

# Přímé náklady adjuvantní cytostatické léčby kolorektálního karcinomu III. stadia – rozdíl v perorální a parenterální cestě

Jindřich Fínek

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN Plzeň

Perorální adjuvantní chemoterapie je ekvifektní formou léčby kolorektálního karcinomu k léčbě parenterální. Proti intravenóznímu podání léčiv má vyšší přímé náklady na léky, významně však snižuje náklady na zajištění žilního přístupu, hospitalizaci, práci lékařského personálu, dopravu, snižuje riziko infekcí. V souhrnu těchto nákladů představuje perorální chemoterapie ekonomickou formu léčby.

**Klíčová slova:** adjuvantní chemoterapie, capecitabin, 5-fluorouracil.

## Direct costs of adjuvant cytostatic treatment of stage III colorectal cancer – differences in oral and parenteral route

Oral adjuvant chemotherapy is an equieffective form of treatment of colorectal cancer to parenteral treatment. In comparison with intravenous drug administration, it is associated with higher direct drug costs; however, it significantly reduces the costs of securing venous access, hospitalization, the work of medical staff, and transport while also reducing the risk of infection. With all these costs summarized, oral chemotherapy is an economical form of treatment.

**Key words:** adjuvant chemotherapy, capecitabine, 5-fluorouracil.

Onkologie 2012; 6(5): 266–268

## Epidemiologie

Kolorektální karcinom představuje pro svoji vysokou incidenci a vysoký počet nemocných primárně či sekundárně generalizovaných značnou ekonomickou zátěž pro zdravotní systém. V Asii či v Africe incidence tohoto onemocnění vykazuje značný pokles. V USA a v zemích západní Evropy se incidence příliš nemění, naproti tomu ve státech střední a jihovýchodní Evropy dramaticky narůstá.

V České republice je v produktivním věku od 35 do 64 let incidence zhoubného nádoru tlustého střeva v Evropě nejvyšší u mužů a pátá nejvyšší u žen. U nádorů konečníku je v České republice incidence v této věkové kategorii nejvyšší v Evropě u mužů i u žen.

V letech 1959–1991 došlo v České republice k nárůstu hrubé incidence o 341 % (muži 343 %, ženy 339 %) u nádorů tlustého střeva a 164 % (muži 171 %, ženy 158 %) u nádorů rekta.

Synchronní nádory tlustého střeva, tzn. 2 nebo více tumorů, které se vyskytují současně se nachází u 2–5 % nemocných; metachronní nádory (tzn. nová primární léze u nemocného, kde již dříve byla provedena resekce pro karcinom) jsou popisovány u 20–30 % nemocných.

V roce 2007 bylo v České republice nově diagnostikováno 7 826 nemocných s kolorektálním karcinomem, v roce 2008 to bylo již 8 236 pacientů. Pro rok 2012 je predikce 8 700 nových nemocných s kolorektálním karcinomem. Prevalence je opět vysoká, k 31. 12. 2008 žilo v ČR 46 521

nemocných s historií kolorektálního karcinomu. Pro rok 2012 toto číslo odhadujeme na 55 000.

Až 50 % nemocných je primárně diagnostikováno či se v průběhu onemocnění dostane do generalizovaného stadia. Zde je indikována u naprosté většiny nemocných systémová chemoterapie, v posledních letech v kombinaci s cílenou biologickou léčbou.

## Náklady v medicíně

Náklady dělíme na přímé, nepřímé a nehmotné. Pokud do přímých nákladů zahrnujeme náklady na léky, materiál, ambulantní péči, mzdy, spoluúčast nemocných, z nemedicínských pak přepravu a hotelové služby, pak do nepřímých zahrnujeme pracovní neschopnost, ztrátu produktivity, invaliditu, předčasně úmrtí či čerpání

**Tabulka 1.** Srovnání 5-FU/LV a XELOX v adjuvanci, celkové přežití, medián sledování 7 let

Schéma	5-FU/LV	XELOX
Úmrtnost	30 %	26 %
Úmrtnost na kolorektální ca	26 %	20 %
Úmrtnost na jiné nádory	0,7 %	0,7 %
Úmrtnost v souvislosti s léčbou	0,6 %	0,6 %
Neznámé úmrtí	3 %	4 %

Daniel G. Haller, Josep Tabernero, Jean Maroun, Filippo de Braud, Timothy Price, Eric Van Cutsem, Mark Hill, Frank Gilberg, Karen Rittweger, and Hans-Joachim Schmoll Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer, J Clin Oncol 2011; 29: 1465–1471.

sociální péče. K nehmotným patří bolest, strádání a jiné, velice obtížně vyjádřitelné, náklady.

Úhlem pohledu ekonomické kalkulace má být hlavně kritérium pohledu nemocného, tedy jeho pocitu zdraví, kvality života, spokojenosti s léčebným procesem.

