

# farmakoekonomika

## 2

červenec 2006

ročník 1

číslo 2

**zprávy z ČFES**

**dopisy**

**původní práce**

**farmakoekonomické studie**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Zprávy z České farmakoekonomické společnosti (ČFES)</b>   | <b>33</b> |
| (Z. Adam, Š. Sedláčková)   | <b>43</b> |
| <b>Farmakoekonomika v onkologii třetího tisíciletí</b>   | <b>45</b> |
| (L. Smolej)  |           |
| <b>Nákladovost léčby schizofrenních poruch v České republice</b>   | <b>46</b> |
| (J. Skoupá, J. Vaněk, V. Černá)  |           |
| <b>Vývoj nákladů na terapii schizofrenních poruch v letech 2002–2007</b>   | <b>49</b> |
| (J. Skoupá, J. Vaněk, V. Černá)  |           |
| <b>Refluxní choroba jícnu (GERD) – ekonomická analýza</b>  | <b>52</b> |
| (J. Skoupá)  |           |
| <b>Farmakoekonomická analýza capecitabinu v adjuvantní léčbě kolorektálního karcinomu – srovnání s režimem 5-FU/LV</b> | <b>56</b> |
| (L. Jirásková, T. Doležal)   |           |
| <b>Léčba pacientů se současným výskytem diabetu a hypertenze je spojena s vyššími náklady</b>                          | <b>42</b> |
| <b>Clopidogrel je významně nákladově efektivní u pacientů po PCI</b>   | <b>42</b> |
| <b>Intenzivní inzulinová léčba představuje výrazně nákladově efektivní přístup u kriticky nemocných</b>                | <b>44</b> |
| <b>Zlepšení kontroly glykemie u diabetiků se vyplácí</b>   | <b>51</b> |
| <b>Kombinace budesonidu a formoterolu je výhodná pro léčbu astmatu</b>   | <b>51</b> |
| <b>Bortezomib zvyšuje kvalitu života pacientů s mnohočetným myelomem</b>   | <b>55</b> |
| <b>Komplikace a hospitalizace zvyšují náklady na léčbu diabetu 2. typu</b>   | <b>63</b> |
| <b>Farmakoekonomická analýza studie IDEAL ve Švédsku a USA</b>   | <b>64</b> |
| <b>Nežádoucí účinky opioidů prodlužují hospitalizaci a zvyšují náklady</b>   | <b>64</b> |
| <b>Alzheimerova nemoc: stadium onemocnění ovlivňuje náklady</b>  | <b>64</b> |

## Vážené kolegyně a kolegové,

právě otevíráte druhé číslo časopisu *Farmakoekonomika*, který brzy po svém uvedení na svět vstupuje do významné etapy svého krátkého života. Stává se tímto oficiálním periodikem České farmakoekonomické společnosti (ČFES). ČFES již ukrajuje druhý rok své existence a má se čile k světu – pořádá odborné akce (říjen 2005 – pracovní den na téma hypolipidemia, březen 2006 – seminář na téma QALY a modelování, červen 2006 – 1. slovensko-česká farmakoekonomická konference v Bratislavě), vytváří guidelines pro provádění farmakoekonomických studií a kritické hodnocení léčebných postupů a na podzim rozjždí cyklus edukačních seminářů o základních tématech farmakoekonomiky.

O tom všem, stejně jako o dalších připravovaných aktivitách se budete dozvídat pravidelně (4x do roka) na stránkách časopisu *Farmakoekonomika* v rubrice Zprávy z ČFES. Členové ČFES budou časopis dostávat zdarma jako součást svého členství ve společnosti. Časopis nebude nadále financován formou tištěné inzerce, ale bude sponzorován z rozpočtu ČFES formou edukačních grantů.

Číslo, které držíte v ruce, je krokem vpřed také z jiného pohledu. Najdete v něm několik původních sdělení z oblasti farmakoekonomiky schizofrenie, gastroezofageálního refluxu a kolorektálního karcinomu. Dostáváme se tedy od věcí obecných a přehledových ke specifickým farmakoekonomickým analýzám v podmínkách systému České republiky, což je naprosto žádoucí. Tímto vyzýváme všechny autory k publikování farmakoekonomických analýz, nebo dokonce původních farmakoekonomických studií tak, aby mohly být široce diskutovány a případně

odborně oponovány. České farmakoekonomické prostředí bezesporu trpí zásadním nedostatkem původních dat a toto je jedna z cest, jak tuto překážku překonávat. Do dalších čísel připravujeme i přehledové a edukační články – například seriál o modelování ve farmakoekonomice, metodách budget impact analýzy nebo přenositelnosti farmakoekonomických dat mezi zeměmi. V příštím čísle také naleznete příspěvky, které se vrací k 1. slovensko-české farmakoekonomické konferenci, která se uskutečnila v červnu 2006 v Bratislavě.

Ještě připomínáme, že aktuální informace a archiv naleznete na internetových stránkách [www.farmakoekonomika.cz](http://www.farmakoekonomika.cz), které by od konce září měly dostat nový design a přátelštější podobu. Zde je také možnost získat přihlášku do ČFES.

I přes značné letní turbulence v české politice a přeneseně i ve zdravotnictví věříme, že koncept farmakoekonomického hodnocení preventivních a léčebných postupů stojí na pevných metodických základech a je ve své podstatě nezávislý na zabarvení politické scény. Budeme vděční za všechny vaše podněty ke koncepci časopisu i celé ČFES a těšíme se na další setkávání.

Příjemné letní dny!

**Jan Švihovec**

Ústav farmakologie 2. LF UK,  
předseda ČFES

**Tomáš Doležal**

Ústav farmakologie 3. LF UK,  
místopředseda ČFES, šéfredaktor časopisu  
Farmakoekonomika

### Redakční rada:

MUDr. Martin Anders, Ph.D.  
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha  
PhDr. Lucie Antošová  
Institút ekonomických studií FSV UK, Praha  
Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.  
Odbor léčiv a PZT VZP  
MUDr. Bohumil Seifert  
Společnost všeobecného lékařství  
Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.  
Ústav farmakologie 2. LF UK, Praha  
Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.  
Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové  
Doc. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.  
Masarykův onkologický ústav, Brno

Šéfredaktor: MUDr. Tomáš Doležal

Redakce: Mgr. Kateřina Vnoučková  
vnouckova@farmakoterapie.cz

registrace: MK ČR E 16408

ISSN: 1801-6367

Předplatné zajišťuje: SEND Předplatné, P.O. Box 141, 140 21 Praha 4  
tel.: 225 985 225, [www.send.cz](http://www.send.cz)

Články publikované v tomto časopise reprezentují názor autora či autorů. Jakákoliv část obsahu nesmí být kopírována nebo rozmnožována jakýmkoliv způsobem a v jakékoliv formě bez souhlasu Farmakon Press, spol. s r.o.. Redakce nezodpovídá za obsah inzerce a reklamy.

© 2006 Farmakon Press, spol. s r.o.

## Zprávy z České farmakoekonomické společnosti (ČFES)

[www.farmakoekonomika.cz](http://www.farmakoekonomika.cz)

### **Plánované akce v roce 2006**

ČFES pořádá dne 19. října 2006 v Lékařském domě II. pracovní den, tentokrát na téma Farmakoekonomika v onkologii. Program bude upřesněn.

ISPOR – International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research – **9. výroční evropský kongres** – Kodaň, Dánsko: 28.–31. 10. 2006, časná registrace do 26. 9. 2006.

### **Pracovní skupina pro tvorbu guidelines**

Pracovní skupina pracuje ve složení (podle abecedy) – Doležal Tomáš, Dosedělová Martina, Gregor Zbyněk, Hájek Petr, Kmínek Aleš, Minárik Juraj, Německá Lucie, Prokeš Michal, Sechser Tomáš, Šimonová Jana, Švihovec Jan. Další členové jsou vítáni.

Pracovní skupina ČFES pro tvorbu guidelines si dala za cíl vytvořit dva typy doporučených postupů:

- Farmakoekonomické zhodnocení návrhu na zařazení léčivého přípravku do kategorizace léčiv v ČR
- Směrnice pro farmakoekonomické analýzy v ČR

**Prvním projektem** bylo standardizovat proces kritického farmakoekonomického posouzení nových léčiv v rámci kategorizace. Zástupce ČFES se na jaře 2006 stal spolupracujícím členem KLPK ČLS JEP (Komise pro lékovou politiku a kategorizaci) a ČFES jako jedna z odborných společností vypracovala několik posudků na nákladově náročné položky.

Reakcí na tuto zkušenost je níže uvedený standardizovaný postup takového zhodnocení.

### **Farmakoekonomické zhodnocení návrhu na zařazení léčivého přípravku do kategorizace léčiv v ČR – podklad pro KLPK a Kategorizační komisi**

Cílem tohoto procesu je kritické posouzení návrhu výrobce, ministerstva zdravotnictví, odborné společnosti nebo zdravotní pojišťovny, které znamená příchod nového léku do systému (příhlášky typu A) nebo významné změny ve výši úhrad nebo regulace preskripce (formulace P).

