

# Jak nezaspat překotný vývoj u mnoh

Mnohočetný myelom představuje komplexní chorobu, jejímž patofyziologickým podkladem je proliferace plazmatických buněk v kostní dřeni. Jeho symptomy mohou být velmi pestré a mimořádně komplikované jsou zde i terapeutické algoritmy, kdy někteří pacienti podstupují i sedm linií léčby. To by se ale mohlo změnit. U velké části nemocných je možné intenzivní iniciální léčbou dosáhnout remise trvající mnoho let, kdy žádnou další terapii už nepotřebují. Otázka, jak docílit co nejvyššího podílu funkčně vyléčených pacientů, byla jedním z témat diskuse u kulatého stolu, která v červnu proběhla v Praze.

Mnohočetný myelom je druhé nejčastější nádorové onemocnění krve a jeho incidence dále stoupá. Každoročně si v České republice tuto diagnózu vyslechnou asi 550 lidí. Medián přežití se ještě na přelomu tisíciletí pohyboval kolem tří let, v současnosti dosahuje až deseti let. Díky stále se zlepšující léčbě tak roste prevalence. Aktuálně je třeba se v rámci systému starat o přibližně 4 300 takových nemocných.

Mnohočetný myelom představuje také onemocnění, které může sloužit jako model toho, jak by měla vypadat diskuse o organizaci péče i u ostatních závažných chorob. Je zde velmi aktivní a smelená komunita kliniků a lidí z komplementu, která drží kvalititu péče i výzkum v této oblasti na evropské

mi partnery uspořádalo začátkem června v Praze.

V úvodu setkání byl představen souhrnný dokument popisující přístup k mnohočetnému myelomu v regionu východní Evropy a Pobaltí. Tento White Paper vytvořila společnost Economist Impact a jeho hlavní závěry shrnul jeden z autorů Gerard Dunleavy. Z tohoto srovnání vychází Česká republika v mnoha parametrech jako země, která se pozitivně vymyká z hodnoceného regionu – ať už jde o organizaci péče, komunikaci mezi klíčovými hráči zdravotního systému, penetraci klinických studií nebo práci s daty. Některá slabá místa zde ale jsou, patří sem pozdní záchyt onemocnění a také mezera v dostupnosti léčby první linie, kdy v roz-



Foto Jiří Kotátko

hužel tato léčba není pro české nemocné standardně dostupná.

„Celkově si vážíme toho, že se u nás daří schvalovat strategické molekuly relativně rychle, prodleva u zmíněné trojkombinace v primoléčbě je spíše výjimkou. Mrzí nás, že zrovna u tohoto režimu zaostáváme, schváleno je to i v Bulharsku a Polsku, kde je jinak dostupnost inovativní léčby o mnoho horší. Nemyslíme si, že chceme přilížit. V Evropě byla tato kombinace pro první linii schválena již v roce 2019. Naším nemocným tak není nabízena jednoznačně nejlepší léčba, která je k dispozici. Pokud tu máme režim, který je v porovnání s ostatními dvojnásobně účinný, tak musíme udělat vše pro to, aby byl dostupný všem pacientům, kteří z něj mohou mít přínos,“ uvedl prof. Hájek.

Taková situace lékaře zatěžuje i při komunikaci s nemocnými: „Je těžké vysvětlovat nemocným, že takovou léčbu máme, ale nemůžeme ji použít,“ komentoval předseda České hematologické společnosti ČLS JEP prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

Podle MUDr. Aleny Mikové, ředitelky odboru léčiv VZP ČR, hraje v nastalé situaci roli více faktorů: „Situaci u mnohočetného myelomu sledujeme pečlivě a dlouhodobě, i když to není snadné, protože vývoj je zde mimořádně rychlý. Když si představíme současný algoritmus managementu tohoto onemocnění, vypadá to trochu jako schéma řazení vlaků na větším nádraží. Náklady se kumulují, protože pacienti přežívají déle – a právě delší přežití je náš cíl,“ uvedla MUDr. Miková a pokračovala: „Vidíme,

že klinická data u zmíněné trojkombinace jsou skutečně dobrá. Nebudeme ale zastírat, že se jedná o velký dopad do rozpočtu.“ Zásadní je domluvit se v rámci probíhajícího správního řízení s držitelem rozhodnutí o registraci: „Tato jednání jsou velmi obtížná, protože chceme, aby byla daná léčebná modalita dostupná všem indikovaným pacientům.“