Ekonomicky efektivní cestou terapie v onkologii je vyléčení nemocného, kdy náklady na adjuvantní léčbu jsou zlomkové proti léčbě pokročilého onemocnění, kdy ve většině případů nejsme schopni nemocného vyléčit. Což platí obecně u všech diagnóz i mimo onkologii.

Adjuvantní léčba je jedinou kurativní systérovou léčbou většiny solidních nádorů. Její princip vychází z předpokladu, že po radikálním

**Tabulka 2.** Dávkování FOLFOX 4

Folfox 4 (dávkování v mg/m <sup>2</sup> )			
Oxaliplatin	85 mg	infuze 120 minut	den 1
Leukovorin	200 mg	infuze 120 minut	den 1, 2
5-FU	400 mg	bolus	den 1, 2
5-FU	600 mg	infuze 22 hodin	den 1, 2
Každé 2 týdny			
6 měsíců = 24 týdnů = 12 cyklů			

**Tabulka 3.** Dávkování XELOX

Xelox (dávkování v mg/m <sup>2</sup> )			
Capecitabin	100 mg	2 × denně p. o.	1.–14. den
Oxaliplatin	130 mg	i. v.	1. den
Každé 3 týdny			
6 měsíců = 24 týdnů = 8 cyklů			

**Tabulka 4.** Náklady na vyšetření lékařem, péče o žilní port

Xelox		
8 × 42022	(326)	2 608 Kč
Celkem ve prospěch Xelox		
-21 615 Kč		
Folfox 4		
12 × 42022	(326)	3 912 Kč
Port:		
Implantace		12 850 Kč
Vynětí		3 940 Kč
Péče o port		3 521 Kč
<b>Mezisoučet</b>		<b>20 311 Kč</b>
<b>Součet</b>		<b>24 223 Kč</b>

chirurgickém výkonu je sice nemocný bez známek onemocnění, ale předpokládáme přítomnost subklinické a latentní formy onemocnění, kterou chceme podáním adjuvantní chemoterapie navždy potlačit. Při jejím opominutí dojde k následné progresi nádoru.

#### **V principu tedy léčíme zdravého „nemocného“, aby zdravým zůstal.**

Česká republika se vyznačuje vysokou dostupností lékařské péče, malou spoluúčastí nemocných a jejich bezbřehými nároky při nestanovení ochoty platit za jeden rok kvalitního života státními autoritami.

### **Adjuvantní léčba, kurativní metoda léčby solidních nádorů**

Adjuvantní chemoterapie je postavena na podání 5-fluorouracilu v pestrých kombinacích, které nesprávně považujeme za ekviefektivní. Zvýšenou účinnost terapie u stadia III přináší přidání oxaliplatinu k fluoropyrimidinu.

Perorální chemoterapie s kapecitabinem v kombinaci s oxaliplatinou (XELOX) má vyšší efektivitu, vyšší náklady na léčiva, ale přináší výrazné úspory v nákladech na lékařskou práci, podání léků, materiál, hospitalizaci proti kombinaci s 5-fluorouracilem a oxaliplatinou.

### **Efektivita XELOX – studie NO16968**

Efektivitou chemoterapie v adjuvantní léčbě kolorektálního karcinomu se v poslední době zabývaly 3 klinické studie: MOSAIC, NSABP C – 07 a NO 16968. Všechny 3 studie prokázaly, že oxaliplatinu přidanou k fluoropyrimidinu proti 5-fluorouracilu s leukovotinem bolusově (5-FU/LV) prodlužuje DFS). Studie NO 16968 komparovala XELOX (kapecitabin s oxaliplatinou) s 5-FU/LV u chemo-naivních nemocných ve stadiu III CRC na celkovém počtu 1 668 nemocných v obou ramenech. Podání XELOX snižovalo riziko progresu – HR 0,80 (95%CI 0,69–0,93), p = 0,0038. Při

mediánu sledování 7 let bylo sníženo u XELOX riziko úmrtí – HR 0,83 (95% CI 0,70–0,99), p = 0,0367. Absolutní 7leté přežití bylo 73% u XELOX a 67% u 5-FU/LV.

Srovnání efektů schémata XELOX a bolusového podání 5-FU v tabulce 1.

