

O terapii niestandardowej i nie tylko... słów kilka

# Bez standardu? Ostrożnie!

Wojciech Matusewicz



Każdy powinien być leczony wg obowiązujących standardów, nowocześnie, zgodnie z zasadami etyki. Powyższe narzuca lekarzom sumienie, ustawa o zawodzie lekarza i kodeks etyki lekarskiej. Według Europejskiej Karty Praw Pacjenta, każdy chory ma prawo nie tylko do innowacji (artykuł 10.), ale również do bezpieczeństwa (artykuł 9.).

Pacjent musi być traktowany podmiotowo, tzn. lekarz powinien indywidualizować terapię, ordynując takie leki, które w konkretnym przypadku w danej chwili będą najskuteczniejsze i najbezpieczniejsze. Jest to możliwe, ponieważ w każdej grupie terapeutycznej znajduje się wiele leków (w tym refundowanych), które można zastosować. Czyż nie są to więc terapie *niestandardowe*?

## Medycyna to sztuka

W ostatnich latach osiągnięto znaczący postęp w leczeniu chorób nowotworowych, reumatoidalnych, chorób rzadkich i ultrazadkich. Jako lekarz ciągle rozumiem jednak pod pojęciem terapii standardowej ordynowanie leku zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, sposobem podawania, drogą podania, dawkowaniem (to wszystko opisane jest w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta). Nie zawsze jednak (i często słusznie) lekarze są posłuszni i nie stosują się do rekomendacji, zaleceń i wytycznych publikowanych przez towarzystwa naukowe. Gdyby zalecenia (standar-

dy) były bezkrytycznie realizowane, często do zachowawczego leczenia pacjentów wystarczyłby skrócony kurs medycyny i kliknięcie w komputerze odpowiedniej wtyczki. Tymczasem medycyna nie można się nauczyć do końca życia – medycyna to sztuka.

W 1999 r. zarejestrowano w USA preparat Vioxx (rofekoksyb) do leczenia ostrego, doraźnego bólu. Nie uzyskał on rejestracji do leczenia bólu przewlekłego (np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów). Lekarze jednak chętnie (dzięki marketingowi) stosowali ten lek przewlekłe, właśnie w reumatoidalnym zapaleniu stawów, ponieważ w tej chorobie dominuje ból. Konsekwencją takiego *leczenia niestandardowego* była śmierć wielu osób.

Zbyt szerokie stosowanie terapii niestandardowej zwłaszcza w:

- innym niż zarejestrowane wskazaniu leku,
- innym dawkowaniu,
- innej drodze podawania (*off label, unlicensed prescriptions*) jest ostatnio rozpowszechnione – zwłaszcza w onkologii, ale nie tylko.

### Tonący brzytwy się chwyta

Lekarze stosują leki poza wskazaniami również z przyczyn ekonomicznych. Niektóre preparaty zarejestrowane do leczenia danej choroby są tak drogie (a więc nieosiągalne dla wielu społeczeństw), że sięga się po preparaty tańsze, o takim samym mechanizmie działania. Klasycznym przykładem jest Avastin (bevacizumab), bardzo skuteczny w leczeniu zwyrodnienia płamki prowadzącego do ślepoty, ale niezarejestrowany do tego wskazania. W świecie zarejestrowano do leczenia tej choroby inny lek – Lucentis ramibizumab, równie skuteczny, ale droższy.

Stosowanie przez lekarzy preparatu niezarejestrowanego do danego wskazania, mimo że istnieje inny lek dostępny do danego wskazania, prawnicy nazywają *off off label*. Czy jest to zgodne z prawem? Zdania prawników są podzielone, a przepisy w różnych krajach różnie to regulują.

Zamożna Japonia nie refunduje terapii niezgodnej z rejestracją (*off label*), w Niemczech (równie zamożnym kraju) ściśle określono warunki, kiedy wolno – i to tylko w onkologii – podjąć decyzję o pozastandardowym (poza wskazaniami) zastosowaniu leku. W onkologii lekarze i pacjenci często w dobrej intencji stosują zasadę *tonący brzytwy się chwyta*. I co się dzieje? Brzytwą potrafi obciąć ręce, a tonący ginie często szybciej. Pacjenci, leczeni niestandardowo (*off label*) są narażeni o 20 proc. częściej na groźne polekowe objawy niepożądane.

Już wspomniałem o preparacie Vioxx w reumatologii, ale znane są i opisywane bardzo często powikłania zakrzepowo-zatorowe po talidomidzie (jeden z częściej stosowanych leków w *off label*) w onkologii. Ale jest to wierzchołek góry lodowej, onkolodzy niechętnie reje-

” Pacjenci leczeni niestandardowo (*off label*) są narażeni o 20 proc. częściej na groźne polekowe objawy niepożądane ”

strują działania niepożądane leków, wszak choroba nowotworowa sama może dawać tyle objawów, że często nie wiadomo, czy zwiększona np. gotowość do zakrzepów to wynik chorób czy leków – niestety, często leków.

Nie warto nawet mówić, że prawie nikt w Polsce nie liczy (ja to kiedyś robiłem) kosztów związanych z leczeniem chorych, u których wystąpiły działania niepożądane leków.

### Czym zajmuje się AOTM?

Zaledwie od kilku tygodni jestem szefem polskiej agencji HTA – Agencji Oceny Technologii Medycznych, a dla farmakologa klinicznego to duża satysfakcja i duże wyzwanie.