S tím souhlasila MUDr. Jitka Vojtová, zdravotní ředitelka Oborové zdravotní pojišťovny. „Samozřejmě to vidím jako problém. Nechceme se pět let opožďovat s dostupností toho, co bychom měli nemocným nabídnout co nejdříve. Procento HDP, které jde do zdravotnictví, je ale stále nižší než v řadě evropských zemí, se kterými se srovnáváme v možnosti financování pokroku v medicíně, a konkrétně u mnohočetného myelomu je to skutečně výrazné.“

Prof. Hájek v této souvislosti zdůraznil, že posílení inovativní léčby první linie v konečném důsledku finanční rovnováhu nijak narušovat nemusí. „Prvotní dopad do rozpočtu se možná zdál plátcům a regulátorům příliš velký a zalekli jsme se toho. Je ale třeba se na to dívat s nadhledem. Dosud jsme používali šest až sedm linií léčby během deseti let, často velmi drahých, s krátkou dobou zklidnění choroby, léčili jsme tedy méně efektivně. Pokud používáme podobnou léčbu, výstup u každého dalšího relapsu je horší a horší.“

Nové možnosti dané především zmíněnou trojkombinací v úvodu léčby nám dovolí v průběhu deseti let použít jen tři léčebné linie a myslíme si, že frakce vyléčených pacientů nám stoupne až k třiceti

procentům. Ti už po primoléčbě žádnou další léčbu vyžadovat nebudou. Zatížení systému tedy bude významně nižší,“ vysvětlil prof. Hájek a vyjádřil naději, že tak začíná fáze, kdy by se všechny investice mohly začít vracet a celkové náklady na léčbu klesat. „Bohužel posun v úhradových mechanismech se těsně před dosažením tohoto cíle poněkud zasekl. Modely, kterými kalkulujeme dopad do rozpočtu, bychom měli modifikovat, abychom uměli hodnotit nejlépe v horizontu více let, ne jen jednoho roku.“

Podle MUDr. Mikové přechod k takovému pohledu v praxi naráží na bariéru pevně zabudovanou v systému veřejného pojištění. „Všichni uvažujeme v ročním horizontu. Vždy pracujeme s alokací financí v daném roce a je obtížné zohlednit že investice se nám začne vracet třeba za pět let.“ To potvrdila i MUDr. Vojtová: „Hrajeme na fiskální rok, preferujeme proto okamžitá řešení a nedokážeme zohlednit diagnózu jako celek v širším kontextu.“

Zdrojem úspory může být podle prof. Hájky i fakt, že pacienti budou léčení jen omezenou dobu. „Konečně jsme někdy před dvěma lety změnili dogma, že je nutná kontinuální léčba. To platilo, když doba do progresu byla dva roky. Nyní je PFS o mnoho delší a není možné nemocné zatěžovat léčbou trvale – a ani to podle všeho není nutné. Nové protokoly proto pracují s fixní dobou léčby. To, že můžeme počítat s dlouhým okresem bez léčby, je dobrá zpráva pro plátce, ale především pro pacienty, kterým to zvýší kvalitu života.“



Foto Jiří Kotátko

úrovni. Pacientská organizace podporující nemocné i jejich rodiny funguje dlouho a dobře. Lze stavět na propracované komunikaci s dalšími partnery o ekonomické stránce věci s tradicí každoročního farmakoekonomického workshopu. Je možné zmínit i iniciativu pro lékaře jiných odborností podporující časný záchyt onemocnění. Při všech rozhodnutích je možné se opřít o registr monoklonálních gamapatií, který sbírá data už od roku 2007. V tomto výčtu by se dalo ještě pokračovat. Nic z toho není samozřejmě a je za tím obrovské množství trpělivé práce. Ta musí pokračovat i do budoucna. Jinak by vše, co se podařilo, rychle začalo erodovat. Už nyní se zdá, že v některých aspektech dostupnosti léčby myelomu České republiky začíná ujíždět vlak. Dochází také k významným regionálním nerovnostem v rozložení potřebných kapacit. O tom, jak udržet současnou kvalitu péče o nemocné s mnohočetným myelomem, a především jak ji dále posunout, se hovořilo v rámci diskuse u kulatého stolu, kterou nakladatelství MEDICAL TRIBUNE CZ spolu s další-

poru s platnými evropskými guidelines nemohou být nemocní standardně léčeni neúčinnějším schváleným režimem.