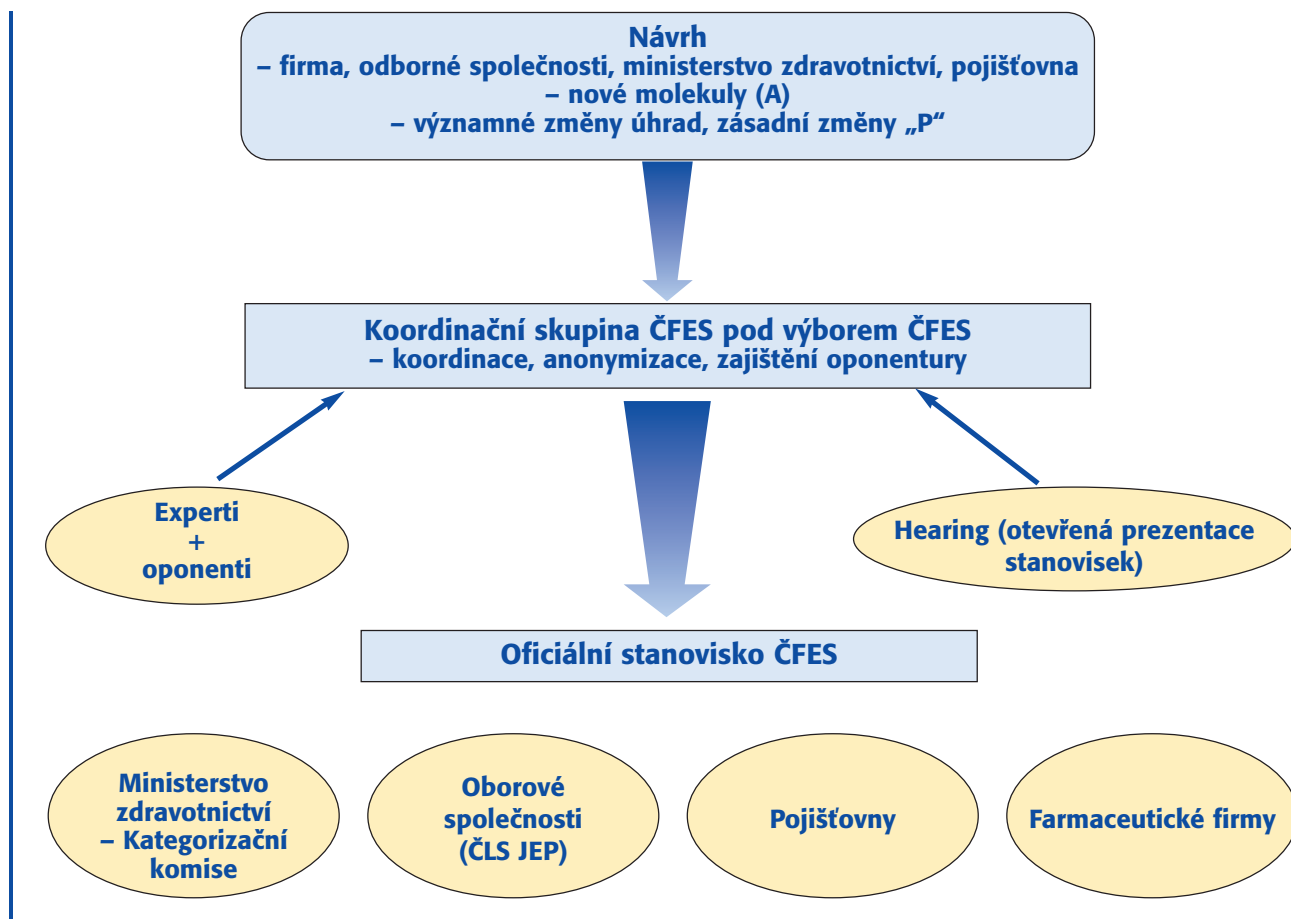
Podobně jako ve většině evropských zemí by proces hodnocení měl vedle posouzení kvality, účinnosti a bezpečnosti obsahovat také posouzení nákladové efektivity v rámci lokálního zdravotního systému (tzv. čtvrtá překážka).

V případě dostupnosti příslušných dat je žádoucí provést základní farmakoekonomickou rozbíhu typu BIA (budget impact analysis), odhadnout velikost cílové skupiny a definovat rozsah výdajů z prostředků veřejného zdravotního pojištění (PVZP). Nákladovou efektivitu je žádoucí doložit farmakoekonomickými studiemi typu cost-utility nebo cost-effectiveness v ideálním případě za použití českých dat. Perspektivou hodnocení je v tomto případě perspektiva plátce (zdravotní pojišťovny), popř. perspektiva celé společnosti (včetně nepřímých nákladů).

Česká farmakoekonomická společnost (ČFES) navrhuje vytvoření nezávislého procesu hodnocení nových terapeutických postupů z pohledu farmakoekonomiky. Pro

účely tohoto procesu vytváří strukturu hodnocení (**obrázek 1**) a doporučený formulář, který prošel oponentním řízením v rámci ČFES.

**Obrázek 1** Struktura hodnocení nových terapeutických postupů z hlediska farmakoekonomiky



## Formulář ČFES

- 1. Název účinné látky, přípravku, ATC skupina**
- 2. Indikace + stávající nebo navrhované P** (výrobce nebo jinou stranou)
- 3. Stručné klinické zhodnocení v rámci terapeutické skupiny** (klinické výhody/nevýhody)

Základní klinické studie (včetně podskupin pacientů), především komparativní studie vs alternativní intervence, ale také placebem kontrolované studie, metaanalýzy a systematické přehledy randomizovaných klinických studií. Cílem této části je stanovit postavení léčiva oproti ostatním v rámci terapeutické skupiny a příbuzných skupin.

- 4. Dostupné farmakoekonomické analýzy ve světě** (především výsledky CEA, CUA oproti stávající terapii)

Zejména farmakoekonomické studie publikované v peer review časopisech s dostatečným impact factorem. Je třeba nalézt výsledky definované pomocí poměrů cena/QALY; cena/rok získaného života; cena/zabránění příhody apod. Cílem není snaha aplikovat v zásadě nepřenositelná zahraniční farmakoekonomická data, ale spíše posoudit postavení intervence v daném systému oproti alternativním postupům a její pozice ve srovnání s akceptovanou hranicí výdajů za QALY, LYG apod.

Každou uvedenou studii je žádoucí zhodnotit pomocí těchto otázek:

- 4.1 Je cíl ekonomického hodnocení správně stanoven?
- 4.2 Jsou vyčerpávajícím způsobem popsány alternativní intervence?
- 4.3 Na základě jakých důkazů byla určována efektivita intervence?
- 4.4 Byly identifikovány všechny relevantní náklady a přínosy pro každý postup a změřeny v patřičných fyzikálních jednotkách?
- 4.5 Byly provedeny přírůstkové (inkrementální) analýzy všech alternativních postupů? Byla provedena diskontace?
- 4.6 Jsou výsledky studie přenositelné na populaci pacientů, která bude léčena v rámci požadované indikace?
- 4.7 Byla vzata v úvahu nejistota při určování nákladů a důsledků?
- 4.8 Nebyly opominuty některé důležité aspekty zajímaví uživatele?

### **5. Posouzení farmakoekonomické části návrhu (především bodů 15, 16, 17 formuláře Návrh na zařazení léčivého přípravku do kategorizace léčiv v ČR/2006)**

- 5.1 Byly vzaty v úvahu všechny relevantní náklady pro náš zdravotní systém?
- 5.2 Jsou uvedeny všechny dostupné farmakoekonomické studie a analýzy?
- 5.3 Byl vhodně vybrán komparátor? apod.

### **6. Dostupné farmakoekonomické analýzy v ČR**

Cenné jsou jakékoliv analýzy obsahující nákladové položky, prakticky především analýzy nákladů typu cost-of-illness.

### **7. Odhad léčených pacientů v ČR/rok**

Je třeba uvést relevantní epidemiologická data typu prevalence/incidence daného onemocnění v ČR (zejména ÚZIS), popř. aplikovat zahraniční epidemiologická data, která je možné považovat za přenositelná.

### **8. Odhad výdajů v ČR**

Nejlépe ve formátu náklady na roční terapii, na jeden léčebný cyklus apod.

### **9. Definice a kvantifikace přínosů dané intervence v ČR**

Pokud jsou k dispozici klinické studie přinášející prognostické závěry typu pokles výskytu přesně definovaných příhod (např. infarktu myokardu, CMP, exacerbace astmatu) a aplikovat je na epidemiologickou situaci v ČR.

### **10. Navýšení výdajů oproti stávající terapii**

Ve srovnání s terapií, která je v daném čase považována za „zlatý standard“, a definovat rozdíl výdajů za použití epidemiologických dat.

### **11. Závěr (+ doporučení výše úhrady)**

**Druhým projektem** pracovní skupiny pro tvorbu guidelines bylo vypracování směrnic pro provádění farmakoekonomických analýz v rámci České republiky po vzoru některých zemí (např. Nizozemsko, Nový Zéland, Polsko). ČFES je přesvědčena o nezbytnosti získávat farmakoekonomická data v podmínkách našeho zdravotního systému a tato směrnice, která prošla oponentským řízením v rámci ČFES, by takovému výzkumu měla napomoci.