### **Indikace adjuvantní chemoterapie**

Adjuvantní chemoterapie je u kolorektálního karcinomu indikována ve stadiu III, tedy u jakékoli velikosti radikálně odoperovaného nádoru s pozitivními spádovými lymfatickými uzlinami. Ve stadiu II (T3 a T4) pak pouze u nemocných s rizikovými faktory časného relapsu. Základním lékem v léčbě kolorektálního karcinomu (CRC) je podání 5-fluorouracilu (5-FU). Ač se jedná o jedno z nejdéle užívaných cytostatik (od roku 1956), jeho role je nezastupitelná. Nevýhodou je jeho velice krátký poločas, proto se doporučuje podávat v kontinuální, dlouhotrvající infuzi. Historické režimy, kdy nemocný dostával 5 dní po sobě bolusovou aplikaci 5-FU spolu s leukovotinem (5-FU/LV), jsou již opuštěny. Bohužel byly však dlouho považovány za standard léčby a byly nimi komparovány i ostatní léčebné režimy.

Léčebné postupy České onkologické společnosti JEP, Modrá kniha, doporučují v adjuvanci podání 5-FU a leukovotinu v kontinuálním režimu, monoterapii kapecitabinem, kombinaci FOLFOX nebo FLOX (kombinační režimy 5-FU, leukovotinu a oxaliplatinu), doporučené u nemocných s pozitivními uzlinami.

Z mezinárodních doporučení pak vyplývá, že:

- monoterapie kapecitabinem je ekviefektivní k bolusovému podání 5-FU a leukovotinu (5-FU/LV),
- bolusová schémata se nedoporučují,
- cílená léčba nemá místo v adjuvantní léčbě,
- kombinace kapecitabinu s oxaliplatinou je ekviefektivní kombinaci oxaliplatinu a 5-FU a leukovotinu.

Z tabulky 1 vyplývá, že nasazením XELOX se proti 5-FU/leukovotinu snižuje riziko úmrtí o 17%. Jedná o srovnání s obstarožním a nepoužívaným a nedoporučovaným režimem, srovnání s kontinuálním režimem nebylo provedeno.

Doporučeným standardem adjuvantní CRC léčby je terapie pokrývající půl roku, tedy 24 týdnů. To znamená u třítydenního režimu s oxaliplatinou a kapecitabinem (dále XELOX) 8 cyklů, u dvoutýdenního režimu 5-FU, leukovotinu a oxaliplatinu FOLFOX 4 pak 12 léčebných cyklů.

Dávkování obou režimů: tabulka 2 a 3.

### **Náklady**

Kalkulace nákladů na chemoterapii. Kalkulujeme na povrch nemocného 1,75 m<sup>2</sup>, doba léčby 24 týdnů.

Maximální úhrada Xeloda™ (kapecitabin) 120 x 500 mg dle údajů Ministerstva zdravotnictví ČR, platná k 1. 4. 2012, činí 10 167,58 Kč. Jeden miligram tedy 0,17 Kč, denní potřeba 3 500 mg.

Na jeden léčebný cyklus (1–14. den, pak týden pauza) 49 000 mg, na 8 cyklů 392 000 mg, tedy celkem 66 640 Kč.

Maximální úhrada 5-FU Hospira 111,64 Kč, jeden miligram 0,11 Kč. Na chemoterapeutických 12 cyklů spotřeba 42 000 mg, celkem 4 620 Kč.

Leukovotinu TEVA 100 mg maximální úhrada 299,83 Kč, na 12 cyklů 4 200 mg, maximální cena 12 558 Kč.

Oxaliplatinu, maximální cena 6670,03 Kč za 100 mg, není však nikdy realizována, cena běžná 218 Kč včetně DPH.

**Tabulka 5.** Náklady na přípravu chemoterapie

Příprava chemoterapie	
Xelox	
8 × 233,70 Kč (DPH 14%)	
Náklady lékárny 1 869,60 Kč	
Celkem ve prospěch Xelox	
-6 610,80 Kč	
Folfox 4	
12 × 706,70 Kč	
Náklady lékárny 8 480,40 Kč	

**Tabulka 6.** Náklady na aplikaci chemoterapie

Aplikace chemoterapie	
Xelox	
8 × 42 520	
Chemoterapie podání 1 784 Kč	
Celkem ve prospěch Xelox	
-23 932 Kč	
Folfox 4	
16 × (7 × 42 520 + 3 × 42 510)	
<b>Chemoterapie podání 25 716 Kč</b>	

**Tabulka 7.** Kalkulace FOLFOX4

FOLFOX4	
12 obousměrných cest a 250 Kč	6 000 Kč
Mzda lékaře	28 000 Kč
Náklady na žilní přístup	24 223 Kč
Náklady na hospitalizaci 24 dní	24 240 Kč
Příprava chemoterapie	8 480 Kč
Aplikace chemoterapie	25 716 Kč
Suma	117 459 Kč

**Tabulka 8.** Kalkulace XELOX

XELOX	
8 obousměrných cest a 250 Kč	4 000 Kč
Mzda lékaře	2 400 Kč
Náklady na žilní přístup	0 Kč
Náklady na hospitalizaci 24 dní	0 Kč
Příprava chemoterapie	1 870 Kč
Aplikace chemoterapie	1 784 Kč
Suma	10 054 Kč

Finanční náklady na oxaliplatinu při schématu:

- FOLFOX 3891,30 Kč
- XELOX 3967,60 Kč

Rozdíl je naprosto minimální a zanedbatelný, proto nebudeme při porovnání dvou režimů náklady na oxaliplatinu dále kalkulovat.