## Nemocným dlužíme posílení primoléčby

Jak uvedl prof. MUDr. Roman Hájek, CSC., přednosta Kliniky hematologie FN Ostrava a předseda České myelomové skupiny, vyléčení myelomu je dnes reálné, a to u velké části pacientů. „Podle mého názoru je myelom vyléčitelný, respektive funkční vyléčení je zde možné – a nemyslím si to zdaleka jen já. Používáme pro to termín operational cure. Této definici odpovídají nemocní, kteří dostali jedinou léčbu, po níž v hluboké remisi žijí více než deset let a na toto onemocnění nikdy nezemřou. Pokud pacienta správně léčíme hned na začátku, má velkou šanci na to, že povede normální život a za patnáct, dvacet let zemře na něco úplně jiného než na myelom – s oblibou nemocným říkám, že na následky ‚rvačky v baru‘.“

Tento vývoj podporují stále účinnější režimy, které do léčby první linie nastupují. „V současnosti je ze schválených režimů neúčinnější kombinace daratumumab/lenalidomid/dexametazon, kde vlastně medián celkového přežití ještě ani neznáme. Po šesti letech žije 65 procent takto léčených nemocných. Vidíme ale, že se křivka přežití oplošťuje. A mezi těmito nemocnými jsou právě ti funkčně vyléčení,“ řekl prof. Hájek s tím, že bo-



Foto Jiří Kotátko

Economist Impact: Multiple Myeloma in Central Europe and the Baltics



www.trbn.cz/FAoc

ke stažení

# očetného myelomu

» Úspora přichází také s tím, jak originální léky přecházejí do kategorie generik a biosimilars. „Velmi pomáhá tento přechod do generik u např. lenalidomidu,“ podotkla MUDr. Miková.

Zadáním všech, kteří se touto problematikou zabývají, je podle MUDr. Mikové dát jednotlivým modalitám váhu i podle toho, jaký mají pro nemocného přínos: „Moc bych si přála, aby se nám to, co je otevřené a rozjednané, povedlo dotáhnout do úspěšného konce. Úkolem u myelomu by mělo být nastavení úhrad tak, aby se ty nejefektivnější léčebné modalitty dostaly ke všem pacientům. Finanční by i zde měly být alokovány tam, kde je to nejefektivnější z hlediska dalšího osudu pacientů.“

MUDr. Vojtová dodala, že svůj díl odpovědnosti v tom mají i klinici: „Lékaři by měli přemýšlet také o tom, zda léčbu indikují racionálně. Měli by zohledňovat i nákladovou efektivitu, protože to je v konečném důsledku v zájmu pacientů.“

K této zodpovědnosti se prof. Hájek hlásí: „Vytváří to tlak na edukaci hematologů. Musíme se umět rozhodnout, kdy přestat podávat jednoznačně paliativní

nenarážíme ani tak na úhradové limity jako na to, že chybějí výrobní kapacity. Pokud se nám podaří dobře implementovat CAR-T a bispecifické protilátky pro nemocné, kteří nedosáhnou kompletní léčebné odpovědi, respektive negativitu minimální zbytkové choroby, začne to být jiný scénář perspektivy dlouhého přežití. Přiblížíme se tomu, co je dnes například u Hodgkinova lymfomu, kdy se dlouhodobě musíme věnovat jen malé části pacientů s nepříznivou prognózou. U myelomu to bude podobné. Jen 20 procent nemocných bude obtížně léčitelných. Je to neuvěřitelný pokrok, který se tady děje.“

## Na regionu záleží

Téma rovného přístupu k léčbě na diskusi zvedla MUDr. Alexandra Jungová, Ph.D., z Hematoonkologického oddělení FN Plzeň. Připomněla, že v České republice je osm center specializované hematoonkologické péče pro dospělé – a už z pohledu na mapu je jasné, že nejsou rovnoměrně rozmístěna. Plzeňské pracoviště je jedním z nich – a putují na ně pacienti z rozsáhlého území

o nich nevíme, nedostanou se ani k diagnostice,“ řekl prof. Žák. Jednou z cest ke zlepšení je podle něj posílení sítě center rozšířené hematologické péče. „Ta existují a jsou schopna v určité míře podávat i centrovou léčbu, nejsou ale zatím legislativně ukotvena. V každém případě dostupnost péče mohou zlepšit. Terapeutické modalitty, které jsou vyzkoušené a bezpečné, by se mohly a měly podávat i tady. Chci se setkat s managementem Karlovarské krajské nemocnice, pokud tam bude zájem mít centrum rozšířené hematologické péče, podpoříme to.“