### **Návrh směrnice pro farmakoekonomické analýzy v ČR**

#### **Komu je směrnice určena**

Tento návrh směrnice je určen všem osobám a subjektům, které se zabývají farmakoekonomickým hodnocením nových

léků, aby jim byla nápomocna při provádění studie. Zároveň je určena všem osobám a subjektům, které se zabývají hodnocením farmakoekonomických studií.

#### **Perspektiva studie**

Ve studii musí být uvedeno hledisko, z něhož jsou zkoumány dopady zavedení nového léku. Od toho se odvíjí typ nákladů a přínosů, které budou kalkulovány. Zkoumání může být prováděno například z hlediska pacienta, zdravotní pojišťovny, zdravotnického zařízení. I když bude zkoumání prováděno z různých hledisek, vždy je třeba tato hlediska jasně definovat, a zejména popsat i očekávané dopady na pacienta. Zde je třeba odlišit sociální náklady, tedy finanční zatížení (počítatelné náklady), od sociálních hodnot, které jsou finančně nevyčíslitelné. Příklad: Oslepnutí způsobí pacientovi ztrátu výdělků, nezbytnost nákupu určitých pomůcek, které nejsou

vždy hrazeny z veřejných zdrojů, atd. Naopak samotná hodnota zraku je samozřejmě finančně nevyčíslitelná.

### Časové hledisko vzniku studie

Farmakoekonomické studie mohou být prováděny kdykoli během životního cyklu léku. Prvotní studie zpravidla realizuje výrobce léku (fáze II a III). Studie prováděné během IV. fáze cyklu, tedy po uvedení léku na trh, mají potenciál ověřit výsledky předchozích očekávání a poskytnout zřetelnější obraz nového léku v reálném prostředí široké klinické praxe.

### Kdo má farmakoekonomickou studii provádět

Neexistuje žádné omezení, který pracovník – lékař, ekonom, farmaceut či jiný odborník – by měl studii provádět, z textu studie však musí být zřejmé, v jakém vztahu je se zadavatelem studie. Důležité je, aby způsob provedení studie byl v souladu s těmito směrnicemi.

### Technika analýzy (1)

**Technika analýzy musí odpovídat účelu studie. Existují tyto hlavní typy analýzy:**

- Analýza minimalizace nákladů (cost-minimization analysis, CMA). Tuto metodu je vhodné použít v případě, kdy jsou klinické výsledky (tj. účinnost a bezpečnost) daného léku a srovnávaného léku (komparátoru) prakticky stejné. V takovém případě se při rozhodování zvažují jen náklady.
- Analýza nákladů a dopadů (cost-consequence analysis, CCA). Náklady na lék a výsledky jeho podávání jsou prezentovány odděleně, přičemž jak náklady, tak výsledky jsou porovnávány s komparátorem. Znamená to např. separátní vyčíslení nákladů na samotný lék, na hospitalizaci, ostatní náklady, počet odvrácených případů cévní mozkové příhody, počet závažných i nezávažných nežádoucích příhod atd., jednak u nového léku a jednak u léku, se kterým je nový lék srovnáván. Sumární hodnocení je tak přeneseno na čtenáře studie.
- Analýza nákladové efektivity (cost-effectiveness analysis, CEA). Při tomto typu studie se náklady ve formě inkrementálních, tedy přírůstkových, nákladů porovnávají s inkrementálními výsledky léčby nového léku i komparátoru. Důležité je nejen procentní vyjádření, ale i uvedení absolutních čísel. Ukazatelem klinického stavu mohou být např. snížení krevního tlaku v mm Hg, počet odvrácených dní pracovní neschopnosti, počet zachráněných životů, počet získaných roků života. Účinky intervencí jsou vyjádřeny jednou hlavní proměnnou, přičemž tyto proměnné se již nesumují do žádných souhrnných indexů či podobných čísel (jako je QALY, viz dále).

■ Analýza užitečnosti nákladů (cost-utility analysis, CUA). Inkrementální náklady jsou porovnávány s inkrementálními výsledky tak jako v případě CEA, ale výsledky jsou měřeny speciální formou, nejčastěji pomocí získaných roků zlepšené kvality života (quality-adjusted life year, QALY). Pokud je užitá jiná podobná alternativa, je třeba zdůvodnit, proč nebyla QALY použita. Jiné alternativy jsou např. následující: rok zdravého života (HeLY), který též začleňuje riziko mortality a morbidit do jediného čísla, nebo TwiST (čas strávený bez příznaků nemoci a toxicity léčby), DALY (rok o snížené kvalitě života) apod. (2).

■ Analýza prospěšnosti nákladů (cost-benefit analysis, CBA). Finanční náklady vynaložené na léčbu se porovnávají s finančními náklady, které budou léčbou ušetřeny nebo získány. Účelem je získat odhad, zda se určitá intervence vyplatí penězi.

V praxi jsou a budou používána i hodnocení typu „cost of illness“ (cena nemoci) a „budget impact“ (očekávaný dopad nového léku na veřejný rozpočet). I když se nejedná o klasický typ farmakoekonomické analýzy, je legitimní tyto metody používat, ovšem při dodržení všech pravidel vědecké studie. Ostatně „budget impact“ lze považovat za zvláštní typ CCA.

### Indikace

Musí být definováno, jaká populace byla základem klinické studie, ze které farmakoekonomická studie vychází, a zároveň i cílová skupina populace pro hodnocený lék. Bývá definován věk, pohlaví, socioekonomické postavení, dále geografické rozložení populace, přidružené choroby, jiné užívané léky, tíže choroby, compliance, typický vzor léčení atd. Pokud možno měla by být provedena i analýza podskupin, neboť někteří jedinci mohou být více vnímaví vůči léčbě, či naopak. Podskupiny je třeba definovat ještě před započítáním ekonomické části analýzy.

### Východiska pro rozhodování o analýzách podskupin

- Je velikost pozorovaných rozdílů odpovědí podskupin klinicky důležitá (vede ke vzniku jiných doporučení léčby pro každou skupinu)?
- Byl pozorovaný rozdíl odpovědí podskupin statisticky signifikantní?
- Existovala hypotéza, že podskupiny je třeba odlišovat, ještě před analýzou, a nikoli až po analýze?
- Byla analýza podskupin jenom jednou z malého počtu analýz podskupin provedených v této studii?

- Byl pozorovaný rozdíl odpovědí podskupin předpokládán na základě porovnávání v rámci jedné studie (a ne mezi dvěma studii)?
- Vyskytl se pozorovaný rozdíl odpovědí podskupin i ve dvou nebo více studiích?
- Existuje nepřímý (tedy biologický) důkaz, který podporuje hypotetický rozdíl odpovědí podskupin?

### **Srovnávaná terapie – komparátor**

Ekonomické hodnocení léku je vždy založeno na srovnávání s jinou terapií (komparátor). Výsledek studie je vždy ovlivněn tím, jaký komparátor je vybrán. Je třeba se přidržovat jednotlivých registrovaných indikací léků, terapeutických guidelines a jiných zdrojů vypovídajících o tom, jaká léčba je v praxi skutečně používána. Nemusí se vždy jednat o lék, ale např. i o chirurgický zákrok. Pokud je v praxi používáno více metod, je vhodné užít tu nejčastěji používanou nebo srovnávání rozdělit na srovnání s optimální praxí, nejčastější praxí a minimální praxí (nejméně nákladnou metodou).

### **Typ analýzy**

Při farmakoekonomickém hodnocení je třeba používat přírůstkovou (inkrementální) analýzu, pokud bude užita analýza celkové nákladovosti, je třeba toto zdůvodnit.

### **Hodnocená perioda a tvorba předpokladů**

Musí být definováno, jak dlouhá je perioda, pro kterou je analýza prováděna, a poskytnuto náležité zdůvodnění. Je třeba vynaložit úsilí na to, aby analytický horizont, ve kterém bylo klinické sledování provedeno, byl co nejdelší, aby bylo možné zachytit co nejvíce žádoucích i nežádoucích výsledků terapie.

Je třeba, aby ve studii při vysvětlení metodologie analýzy byl uveden úplný seznam předpokladů, z nichž vychází následující modelace a ekonomické hodnocení. Všude, kde je to možné, je třeba uvést, které faktory mohou výsledky podhodnocovat a které nadhodnocovat, s čímž je pak počítáno v analýze neurčitosti.

### **Typ efektivity**

V ideálním případě mají farmakoekonomické studie poskytovat informace o finanční efektivitě založené na účinnosti léku užívaného v běžné klinické praxi (effectiveness) než během klinického pokusu, kde jsou podmínky jiné (efficacy). V praxi toto nebývá vždy možné. Pak je velmi důležité, s jakým náhledem je modelace pro reálnou praxi prováděna.

Postregistrační studie by pak měly ukázat, nakolik byly prvotní odhady a modelace správné. Tak jako mají klinické studie své primární a sekundární „end-points“, měly by být tyto jednoznačně stanoveny. Každá studie musí jasně stanovit, vůči jaké veličině je efektivita uváděna. Zda sledujeme primární cíle, respektive parametry (přežití, snížení incidence jevů), nebo parametry zástupné (vyjádřené výsledky laboratorních výsledků), nebo jaké jiné.

### **Kvalita života a jeho funkčnost**

Kvalita života (QoL) může být měřena obecnými dotazníky nebo dotazníky specifickými pro dané onemocnění. K vyjádření kvality života se používají nástroje utility/užitečnosti. Finální analýza (CUA) umožní posoudit přínos různých technologií se zohledněním jak nákladů, tak i kvality života – cena/QALY (Quality-Adjusted Life Year); kombinuje tedy kvalitativní a kvantitativní ukazatele.

