak, v skupine „tradič-ných“ liečiv môžeme sledovať nemeniacu sa výšku nákladov a spotreby, pri niektorých liečivách aj po-kles (metotrexát). Nakoľko jednotlivé liečivá sa po-užívajú pri viacerých typoch ochorení, nie je možné zistiť, ktoré konkrétne sú nahrádzané novými, no úplne zrejмый je nový prístup k liečbe chronickej myeloidnej leukémie imatinibom.

Pre farmakoeconomickú prax je zaujímavé zistiť, nakoľko vyššie popísané údaje korešpondujú s cho-robnosťou obyvateľstva. V prípade protinádorových liekov by najideálnejším údajom mohol byť počet liečených pacientov. Takýto údaj však bežne nie je dostupný a nemusel by predstavovať dostatočne presný odhad do budúcnosti. Vhodnými sa preto javia parametre ako prevalencia alebo incidencia zhubných nádorov, ako hlavnej cieľovej skupiny sledovaných liekov. V relatívnom vyjadrení dochádza k miernemu zvyšovaniu incidence zhubných nádorov na 100 000 obyvateľov cca o 5 – 6 prípadov ročne, čo v absolútnych číslach predstavuje približ-ne 300 prípadov. Ak však predpokladáme náraz incidence aj v ďalšom období, veľmi zovšeobec-nene by bolo možné konštatovať koreláciu s rastom spotreby (vzhľadom na nevýznamnú zmenu počtu obyvateľov). V súvislosti s rastúcimi nákladmi však konštatujeme, že ich výrazný náraz nie je spôsobený zmenou incidence, ale rastom ceny za jedno použité balenie lieku, čo je spôsobené zavádzaním nových a finančne náročných liečiv. Na základe vý-voja incidence preto v budúcnosti predpokladáme mierny rast spotreby DDD protinádorových a vybra-ných liekov a na základe liečebných trendov výrazné zvyšovanie nákladov na túto skupinu liekov.

Záver

- 1. Spotreba a náklady na protinádorové lieky v rokoch 1997 – 2006** prostredníctvom množstva spotrebovaných DDD a výdavkov v SKK vynaložených na úhradu spotrebovaných liekov má rastúci trend (v sledovanom období náraz 2,5 násobne v hodnote DDD/1 000 obyvateľov/deň), náklady majú rastúcu tendenciu (480 mil. SKK v roku 1997 vs. 3,2 mld. SKK v roku 2006) a zároveň sa zväčšuje ich podiel na nákladoch na všetky lieky. Konštatujeme zvyšovanie zastúpenia úhrady protinádorových liekov z verejných zdrojov na úkor iných terapeutických skupín.
- 2. Spotreba a náklady na protinádorové lieky v zariadeniach ambulantnej starostlivosti** má pomerne vyrovnaný charakter (priemerne tvorí tretinu celkovej spotreby tejto skupiny liekov, 7 DDD/1 000 obyvateľov/deň), ale s trendom rastu od roku 2003. Náklady veľmi výrazne ras-tú (130 mil. SKK v roku 1998 vs. 1 139 mil. SKK v roku 2005), čo sa prejavuje v rastúcej cene za balenia aj DDD (13 SKK/DDD v roku 1998 vs. 38 SKK/DDD v roku 2006). Spotreba v zariade-niach lôžkovej starostlivosti má takisto vyrovna-ný trend (priemerne 14 DDD/1 000 obyvateľov/deň), náklady po vyrovnanom vývoji v rokoch 1999 – 2006 vzrástli. Zastúpenie ATC skupín

2. hladiny sa v sledovanom období v celkovej spotrebe a nákladoch nemení, L01 tvorí v spot-rebe priemerne 91,7 %, L02 7,6 % a L03 0,6 %, v nákladoch tvorí L01 priemerne 55 %, L02 28 % a L03 17 %. Mení sa zastúpenie ATC skupín 2. hladiny podľa typu zdravotnej starostlivosti, stúpa zastúpenie L01 skupiny v zariadeniach ambulantnej starostlivosti, L02 a L03 sa postup-ne vytrácajú zo zariadení lôžkovej starostlivosti. Konštatujeme presun výdaja protinádorových liekov z nemocničných lekární do verejných lekární, ako aj zavádzanie nových (a finančne náročných) liečiv do protinádorovej liečby.

3. Korelácia spotreby a nákladov na protinádorové lieky s incidenciou zhubných ochorení v SR v hodnotenom období sa nedá jednoznač-ne hodnotiť ako závislosť spotreby od inciden-cie. Za predpokladu mierného rastu incidence, očakávame aj mierny rast spotreby a nákladov v množstve a DDD, v nákladoch výrazne. Vývoj nákladov na túto skupinu liekov závisí skôr od liečebných postupov (nové a finančne náročné liečivá) ako od incidence liečených ochorení

prof. RNDr. Viliam Foltán, CSc.
Farmaceutická fakulta UK v Bratislave
Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava
e-mail: foltan@fpharm.uniba.sk

Literatúra

1. Pleško I. et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike, 1998, Národný onkologický register Slovenskej republiky, NOÚ 2001.
2. Pleško I. et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike, 1999, Národný onkologický register Slovenskej republiky, NOÚ 2002.
3. Pleško I. et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike, 2000, Národný onkologický register Slovenskej republiky, NOÚ 2003.
4. Pleško I. et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike, 2001, Národný onkologický register Slovenskej republiky, NOÚ 2004.
5. Garratini S, Bertele V. Efficacy. Safety and cost of new cancer drugs. In: BMJ 2002; 325, 7358, 269–271.
6. Špánik S. Faktory, ktoré ovplyvňujú efektivitu chemoterapie. In: Kaušitz J, Altaner Č. Onkológia, Editors. Veda Bratislava 2003: 245–246.
7. Effert T. Testing for tumor drug resistance in the age of molecular medicine. A contribution to the debate Round-Table on Phenotypic and Genotypic Analyses of Multidrug Resistanc. In: Clinical Hospital Practice. In Leukemia.1999; 13(10): 1627–1629.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index, Norwegian Institute of Public Health.
9. Škop B a kol. Mikro-verze AISLP pro MS Windows. CD ROM, verzia 200.4. 2002
10. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. In: Nature 1979; 277, 5698: 665–667.
11. Merline JW. Drug prices in Consumers Research Magazine. 1991; 74, 11. 38.