MUDr. Jungová by to uvítala: „Pomohlo by, kdybychom mohli více delegovat preskripci do regionálních center, máme s těmito pracovišti velmi dobré vztahy, vím, že mi v případě komplikací pacienta spolehlivě pošlou. Kolegové z regionálních center jsou proškolení, jde o atestované hematology, a přesto se léčba myelomu soustřeďuje u nás, kde je to závislé na jednom, dvou lidech.“

Nějaké skokové vyrovnání přístupu k péči ale na obzoru není: „Kdybychom měli jednoduchá řešení, tak bychom je dávno uplatnili. Tato situace trvá už pat-



Foto Jirí Kotátko

používat neúčinnější léky hned u nové diagnózy, velká část pacientů nebude potřebovat další léčbu, a nebude tedy potřebovat lékaře a sestry.“

## Neumíme zaručit bezpečnou hospitalizaci

Nástup nových terapeutických možností klade i nové nároky na podmínky, ve kterých je péče poskytována. A to přináší zcela praktické problémy. Prof. Hájek popsal ten asi nejpálčivější:

Úspěch moderní hematologie je určen bezpečností léčby. Inovativní imunoterapie dramaticky modifikuje imunitní systém. „To je to, co chceme, na druhou stranu to má i své negativní konsekvence. Pacienti jsou pak relativně dlouhou dobu velmi náchylní k infekci, a to i velmi závažné, někdy i život ohrožující. Myelom stále léčíme hlavně ambulantně, pokud ale takového pacienta potřebujeme bezpečně hospitalizovat, naše oddělení na to nejsou připravena. Bezpečná hospitalizace v takovém případě znamená jednolůžkový pokoj – a ten až příliš často nemáme. Za epidemie covidu-19 jsme viděli, že pokud je jeden pacient na pokoji infekční, je téměř nemožné uchránit ostatní ve sdílené místnosti. U jiných patogenů to není o mnoho jiné. Nejen plátce by mělo zajímat, že pak investujeme mnohdy dramatické částky do řešení iatrogenních komplikací. Investice do infrastruktury center potřebuje jasnou podporu ze strany ministerstva zdravotnictví.“ To potvrdil i prof. Žák: „Vidíme, že v takovém případě nemocného můžeme jen obtížně léčit na našem běžném standardním oddělení, už nyní naše standardní lůžko vypadá jako lůžko na JIP, a stejně tak je náročná péče z pohledu personálu.“

## Časný záchyt chrání kvalitu života

Tím, na čem se při diskusi plátci i klinici jednoznačně shodli, je nutnost pod-

pory časné diagnostiky mnohočetného myelomu. „Jako zástupci pojišťoven se hlásíme k tomu, abychom posílili především u odborné veřejnosti povědomí o této chorobě tak, aby tito nemocní byli zachycováni včas,“ uvedla MUDr. Vojtová.

Výbor České myelomové skupiny se spolu s pacientskou organizací snaží důležitost časné diagnostiky akcentovat a někteří členové výboru si tuto iniciativu vzali za svou. „Chápeme, že praktický lékař může vidět pacienta s myelomem třeba jednou za pět let a je obtížné možnost stále zahrnovat do diferenciální diagnostiky. Pokud ale na tuto možnost pomyslí, tak stanovení diagnózy je už jednoduché,“ popsal prof. Hájek. Česká myelomová skupina před několika lety věnovala hodně energie projektu CRAB, který praktické lékaře a některé speciality edukoval o nejčastějších symptomech myelomu. „Když jsme tímto směrem soustředili své síly, skutečně ke zlepšení došlo. Projekt prokázal, že taková systematická edukace vede k časnějšímu záchytu. Jakmile jsme s tím ale přestali, vše se vrátilo za poměrně krátkou dobu na předchozí úroveň. Proto se k tomu nyní vracíme s projektem CRAB II,“ řekl prof. Hájek a vysvětlil, proč je to důležité: „Pro prognózu pacienta není až tak podstatné, jestli se k nám dostane o půl roku dříve. Přesto bychom o něm měli vědět, především kvůli kvalitě života. Když do centra přijde se závažným poškozením orgánů, např. když je závislý na dialýze a trpí bolestmi po kompresivní zlomenině obratlů, je to pozdě. Jeho prognóza může zůstat stejná, ale jeho kvalita života bude trvale významně nižší.“ Podle prof. Žáka se i v tomto ohledu vrací téma regionálních disparit: „Rovněž v této otázce záleží na kapacitách, tam, kde je dobře dostupná péče, dochází k záchytu nemoci v časnějším stadiu.“