Pokud má být parametr kvality života zařazen do sledování, musí být spolehlivě měřen a vyhodnocen. Rozhodnutí o zařazení či vynechání parametru musí být vysvětleno a podpořeno argumenty.

### **Dotazníky kvality života specifické pro onemocnění**

Otázky jsou vztaženy k oblastem kvality života, které jsou nejvíce ovlivněny danou chorobou. Tyto dotazníky citlivěji zohledňují kvalitativní stránku pacientova zdravotního stavu při určitém onemocnění. Na druhé straně není při jejich použití možné hodnotit různé choroby mezi sebou. Jsou proto určeny pouze pro posouzení různých intervencí v rámci jedné chorobné jednotky.

### **Obecné dotazníky kvality života**

Postihují problematiku kvality života v co největší šíři. Mohou být proto použity pro široké skupiny pacientů a dovolují porovnávat kvalitu života při jednotlivých onemocněních mezi sebou nebo se zdravou populací. Mezi doporučené dotazníky pro obecné hodnocení kvality života patří: Short Form 36 (SF-36), Sickness Impact Profile (SIP), Nottingham Health Profile (NHP), EuroQol EQ-5D.

### **Utility/užitečnost**

Použitím utility lze vyjádřit parametr kvality života jedním číslem. Nejpřesnějších výsledků dosáhneme použitím utility zjištěné lokálně v ČR. Pokud není lokální utility pro dané onemocnění k dispozici, je možné pro adaptace farmakoekonomických modelů použít utility z jiné země, nejlépe z Evropy.

### **Použití a limitace**

Kvalita života je používána jednak v rámci ekonomických analýz, jednak je běžně zařazována i do klinických studií bez ekonomických aspektů. Je přínosná pro chronické stavy s nízkou mortalitou (např. Parkinsonova choroba, roztroušená skleróza, astma a další). Její přínos u stavů, kde jsou sledovány krátkodobé výsledky (např. použití anestezie u dentálních výkonů), je problematický.

### **Výsledky analýzy užitečnosti nákladů (CUA)**

Samotné přežití a výsledky ve smyslu kvality života musí být ve studii uvedeny samostatně. Musí být zřetelně popsáno, jakým souhrnným způsobem se pak zpracovávají. Výběr ukazatelů je třeba zdůvodnit (QALY, DALY a další jiné). Bude-li použita DALY, je třeba pro každý rok stanovit, jaká je aktuální očekávaná průměrná doba života pro muže a ženy (rozhodně nelze použít průměrnou dobu života po narození, pokud se nejedná o péči o novorozence).

### **Identifikace nákladů**

Podle toho, z jakého hlediska autor studie posuzuje nový lék, je třeba řádně identifikovat všechny typy nákladů: zdravotní náklady přímé, zdravotní náklady nepřímé a ostatní (zejména sociální) náklady. I když studie není prováděna z hlediska pacienta, je vždy třeba jeho náklady uvažovat a alespoň rámcově namodelovat všude, kde je to možné. Než je provedena samotná identifikace nákladů, je třeba pečlivě zvážit všechny alternativy, které mohou v praxi nastat, načrtnout schéma („strom rozhodování“ či lépe „strom alternativ, které mohou nastat“) a k jednotlivým alternativám připojit jednak příslušné náklady a jednak pravděpodobnost, s jakou nastanou.

### **Měření nákladů**

Náklady je třeba vyjadřovat přirozenými, nepeněžními jednotkami, např. jednotlivými výkony lékaře, zdravotní sestry nebo hodinami pečovatelské činnosti, dny hospitalizace, pobytu na jednotce intenzivní péče, preskripce léků v DDD nebo v počtech balení atd. Tyto náklady lze převést ze zahraničních studií, pokud ovšem rozhodování lékaře či jiných kompetentních osob je stejné jako v ČR (indikace k hospitalizaci, indikace odborného vyšetření, laboratorního vyšetření, indikace k přijetí do pečovatelského ústavu aj.).

### **Vyhodnocování nákladů**

V tomto kroku se přirozeným jednotkám nákladů přiřazují finanční jednotky podle číselníků léků a seznamů výkonů včetně DRG, pokud existují.

### **Provedení diskontace**

Diskontace je metoda používaná k úpravě budoucích nákladů a přínosů na jejich současnou tržní hodnotu. Obvyklý způsob diskontace je ve výši 3 nebo 5 %, přičemž diskontace nákladů a přínosů bývá ve stejné úrovni. Je-li pro danou situaci vhodná jiná metoda diskontace, může být použita za předpokladu, že autoři tuto metodu zdůvodní.

### **Spolehlivost a validita**

V první řadě je nezbytné, aby klinická studie, na jejímž základě je prováděna farmakoekonomická analýza, měla jasně uveden nejen rozdíl výsledků léčby rozdílnými léky, ale i statistické vyhodnocení tohoto rozdílu (s jakou pravděpodobností byla zamítnuta nulová hypotéza). Ve studii musí být dobře popsán problém neurčitosti, a to zejména jaké chyby mohly vzniknout při výběru pacientů nebo při definování předpokladů (které nemusely být správné). Chyby při výběru se mohou zohlednit pomocí intervalů spolehlivosti. Dále pro každý vyslovený předpoklad, který je důležitý, musí být uvedeny alternativní předpoklady. Je doporučeno, aby autoři studie používali takové metody, při nichž se mění všechny faktory (např. simulace Monte Carlo). Dále viz následující bod.

### **Modelace výsledků**

Při přepočítávání výsledků zjištěných v určité klinické studii na celou populaci, která má být daným lékem léčena, byly vysloveny určité předpoklady, jež mohou, ale nemusí být zcela správné. Příkladem může být nesprávný předpoklad, že cílová populace bude stejná jako populace, na které byla klinická studie provedena. Existuje řada předpokladů, jejichž správnost není automaticky zaručena a kde je třeba provádět modelace: extrapolace výsledků klinické studie na populaci. Extrapolace dat ze zahraničních studií do zemí s jiným zdravotním systémem – zde se všeobecně uznává převoditelnost výsledků celosvětových klinických studií, epidemiologická data pro modelování budget impactu jsou upravena podle dostupných národních dat (např. ÚZIS), kdežto ekonomické náklady musí být precizně vyčísleny z platných cen v dané zemi (což je možné za předpokladu, že v původní studii byly skutečně uvedeny v přirozených jednotkách, nikoli ve finančních). I mezi vyspělými zeměmi však mohou být určité rozdíly v indikacích k hospitalizaci či v preferencích i jiné, které mohou být způsobeny různými typy pobídek pro lékaře (lékové limity, omezení preskripce na odbornost atd.). Extrapolace dat pro delší časovou periodu – nejde jen o diskontaci, ale i o změny cen léků, změny guidelines atd.

### **Předkládání výsledků**

Všechny výsledky musí být vedeny nejprve v detailech bez sumarizace, poté sumarizované a až úplně nakonec musí být



uvedeno hodnotové vyjádření. Pro relevantní alternativy by měl být uveden strom pravděpodobnosti, se kterou se jednotlivé klinické výsledky dostaví. Je důležité, aby zpráva byla sepsána podrobně, jasně a transparentně. Je důležité, aby čtenáři byli schopni přesně a správně sledovat, co bylo udě-

láno a proč v jednotlivých krocích. Vždy by měla být uvedena část „Diskuse“ věnovaná jednotlivým omezením vyhodnocení pro jednotlivé metody a předpoklady. Nakonec musí být jasně uvedeno, kdo studii prováděl a kdo její provedení financoval.

#### Literatura:

1. Tomek D. Smernice pre ekonomické hodnotenie farmakoterapeutických prípravkov. Kanada, FELP, Bratislava, 2002.
2. Greenhalgh T. Jak pracovat s vědeckou publikací. Praha: Avicenum – Grada, 2003.