Velice jednoduchou kalkulací zjistíme, že náklady na léky jsou u kombinace XELOX o 49 462 Kč vyšší než u FOLFOX 4.

### Jaké jsou ostatní náklady na podání léčby

FOLFOX 4 je kontinuální aplikace cytostatik po 48 hodin, nemocný je tedy na každý cyklus 3 dny hospitalizován, den příjmu a dimise je kalkulován jako jeden den, tedy celkem 24 účtovaných dnů, náklady dle DRG 1010 Kč na lůžko a den, celkem 24 240 Kč náklady na hospitalizaci u FOLFOX 4. XELOX – náklady na hospitalizaci 0.

V tabulce 4 jsou uvedeny náklady na zavedení a odstranění žilního portu, péči o port, náklady na práci lékaře. **Náklady snížené o 21 615 Kč ve prospěch XELOX.**

Příprava chemoterapie účtovaná lékárnou přijde u FOLFOX na 8 480,40 Kč, u XELOX na 1 869,60 Kč, rozdíl 6 610,80 Kč ve prospěch XELOX.

Aplikace chemoterapie je uvedena na dalším obrázku včetně kódu výkonu. Výsledkem jsou **nižší náklady ve prospěch XELOX o 23 932 Kč.**

### Cesty k lékařům

U schématu FOLFOX 4 je potřeba 12 návštěv lékaře, za jednu návštěvu kalkulují náklady na cestu 250 Kč, což je průměrná cena, kterou po Plzni za jednu cestu účtuje Radiotaxi. Mzdu lékaře kalkulují jako hodinovou 600 Kč, to je se všemi odvody, práce lékaře při jedné hospitalizaci zabere 4 hodiny. U ambulantního schématu XELOX je potřebná práce lékaře 30 minut.

### Podání XELOX je méně nákladné

Jednoduchá kalkulace jednoznačně hovoří v ekonomický prospěch z kombinace XELOX:

Ostatní náklady: 117 459 Kč (FOLFOX4) – 10 054 Kč (XELOX) = 107 405 (-).

Náklady na léky: 66 640 Kč (XELOX) – 17 178 Kč (FOLFOX4) = 49 462 (+).

**Rozdíl je 57 943 Kč ve prospěch kombinace léčby s kapecitabinem XELOX proti FOLFOX 4 s kontinuálním podáním 5-FU.**

**Schéma XELOX je o 43 % nákladově výhodnější než schéma FOLFOX 4.** A to kalkulujeme pouze přímé náklady. S kapecitabinem ve schématu XELOX je léčba plně ambulantní, s minimálním nebezpečím nosokomiální infekce.

Nekalkulujeme psychický benefit nemocných, kteří nemusejí trávit 36 dní během půl roku v nemocničním zařízení (to je každý pátý den!!!).

Pokud započítáme všechny nemocné s kolorektálním karcinomem, uvedené v úvodu, kteří

každoročně absolvují v ČR adjuvantní chemoterapii pro kolorektální ca, roční úspora v řádově 4 000 nemocných bude přes 200 milionů korun. Kromě toho dosáhneme úspory lůžek, lékařů, sester a v závěru i pracovišť.

### Poznámka

Šetřit i utrácet umí každý. Umění je šetřit na správném místě. Přistoupíme-li na ideu, že pouze náklady na léky jsou mírou ekonomické zátěže, pak musíme přijmout i myšlenku, že zateplení domů je ekonomický nesmysl. Tím, že nezateplíme, přece ušetříme pár set tisíc. Pokud bude regulátor a ostatní státní autority operovat pouze s cenou léku jako jedinou poměřitelnou veličinou při stanovení ekonomické náročnosti terapeutické intervence, nenajdeme z těžké ekonomické situace našeho zdravotnictví nikdy pozitivní východisko.

### Literatura

1. Hans Joachim Schmoll. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5FU/LV as adjuvant therapy for stage III colon cancer. Survival follow up, ASCO GI 2012, abstrakt 388.
2. Doležal T. Farmakoeconomika nákladové efektivity kapecitabinu v adjuvantní terapii karcinomu tlustého střeva v podmínkách České republiky. Farmakoeconomika 2011; 1: 3–5.
3. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 2001; 19: 2282–2292.
4. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 1465–1471.

Článek přijat redakcí: 21. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 27. 9. 2012

**prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.**

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN  
E. Beneše 13, 305 99 Plzeň  
jindrich.finek@quick.cz