lon



Foto Jirí Kotátko

nákladnou léčbu s jen malým efektem.“

Výhodou u mnohočetného myelomu rovněž je, že plátci zde mohou mít do značné míry vývoj pod kontrolou. „Díky funkčnímu registru monoklonálních gamapatií víme, kolik je nemocných, a máme velmi přesné predikce, kolik jich bude. Tato data poskytujeme pojišťovně, regulátorům i firmám, protože i oni potřebují plánovat,“ řekl prof. Hájek.

## Do hry vstupují CAR-T a bispecifické protilátky

Tím hlavním předpokladem posunu ale je, že všichni zainteresovaní jsou zvyklí spolu komunikovat. „U myelomu se nám již dříve povedlo jednotlivé přípravky srovnat tak, aby přes nástup stále nákladnějších inovativních léků byla platba za pacienta stejná. Vytvořil se tak prostor například pro vstup bispecifických protilátek nebo CAR-T. První z bispecifických protilátek v této indikaci bude standardně hrazena od 1. července, druhá je zatím dostupná pouze po individuálním posouzení přes paragraf 16. U CAR-T je uzavřeno jednání o ceně, ale ne o úhradě,“ popsal MUDr. Miková.

To oceňuje i prof. Hájek. „Dostupnost léčby relapsu onemocnění je v České republice nebývale vysoká. Nové modalitty jako bispecifické protilátky a terapie CAR-T nás opět posunou dále. Zatím nedokážeme říci o kolik, ale určitě významně. U terapie CAR-T v současnosti

od Hořovic až po západní hranici. „Zajímalo mě, jak a odkud k nám nemocní za léčbou cestují. U 237 pacientů jsem porovnávala délku trasy do centra podle GPS navigace. Průměrná vzdálenost, kterou urazí, je 73 kilometrů, průměrná doba cesty 73 minut. Nadpoloviční většina pacientů ale jezdí více než 100 km a děle než 1,5 hodiny. To je třeba násobit dvěma, protože se musejí dostat i domů. Jde přitom vesměs o starší lidi,“ uvedla MUDr. Jungová. Navíc nemocní s myelomem mají ve srovnání s jinými hematoonkologickými pacienty nízkou kvalitu života. To je dáno i tím, že přirozený průběh onemocnění často vede k renálnímu selhání s nutností náhrady funkce ledvin. Je také doprovázen vysokým rizikem fraktur, nemocné typicky postihují bolestivé zlomeniny obratlů. Kostní postižení má až 80 procent pacientů. Anémie pak má za důsledek únavu. „U myelomu je léčba standardně aplikována jednou týdně. Pro naše nemocné je pravidelné dojíždění do centra skutečně zatěžující.“

V tomto kontextu MUDr. Vojtová potvrdila, že problematický je především Karlovarský kraj: „Vychází to snad ze všech analýz dostupnosti péče.“

Jedním z důsledků tohoto stavu je poddiagnostikovanost. „Vidíme, že v Karlovarském kraji je hematoonkologických nemocných méně než jinde. Některý epidemiologický důvod pro to s vysokou pravděpodobností není. Prostě

náct let a spíše se zhoršuje. Neměli bychom si zastírat, že personální a kapacitní problémy mají i některá velká centra ve fakultních nemocnicích. Pak se stahují do sebe, ve vztahu k ostatním pracovištím se chovají spíše pasivně a neposkytují potřebný servis svému regionu,“ komentoval prof. Hájek a znovu připomněl, že v tomto kontextu by všem pomohlo, kdyby se zvýšil důraz na efektivní léčbu první linie: „Tím, že budeme moci



Foto Jirí Kotátko