**Tabulka 1** Slovníček pojmů

| Termín   | Vysvětlení   |
|--|--|
| Analytic perspective/Perspektiva analýzy                     | Vybraná perspektiva pro provedení analýzy (z pohledu sociálního, z pohledu plátce, z pohledu zdravotních pojišťoven)   |
| Consequence(s)/Důsledek                                      | Důsledek spojený s nemocí a/nebo medicínskou intervencí (např. infarkt, smrt, vedlejší účinek, snížená mortalita...)   |
| Cost of lost time/Cena za ztracený čas                       | Viz Nepřímé náklady  |
| Cost per QALY gained/Cena za získané QALY                    | Parametr používaný v CUA pro srovnávání programů vyjádřený ve finančního jednotkách za jednotku přínosu/prospěchu  |
| Cost-benefit analysis (CBA)/Metoda náklady/výnos             | Typ farmakoeconomické analýzy, který měří a zohledňuje jak náklady, tak i přínosy pouze a jenom ve finančních jednotkách   |
| Cost-effectiveness analysis (CEA)/Metoda náklady/účinnost    | Typ farmakoeconomické analýzy, který porovnává finanční náklady léčby/intervence vztahované na specifický zdravotní efekt (například zachráněné roky života, vyléčené žaludeční vředy, medián přežití aj.)   |
| Cost-minimization analysis (CMA)/Metoda minimalizace nákladů | Typ farmakoeconomické analýzy, při které jsou vyhodnocovány pouze ekonomické náklady. Metodologie předpokládá, že zdravotní přínosy jsou naprosto identické (například srovnávání generických přípravků)   |
| Cost-utility analysis (CUA)/Metoda náklady/prospěch          | Typ farmakoeconomické analýzy, který porovnává finanční náklady léčby/intervence vztahované ke kvalitě a délce života vyjádřené v QALY   |
| Cost of illness/Cena léčby onemocnění                        | Cena léčby onemocnění je studie, která vyčísluje celkový ekonomický dopad onemocnění pro společnost s vyčíslením nákladů na diagnózu, léčbu a následnou péči a zahrnuje přímé i nepřímé náklady. Cílem této studie není stanovit efektivnost léčby |
| Decision analysis/Analýza rozhodování                        | Explicitní kvantitativní přístup pro rozhodování při nejasných podmínkách  |
| Decision tree/Rozhodovací strom                              | Strukturovaná síť popisující možné alternativy vlastního rozhodování při tvorbě farmakoeconomické analýzy  |
| Direct medical costs/Přímé medicínské náklady                | Přímé medicínské náklady vyčísľují náklady přímo spojené s vlastní léčbou, zejména náklady na léčbu, intervenci, hospitalizaci a cenu práce lékaře   |
| Direct non-medical costs/Přímé nemedicínské náklady          | Přímé nemedicínské náklady vyčísľují náklady, které jsou přímo spojeny s léčbou, ale nemají medicínský charakter. Jedná se zejména o transport, čas strávený při poskytování péče aj.  |

|   |  |
|---|--|
| Discount rate/Diskontní sazba   | Diskontní sazba určená ke konverzi ceny budoucích nákladů a benefitů na současnou cenovou úroveň. Vyjádřeno matematicky $Y = X/(1 + a)$ , kde „Y“ je současná hodnota, „X“ je výše nákladů/benefitů a „a“ je výše diskontní sazby. Typicky se pohybuje v rozmezí 3–5 % p. a. |
| Efficacy/Účinnost   | Terapeutický výstup určený a potvrzený randomizovanou klinickou studií   |
| Effectiveness (of a drug)/Efektivnost   | Terapeutický výstup určený a potvrzený za reálných podmínek na definované pacientské populaci  |
| Healthy years equivalent (HYE)/<br>Ekvivalent roku plného zdraví                            | Hypotetický počet let strávený ve stavu perfektního zdraví, ke kterému je vztahován aktuální počet let strávený v definovaném stavu nedokonalého zdraví  |
| Incremental cost/Přírůstkové náklady  | Přírůstkové náklady vyjadřují rozdíl mezi náklady analyzované intervence a náklady srovnávané intervence   |
| Indirect cost/Nepřímé náklady   | Nepřímé náklady vyčísľují zejména náklady nemedicínské, náklady sociálního charakteru, jako je snížená produktivita práce, absence v práci, cena za ztracený čas a jiné  |
| Intangible cost/Nepostižitelné náklady  | Nepostižitelné, nedefinovatelné, nehmotné náklady reprezentující mj. bolest a utrpení, které je výsledkem probíhající nemoci a/nebo intervence   |
| Markovův model  | Farmakoekonomický model, který vystihuje všechny možné klinické stavy v rámci dané diagnózy a popisuje statistické zpodobnění opakujících se událostí během časového intervalu   |
| Meta-analysis/Metaanalýza   | Systematický proces pro nalezení, vyhodnocení a kombinování výsledků rozdílných klinických studií za účelem nalezení reprezentativních výsledků nejlépe vystihujících efektivnost léčby  |
| Net benefit/Čistý zisk  | Benefit vyjádřený ve finančních jednotkách minus celkové náklady. Základní rozhodovací kritérium v analýzách typu náklady/výnos  |
| Quality of life (QOL)/Kvalita života  | Fyzické, sociální a emocionální aspekty lidského bytí, které jsou pro pacienta důležité  |
| Quality-adjusted life year (gained) QALY/<br>Rok života vztážený k jeho kvalitě (získaného) | Rok života vztážený k jeho kvalitě je univerzální parametr, který lze použít u všech onemocnění a osob. Kombinuje měření zisku/ztráty jak délky, tak kvality života  |
| Sensitivity analysis/Analýza citlivosti   | Proces, který ověřuje robustnost ekonomických modelů a modeluje farmakoekonomické výstupy se zadáváním krajních proměnných. Modely mohou být prováděny při změně jedné proměnné či změně více proměnných najednou  |
| Subgroup analysis/Analýza subpopulace   | Proces analyzování dat ze specifické subpopulace pacientů, která byla jasně definována před zahájením studie   |
| Willingness to pay/Ochota platit  | Maximální hodnota, kterou je osoba ochotna zaplatit i) za dosažení určitého zdravotního stavu či zvýšení pravděpodobnosti jeho dosažení, ii) za vyvarování se určitého zdravotního stavu či snížení pravděpodobnosti onemocnění.   |

## Pracovní skupina pro edukaci

Pracovní skupina pracuje ve složení (podle abecedy) – Doležal Tomáš, Dosedělová Martina, Fabiánová Pavla, Německá Lucie, Pomajslová Lucie, Prokeš Michal, Slíva Jiří, Skoupá Jana, Švihovec Jan, Urbanová Markéta. Další členové jsou vítáni.

### **Program a témata edukačních seminářů podzim 2006**

Semináře se konají v prostorách 3. LF UK, Ruská 87, Praha 10

**7. 10. 2006 – 9.<sup>00</sup>–13.<sup>00</sup> hod.**

#### **Základní typy ekonomického hodnocení a metody**

Význam farmakoekonomického hodnocení  
Základní terminologie  
Analýza nákladů (cost-analysis) – rozbor výkonů, hodnocení nákladů  
Diskontní sazba, perspektiva hodnocení  
Kritické posouzení ekonomického hodnocení, výběr metod

**4. 11. 2006 – 9.<sup>00</sup>–13.<sup>00</sup> hod.**

#### **Typy farmakoekonomických analýz**

Analýza důsledků nákladů (cost-consequence analysis)  
Analýza nákladové efektivity (cost-effectiveness analysis) – vysvětlení a interpretace; cost-effectiveness tvrzení  
Analýza minimalizace nákladů (cost-minimization analysis)  
Měření nákladů a utility – prospěšnosti (cost-utility analysis) – teoretické základy metody, měření nákladů a prospěchu  
Analýza nákladové prospěšnosti (cost-benefit analysis)  
Ochota platit (willingness-to-pay) – význam a měření, finanční zhodnocení výsledků léčby  
Analýza dopadu na rozpočet (budget impact analysis)

**9. 12. 2006 – 9.<sup>00</sup>–13.<sup>00</sup> hod.**

#### **Analýza dat, „Costing“**

Plán zdravotně ekonomické analýzy (HEAP)  
Statistika a ekonomické hodnocení  
Modelování ve zdravotní ekonomice (rozhodovací stromy, Markovovy modely)  
Přenositelnost dat z jiných zemí  
Odpolední workshop – praktická ukázka aplikace metod v SW – bude upřesněno

## Závazná přihláška

**Jméno a příjmení:**

**Adresa trvalého bydliště nebo přechodného pobytu:**

**E-mailová adresa (přednostně):**

**Mobilní telefon (nutná položka):**

**Pracoviště a specifikace pracovního zařazení:**

**Účastnický poplatek:**

|                      |        |
|----------------------|--------|
| pro členy ČFES*      | 50 Kč  |
| pro nečleny          | 500 Kč |
| pro studenty nečleny | 250 Kč |

\*Člen ČFES podle stanov: byl vyrozuměn o přijetí do společnosti a uhradil členský příspěvek pro daný rok.

Poplatek můžete uhradit:

- složenkou (dokladem o zaplacení je třeba se prokázat u registrace)

- převodem: ve prospěch účtu: XY. Jako variabilní symbol prosím použijte vaše telefonní číslo v takovém formátu, jak je uvedeno v přihlášce.

Přihlásit se můžete buď použitím této přihlášky a odesláním na adresu:

Radka Mieslerová

Ústav farmakologie 3. LF UK, Ruská 87, 100 00 Praha 10

[radka.mieslerova@lf3.cuni.cz](mailto:radka.mieslerova@lf3.cuni.cz)

tel.: 267 102 404

nebo on-line na [www.farmakoekonomika.cz](http://www.farmakoekonomika.cz)

## Léčba pacientů se současným výskytem diabetu a hypertenze je spojena s vyššími náklady

Na pacienty s diabetes mellitus typu 2 a současným výskytem hypertenze je ročně vynakládáno mnohem více prostředků zdravotní péče, než je tomu u čistých hypertoniků nebo čistých diabetiků. Ve studii se 799 pacienty (89 diabetiků, 299 hypertoniků, 209 diabetiků + hypertoniků a 202 zdravých) byly sledovány náklady na léčbu jednak s ohledem na medikaci, jednak na náklady na nemocniční péči. Průměrné roční náklady na léčbu tak byly odhadnuty na 9 500 USD u pacientů s oběma chorobami, 7 019 USD u diabetiků a 4 135 USD u hypertoniků. Nižší náklady na léčbu byly spojeny s mužským pohlavím a se stavem vdaná/ženatý; naproti tomu výrazné navýšení nákladů bylo u nezaměstnaných.