” Opłacalność to najtańsza opcja terapeutyczna, a nie najtańszy lek ”

Agencja Oceny Technologii Medycznych zajmuje się rekomendacjami dotyczącymi wdrażania nowych technologii medycznych (w tym, a może głównie, lekowych). Rekomendacje dotyczą celowości – przede wszystkim z przyczyn ekonomicznych – terapii lekowych finansowanych przez NFZ. Ostatnio wydajemy rekomendacje dotyczące zasadności umieszczania leków na listach leków refundowanych – to wielka odpowiedzialność, ale wreszcie praktyka refundacji tej części koszyka świadczeń gwarantowanych i finansowanych z funduszy publicznych może stać się całkowicie przejrzysta.

Nie ma dzisiaj wątpliwości, że rozwój HTA jest najlepszym ze znanych narzędzi do rekomendacji płatnikowi (MZ, NFZ) najbardziej:

- skutecznych,
- bezpiecznych,
- opłacalnych metod leczenia obywateli.

W tym ostatnim wypadku opłacalność to najtańsza *opcja terapeutyczna*, a nie najtańszy lek. Analizie muszą podlegać wszystkie składowe koszty, takie jak sposób podania leku, ewentualna konieczność hospitalizacji pacjenta w celu podania leku, droga podania leku, mnogość działań niepożądanych itd., itp.





foto: Wally McNamee/CORBIS

„ Trzeba pamiętać, że wszystkie analizy farmakoekonomiczne są obarczone błędem, stąd niepewność powinna towarzyszyć każdej rekomendacji „

Jednakże rekomendacje Agencji, jakiegokolwiek by były, nie mogą być ostateczne (choć np. w Anglii tak jest). Dlatego zaproponowałem, aby nasza Agencja wydawała rekomendacje nie tylko jednoznacznie pozytywne lub negatywne, ale również tymczasowe do stosowania danej technologii, warunkowe, ograniczone itp. Nie może być dla Agencji wyrocznią zalecenie WHO, że lek jest opłacalny dla płatnika tylko wtedy, kiedy kuracja każdego pacjenta nie przekracza 3 wartości PKB (co w Polsce wynosi 85 tys. zł na rok), wszak zamożność różnych krajów jest różna. Na marginesie, połowa kapitału całego świata jest skupiona w rękach 500 obywateli globu. Gdzie tu sprawiedliwość! Trzeba pamiętać, że wszystkie analizy farmakoekonomiczne są obarczone błędem, stąd niepewność powinna towarzyszyć każdej rekomendacji.

### Terapia inicjująca

Wydane rekomendacje dają płatnikowi w ochronie zdrowia możliwość podejmowania ostatecznej decyzji. Jeśli rekomendacja danej terapii jest niekorzystna dla pacjenta, ale korzystna dla płatnika, bo nie musi jej finansować, podejmując ostateczną decyzję, trzeba wziąć

pod uwagę, czy dana metoda lecznicza jest wybitnie innowacyjna, jaką populację obejmie, jakie mogą być korzyści społeczne, jeżeli ją jednak zastosujemy. W tym też kontekście wiele kontrowersji budzi wprowadzana instytucja *terapii inicjującej* (podanie w pierwszym rzucie choroby leku najtańszego).

Klinicyści sprzeciwiają się temu stanowczo. Koncerny farmaceutyczne mówią tak albo nie – zależy, czy ich produkt będzie preferowany. Płatnik mówi tak, bo musi dbać o finanse publiczne i racjonalnie wydawać pieniądze. Jeżeli tak, to trzeba wziąć pod uwagę nie tylko analizy ekonomiczne, ale uwzględnić badania porównawcze leków pretendujących do terapii inicjującej. Używając terminologii bokserskiej, ten, kto na ringu przegrywa przez nokaut jest mniej skuteczny (pod warunkiem, że były zachowane reguły *fair play*). W medycynie nazywamy to badaniem porównawczym dwóch leków (*head to head*). Sęk w tym, że leki pretendujące do terapii inicjującej takich badań często nie mają.

### Medycyna i fakty

W tym, ale również w każdym innym wypadku, AOTM powinna wydawać rekomendacje, posługując się takim orężem, jakim jest medycyna oparta na faktach naukowych (*Evidence Based Medicine* – EBM), a nie na filozofii innej EBM (*Eminence Based Medicine*), czyli medycynie opartej *na sławie* tej czy innej firmy farmaceutycznej, tego czy innego pojedynczego eksperta. Równocześnie społeczeństwo żąda nowych technologii medycznych, nie zdając sobie często sprawy, że nowe leki to nierzadko produkty genetycznie modyfikowane. W Polsce istnieje duży opór społeczny przeciwko żywności genetycznie modyfikowanej (bo nikt z głodu nie umiera), ale jest, być może nieświadome, przyzwolenie na leki genetycznie modyfikowane. I tak, konkludując, przy wydawaniu ostatecznych decyzji dotyczących finansowania kosztownych terapii z pieniędzy publicznych:

- prezes NFZ musi być bezduszny (pilnuje finansów publicznych),
- minister zdrowia nie może być bezduszny (dba o zdrowie społeczeństwa),
- Agencja Oceny Technologii Medycznych musi być bardzo merytoryczna i tutaj jest, niestety, największa możliwość popełnienia błędów, które mogą skutkować konsekwencjami decyzji czy to Ministerstwa Zdrowia czy NFZ.

Pamiętajmy jednak, że medycyna jest ciągle ułomna i często zachwyty nad nowymi lekami są nieuprawnione, a wstrzemięźliwe decyzje ministra zdrowia czy prezesa NFZ dotyczące wprowadzania nowych leków do terapii uzasadnione z przyczyn ekonomicznych bądź merytorycznych, choć często niepopularnych społecznie i politycznie.

Autor jest dyrektorem Agencji Oceny Technologii Medycznych