**Zdroj:** French MT, Mundt MP, Fleming M, et al. The cost of medical care for patients with diabetes, hypertension and both conditions: does alcohol use play a role? *J Intern Med* 2005;258:45–54.

## Clopidogrel je významně nákladově efektivní u pacientů po PCI

Na základě ekonomické analýzy multicentrické studie s 2 116 pacienty s onemocněním koronárních tepen, kterým byl před perkutánní koronární angioplastikou jednorázově podán clopidogrel 300 mg nebo placebo, s následným 4týdenním podáváním clopidogrelu 75 mg/den nebo placebo, lze dospět k závěru, že clopidogrel výrazně snižoval kombinovaný endpoint (úmrtí, IM, mozková příhoda) – 8,5 vs 11,5 % u placeba. Dále clopidogrel vedl k významnému prodloužení očekávané délky života. Celkové roční náklady na léčbu u jednoho pacienta byly 21 974 USD vs 21 310 USD u placeba.

**Zdroj:** Beinart SC, Kolm P, Veledar E, et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:761–9.

## Vážená redakce časopisu,

**odpovídáme na ohlasy článku Ekonomický pohled na vývoj léčby v posledních letech, neudržitelnost teze podávání „optimální léčby“ všem nemocným, který vyšel v 1. čísle prvního ročníku časopisu Farmakoekonomika.**

Omlouváme se za chybu, která se dostala do tabulek 25, 26 a 27. V těchto tabulkách bylo špatně uvedeno dávkování, a tedy i cena režimů s gemcitabinem, takže srovnání nákladů na jednotlivé režimy neodpovídá reálnému poměru nákladů.

Abychom tuto chybu napravili, posíláme opravené tabulky a necháme na redakci, aby zvážila jejich zveřejnění. Náklady na léčbu v zaslaných tabulkách jsou vypočítány z cen platných v lékárně FN Brno v prvním čtvrtletí roku 2006, tak jak se zde standardně kalkuluje. Náklady na léčebné režimy byly spočítány na pacienta o povrchu těla 1,7 m<sup>2</sup>.

Jak známo, ceny v lékárně nemusí odpovídat cenám uvedeným v Číselníku VZP, takže vlastně ceny léčebných protokolů se mohou v jednotlivých zařízeních lišit podle smluvních cen léků.

Pro ilustraci těchto odlišností uvádíme ceny podle Číselníku platného od dubna 2006 pod tabulkou 26.

Zdůrazňujeme, že cílem textu není odrážet názory na optimální chemoterapeutické režimy a srovnávat jejich ceny z pozice roku 2006, nýbrž poukázat na obecný prudký vzestup nákladů na léčbu sledovaný méně prudkým vzestupem léčebných výsledků. Dát do kontrastu ceny standardních chemoterapeutických postupů ve srovnání s náklady na léčbu léky ze skupiny cílené terapie (monoklonální protilátky, bortezomib a další).

Cílem článku bylo nastavit zrcadlo vývoji léčebných postupů, zobrazit jejich výsledky i náklady. Rukopis článku jsme redakci zasílali v prvním čtvrtletí roku 2005, to znamená, že na textu jsme začali pracovat podstatně dříve, takže veškeré ceny zde uvedené odpovídají době vzniku tohoto textu. Při autorské korektuře jsme zkontrolovali a aktualizovali pouze ceny nejnovějších léků ze skupiny cílené léčby, nikoliv běžných cytostatik.

Domníváme se, že i když od doby psaní textu a kalkulace tabulek došlo k určitým změnám cen uvedených léčiv a k dalším změnám bude docházet, nemění to hlavní výpověď tohoto textu – upozornění na prudce se rozvírající nůžky léčebných možností na straně jedné a omezených financí na straně druhé a na nutnost reagovat na tyto změny v oblasti nejen zdravotní, ale hlavně v oblasti politické.

Lékařům je tento jev z poslední doby dobře znám, bylo by však na čase, aby tento problém byl odborně přesně a přitom pochopitelně vysvětlován ve sdělovacích prostředcích pracujícím (i nepracujícím) lidu této země a politici by k němu měli zaujímat postoje v rámci předvolebních kampaní.

**Zdeněk Adam<sup>1</sup>, Šárka Sedláčková<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Interní hematologická klinika FN Brno-Bohunice

<sup>2</sup>Lékárna FN Brno-Bohunice

**Tabulka 25** Léčebné postupy u pacientů s NSCLC – výsledky chemoterapeutických paliativních postupů u neoperabilních nemocných karcinomem plic

| Léčebný režim (akronym) + počet cyklů       | Medián přežití – měsíce, počet hodnocených pacientů (n) | První autor a rok publikace | Cena za uvedený počet cyklů, počítáno na člověka o povrchu 1,7 m <sup>2</sup> | Cena za cyklus |
|---|---|-----------------------------|---|----------------|
| Gemcitabin + cisplatina/6 cyklů             | 8,1 (288)   | Schiller, 2002              | 112 350 Kč  | 18 725 Kč      |
| Paclitaxel + carboplatina 1x týdně/9 cyklů  | 8,1 (290)   | Schiller, 2002              | 48 069 Kč   | 5 341 Kč       |
| Vinorelbin + cisplatina/6 cyklů             | 8,9 (102)   | Zemanova, 2002              | 50 622 Kč   | 8 437 Kč       |
| Docetaxel + cisplatina/4 cykly              | 7,4 (289)   | Schiller, 2002              | 96 276 Kč   | 24 069 Kč      |
| Gemcitabin + carboplatina/6 cyklů           | 10,2 (212)  | Rudd, 2002                  | 59 466 Kč   | 9 911 Kč       |
| Etoposid + carboplatina/4–6 cyklů           | 4–6   | Pass, 1996                  | 9 120 Kč/6 cyklů  | 1 520 Kč       |
| Ifosfamid + carboplatina + etoposid/6 cyklů | 6–7   | Pass, 1996                  | 33 684 Kč   | 5 614 Kč       |

**Tabulka 26** Jednotlivé léčebné režimy

| Cytostatikum | Dávka                 | Den podání | Interval mezi cykly | Náklady na 1 cyklus 2006 | Cena za jednotku |
|--------------|-----------------------|------------|---------------------|--------------------------|------------------|
| Gemcitabin   | 1,2 g/m <sup>2</sup>  | 1, 8       | 21 dnů              | 18 318 Kč                | 4 489,83/1 g     |
| Cisplatina   | 80 mg/m <sup>2</sup>  | 1          | 21 dnů              | 407 Kč                   | 149,73/50 mg     |
| Paclitaxel   | 30 mg/m <sup>2</sup>  | 1          | 7 dnů               | 4 840 Kč                 | 2 847,16/30 mg   |
| Carboplatina | 200 mg/m <sup>2</sup> | 1          | 7 dnů               | 501 Kč                   | 885,15/600 mg    |
| Vinorelbin   | 30 mg/m <sup>2</sup>  | 1, 8       | 21 dnů              | 8 030 Kč                 | 3 936,42/50 mg   |
| Cisplatina   | 80 mg/m <sup>2</sup>  | 1          | 21 dnů              | 407 Kč                   | 149,73/50 mg     |
| Docetaxel    | 75 mg/m <sup>2</sup>  | 1          | 21 dnů              | 23 568 Kč                | 14 788,32/80 mg  |
| Carboplatina | 200 mg/m <sup>2</sup> | 1          | 21 dnů              | 501 Kč                   | 885,15/600 mg    |

Dávka paclitaxelu – jde o nejnižší používanou dávku, běžně se používají vyšší dávky.

Gemzar 1x 1 g = 5 542,46/Kč = MAX, ORC = 5 542,46 Kč

Cycloplatin 10x 50 mg 2101,10 Kč = ORC i MAX

Carboplatin BEWE 150 mg 535,50 Kč = MAX a ORC = 655,44 Kč

Taxol pro inj. 1x 5 ml/30 mg = 3 905,40 Kč = MAX, ORC = 5 328,01 Kč

Navelbine 1x 50 mg 5 026 = MAX, ORC = 5 410,10 Kč

Carboplatin TEVA 60 ml 600 mg MAX = 1 980, 94 Kč, ORC = 1 980,94 Kč

Taxotere sol. 2 ml/80 mg MAX = 18 256 Kč, ORC = 27 359 Kč

**Tabulka 27** Jednotlivé léčebné režimy

| Cytostatikum | Dávka                 | Den podání    | Interval mezi cykly | Náklady na 1 cyklus | Cena za jednotku |
|--------------|-----------------------|---------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Gemcitabin   | 1,2 g/m <sup>2</sup>  | 1             | 21 dnů              | 9 159 Kč            | 4 489,83/1 g     |
| Carboplatina | 300 mg/m <sup>2</sup> | 1             | 21 dnů              | 752 Kč              | 885,15/600 mg    |
| Vinorelbin   | 25 mg/m <sup>2</sup>  | 1, 8          | 21 dnů              | 6 691 Kč            | 3 936,42/50 mg   |
| Carboplatina | 300 mg/m <sup>2</sup> | 1             | 21 dnů              | 752 Kč              | 885,15/600 mg    |
| Etoposid     | 80 mg/m <sup>2</sup>  | 1, 2, 3, 4, 5 | 21 dnů              | 768 Kč              | 225,96/200 mg    |
| Carboplatina | 300 mg/m <sup>2</sup> | 1             | 21 dnů              | 752 Kč              | 885,15/600 mg    |
| Ifosfamid    | 2 g/m <sup>2</sup>    | 1             | 28 dnů              | 3 301 Kč            | 1 942,13/2 g     |
| Carboplatina | 300 mg/m <sup>2</sup> | 1             | 28 dnů              | 752 Kč              | 885,15/600 mg    |
| Etoposid     | 50 mg p. o.           | 1–14          | 28 dnů              | 1 561 Kč            | 111,50/50 mg     |

## **Intenzivní inzulinová léčba představuje výrazně nákladově efektivní přístup u kriticky nemocných**

S cílem zhodnotit náklady a účinnost intenzivní inzulinové léčby byla provedena metaanalýza studií s diabetiky (n = 6 162), ze které vyplynulo, že mortalita těchto pacientů během hospitalizace odpovídá přibližně 6,7 % oproti 10,7 % u diabetiků, kteří nepodstupují takový léčebný postup. Rozdíl v nákladech mezi oběma přístupy činil 248 USD na 1 pacienta; náklady na záchranu 1 pacienta byly 6 250 USD, což umožňuje intenzifikovanou inzulinoterapii označit za nákladově efektivní.

**Zdroj:** Hilleman DE, Burns T, Monaghan MS. Cost-effectiveness of intensive insulin therapy in critical illness: literature review and meta-analysis. *Diabetes* 2005;54:130.

## Farmakoekonomika v onkologii třetího tisíciletí

**Reakce na článek Ekonomický pohled na vývoj léčby v posledních letech – neudržitelnost teze podávání „optimální léčby“ všem nemocným autorů Adam Z, Vorlíček J, Kiss I, Sedláčková Š, Adamová Z, *Farmakoekonomika* 2006;1:13–28**

Se zájmem jsem si přečetl výše uvedený článek, uveřejněný v prvním čísle Farmakoekonomiky. V první řadě bych chtěl poblahopřát autorům k velmi záslužnému článku s důkladnou analýzou nákladů na léčbu rozdílných typů nádorů a s množstvím podnětných návrhů k řešení neutěšené finanční situace. Dovoluji si uvést několik připomínek: věcně se týkají chronické lymfocytární leukemie, u které autoři uvádějí, že se jedná o nevléčitelné onemocnění (na rozdíl např. od akutní myeloidní leukemie [AML]). Pokud však považujeme dlouhodobou remisi a plató v křivkách přežití u nemocných s AML po alogenní transplantaci za vyléčení, domnívám se, že to platí i u CLL (2), ač je u tohoto onemocnění dosud postavení alogenní transplantace na rozdíl od AML stále nejasné a dat existuje omezené množství. V části věnované CLL je v tabulce chybné dávkování rituximabu v režimu FCR podle německé CLL skupiny, které není 500 mg/m<sup>2</sup> v 2. cyklu a 750 mg/m<sup>2</sup> v 3.–6. cyklu, jak autoři uvádějí, ale 375 mg/m<sup>2</sup> v 1. cyklu a 500 mg/m<sup>2</sup> v 2.–6. cyklu (3), což snižuje cenu z 900 000 na přibližně 650 000 Kč, tedy asi o třetinu. Použití perorálního fludarabinu v dávce 40 mg/m<sup>2</sup>, tedy ekvivalentní dávce 25 mg/m<sup>2</sup> i. v., je cenově výhodné (4) a v kombinaci s perorálním cyclophosphamidem dále snižuje náklady (infuze pouze 1 den místo tří atd.). Navíc je důležité upozornit na tu skutečnost, že ne všichni nemocní potřebují 6 cyklů léčby k dosažení kompletní remise. Z našich zkušeností vyplývá, že u některých nemocných stačí 3–4 cykly FCR k navození dlouhotrvající kompletní hematologické a molekulární remise.

Na otázku, kterou autoři vyzvali k dopisům redakci, tedy kolik korun by mohl zdravotnický systém maximálně utratit za určitý časový úsek prodloužení života, podle mého názoru odpovědět nelze už jen z toho důvodu, že těžko může kdokoliv definitivně rozhodnout, zda je cennější prodloužit život o 3 měsíce u nemocného s nádorem, který je chemorezistentní a má velmi krátké přežití, např. karcinom pankreatu, nebo o 3 roky u daleko lépe léčitelného difuzního velkobuňčného lymfomu. Ve výše uvedeném článku autoři velmi kvalitně rozebrali možnosti financování nákladných léčeb, ze kterých je podle mého názoru v našich podmínkách uskutečnitelná kombinace omezení nejnovějších postupů na univerzitní centra spolu s fungováním indikačních komisí – tak bude v maximální možné míře zaručeno, že nákladný lék bude užít racionálně. Tento postup jistě má své nedostatky,

ale myslím si, že představuje kompromis mezi chtěným a možným. Řešení použité v USA založené na komerčním pojištění je podle mne v onkologii eticky nepřijatelné. Na druhé straně bude zřejmě do budoucna nutné, aby v zájmu zachování prostředků na nejdražší léčebné postupy v systému financování zdravotnictví došlo k zásadním změnám. Plně souhlasím s autory, že bude třeba finanční účasti nemocných, která zracionalizuje jejich chování, např. aby se pacienti vzdali drobných výhod v podobě běžných analgetik, antipyretik a podobných léčiv zdarma na recept – při jejich obrovském obratu se plnou úhradou ze strany pacienta ušetří velké prostředky. Platby za vystavení receptu by částečně snížily u nás tak kvetoucí nadměrné návštěvy praktických lékařů. Složitějším a ožehavějším tématem je finanční znevýhodnění nemocných, kteří si onemocnění způsobili špatnou životosprávou, např. zrušení úhrady hypolipidemik u nemocných s hyperlipidemií způsobenou alimentární obezitou apod. V každém případě je otázka finančně náročných typů onkologické léčby z ekonomického, ale také sociálního i etického hlediska obrovským problémem, na jehož vyřešení závisí budoucnost moderní onkologie v dalších desetiletích.

### Literatura:

1. Adam Z, Vorlíček J, Kiss I, et al. Ekonomický pohled na vývoj léčby v posledních letech – neudržitelnost teze podávání „optimální léčby“ všem nemocným. *Farmakoekonomika* 2006;1:13–28.
2. Rizouli V, Gribben Jg J. The role of stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 2004;41(3): 246–53.
3. Internetové stránky německé CLL skupiny (Deutsche CLL Studien-gruppe), dostupné na <http://dclsg.web.med.uni-muenchen.de/cll8/index.php>. Navštíveno 13. 4. 2006.
4. Guidance on the use of fludarabine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia. National institute for clinical excellence, Technology Appraisal Guidance No. 28. Dostupné na <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=22255>. Navštíveno 12. 4. 2006.

**Lukáš Smolej – [smolej@seznam.cz](mailto:smolej@seznam.cz)  
II. interní klinika –  
Oddělení klinické hematologie  
Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice  
Hradec Králové**

# původní práce

## Nákladovost léčby schizofrenních poruch v České republice

Jana Skoupá<sup>1</sup>, Jaroslav Vaněk<sup>2</sup>, Václava Černá<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharma Projects s.r.o., Praha, <sup>2</sup>Psychiatrická a sexuologická ordinace, Praha 10

### Úvod

Schizofrenní poruchy se v populaci vyskytují s relativně vysokou prevalencí. Postihují celosvětově 0,5–1 % populace (1). Onemocnění se manifestuje a je diagnostikováno v mladém věku (obvykle mezi dvacátým a třicátým rokem života) a je zatíženo řadou komorbidit. Pacienti se v průměru dožívají o 10 let méně než průměrná populace, a to i vzhledem ke zvýšenému riziku suicidia (2). Terapie onemocnění a komorbidit představuje značnou zátěž pro zdravotní systémy. Onemocnění ale vede i k závažným sociálním důsledkům pro samotné pacienty a jejich okolí (2). Nemocní bývají často a opakovaně hospitalizováni, nezřídka i dlouhodobě; v případě ambulantní léčby jsou kontroly časté a pacienti komorbidní, což sekundárně náklady na onemocnění ještě zvyšuje (4). Podle některých zdrojů ve Spojených státech amerických dosahují roční náklady na terapii schizofrenních poruch 65 miliard dolarů (4).

### Cíl

Cílem projektu bylo zjistit celkovou nákladovost ambulantního pacienta s diagnózou schizofrenní porucha (F 20; F 22; F 25), a to nejen z hlediska přímých, ale i nepřímých nákladů, a tak předložit v podmínkách českého zdravotnictví komplexní materiál, který se bude týkat nákladovosti této poruchy nejen v oblasti zdravotní, ale i sociální.

V rámci sledování jsme rovněž posoudili náklady u pacientů léčených dvěma základními typy medikace, a to antipsychotiky první generace (AP 1) a druhogeneračními substancemi (AP 2).

### Metodika

Retrospektivně jsme zhodnotili náklady u 145 ambulantních pacientů z pěti psychiatrických ambulancí (76 užívajících AP 1 a 69 užívajících AP 2).

Přímé náklady (výkony, medikace a hospitalizace) byly vyčísleny na základě skutečně čerpané péče v období posledních 3 let (do roku 2002). Z výsledků jsme spočítali průměrné roční náklady. K vyjádření všech přímých nákladů jsme použili ceny roku 2002.

V rámci nepřímých nákladů jsme hodnotili invalidní důchody (ID), délku pracovní neschopnosti (PN) a umístění v sociálních zařízeních. Pro odhad nepřímých nákladů jsme uvažovali jako základ průměrnou výši invalidního důchodu (zvláště pro muže a ženy); pro propočty dávek pracovní neschopnosti jsme vycházeli z výše minimální mzdy v roce 2002. Zjištěný počet dní (ID a PN) jsme znásobili náklady na jeden den.

Z celkových nákladů (přímých i nepřímých) jsme výsledně spočetli průměrné náklady na pacienta a rok.

V rámci metodiky jsme kladli důraz na jednoznačnou zařaditelnost pacientů do jedné z obou skupin, a proto jsme nezařadili nemocné, u kterých ve sledovaném období došlo ke změně terapie (např. z AP 1 na AP 2). Lze tedy říci, že v případě zařazených nemocných se jednalo o stabilizované pacienty s relativně dobrou compliance k léčbě. Období tří let jsme zvolili vzhledem k jeho dostatečné délce pro zachycení recidiv či zhoršení stavu (s ohledem na hospitalizace a PN).

V případě AP 1 byli do sledování zařazeni jak pacienti na depotních, tak i nedepotních formách; u léků skupiny AP 2 jsme hodnotili následující substance: risperidon, olanzapin a quetiapin (které byly dostatečně dlouhou dobu přítomny na českém trhu).

Hodnota jednotlivých proměnných byla vyjádřena průměrem a směrodatnou odchylkou. Pro testování meziskupinové odlišnosti byl použit Mannův-Whitneyův U-test. Pro testované hodnocení byla zvolena hladina významnosti 0,05.

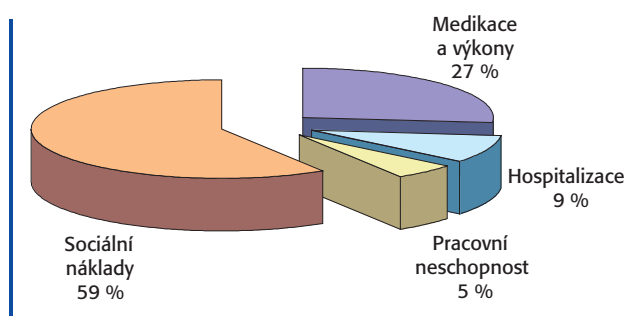


## Výsledky

Průměrný věk pacientů zařazených do souboru byl 46 let (SD = 13,67). Průměrná délka terapie činila 13 let (SD = 11,29). Z celkového počtu pacientů bylo 65 mužů (45 %) a 80 žen (55 %). Identické procentuální zastoupení obou pohlaví bylo i v podskupinách léčených AP 1 a AP 2.

Průměrná výše celkových nákladů (přímých i nepřímých) na jednoho pacienta představovala v roce 2002 částku 72 500 Kč (SD = 50 300; medián = 80 500 Kč). Podíly jednotlivých nákladů vyjadřuje **obrázek 1**.

**Obrázek 1** Podíly jednotlivých nákladů na průměrného pacienta se schizofrenní poruchou v roce 2002



Přímé náklady tedy tvořily přibližně 36 % všech vynaložených prostředků, zatímco nepřímé náklady představovaly největší absolutní i procentuální položku (přibližně dvě třetiny). Z nich jsou nejvýznamnější sociální náklady (částečně a úplně invalidní důchody a umístění v sociálních ústavech).

Celý soubor vykazoval velký rozptyl jednotlivých hodnot nákladů, což ale odráží skutečný stav a složení pacientů v psychiatrických ambulancích.

## Srovnání podskupin léčených AP 1 a AP 2

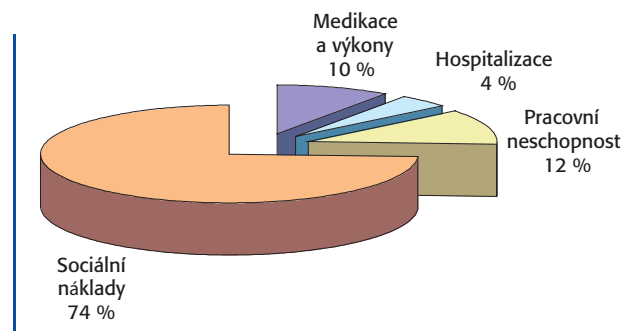
Do skupiny léčené AP 1 bylo zařazeno 76 pacientů (55 % žen). Průměrný věk byl 53 let (SD = 10,34), délka léčby 19 let (SD = 10,97).

Průměrná výše celkových nákladů (přímých i nepřímých) na jednoho pacienta ve skupině AP 1 představovala v roce 2002 částku 76 600 Kč (SD = 54 560; medián = 87 700 Kč). Podíly jednotlivých nákladů vyjadřuje **obrázek 2**.

Přímé náklady tedy činily přibližně pouhých 14 % všech vynaložených prostředků, zatímco nepřímé náklady tvořily největší absolutní i procentuální položku (více než tři čtvrtiny). Z nich byly opět nejvýznamnější sociální náklady, představované zejména invalidizací.

Skupinu léčenou AP 2 tvořilo 69 pacientů (55 % žen). Průměrný věk byl 39 let (SD = 13,13), délka léčby 6 let (SD = 6,42).

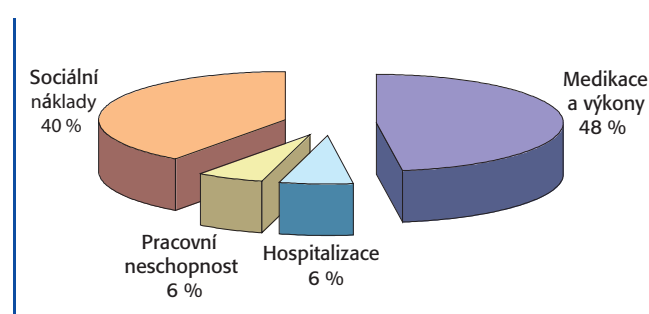
**Obrázek 2** Podíly jednotlivých nákladů na průměrného pacienta se schizofrenní poruchou v roce 2002 léčeného AP 1



Průměrná výše celkových nákladů (přímých i nepřímých) na jednoho pacienta ve skupině léčené AP 2 představovala v roce 2002 částku 67 900 Kč (SD = 45 160; medián = 57 050 Kč). Podíly jednotlivých nákladů vyjadřuje **obrázek 3**.

Ve skupině léčené AP 2 představovaly přímé náklady největší část, a to 54 % všech vynaložených prostředků, zatímco nepřímé náklady činily méně než polovinu nákladů. Tento stav je dán zejména náklady na vlastní medikaci a relativně nižším procentem invalidních pacientů.

**Obrázek 3** Podíly jednotlivých nákladů na průměrného pacienta se schizofrenní poruchou v roce 2002 léčeného AP 2



Při porovnání obou skupin (AP 1 a AP 2) zjišťujeme srovnatelnou výši celkových nákladů, ale výrazné rozdíly v jejich složení. Obě skupiny se navzájem liší průměrným věkem i délkou léčby. Tento stav však odráží situaci v ambulancích, kdy mladší pacienti s kratším trváním choroby jsou přednostně léčení přípravky ze skupiny AP 2, zatímco starším stabilizovaným pacientům na AP 1 je tato terapie obvykle ponechána.

Porovnáním obou skupin za použití Mannova-Whitneyova testu je zřejmé, že skupiny AP 1 a AP 2 nejsou signifikantně odlišné z hlediska celkových nákladů ( $p = 0,65$ ). Významné rozdíly byly ale za použití stejného testu prokázány jak v nákladech na medikaci a výkony ( $p < 0,01$ ), přičemž pro skupinu AP 2 byly náklady několikanásobně vyšší, tak

## původní práce

i v nákladech na sociální služby ( $p < 0,01$ ), kde naopak skupina AP 1 vykazovala náklady více než dvojnásobné.

### Diskuse

Sledování nákladovosti schizofrenních poruch prokázalo, že tato onemocnění zatěžují významnou měrou jak zdravotní, tak i sociální sféru. Námi vyčíslený průměrný podíl jednotlivých položek ukazuje, že zdravotní (přímé) náklady představují přibližně třetinu celkových nákladů, zatímco sociální náklady (nepřímé) převažují. Tyto výsledky jsou porovnatelné s některými zahraničními publikacemi, které udávají v závislosti na použité metodice výši přímých nákladů od 20 do 30 %, a to i přes nezpochybnitelný rozdíl např. v ceně práce lékaře v České republice ve srovnání s jinými evropskými státy a USA (5,6).

Většina dostupných prací v České republice se zabývá hodnocením spotřeb antipsychotik (7), případně výsledků použití nejrozšířenějších léčebných přístupů (8). Není nám známa práce, která by hodnotila pouze náklady na léčbu schizofrenních poruch, a to komplexně se zahrnutím přímých i nepřímých nákladů.

Vzhledem k námi použité metodice retrospektivního sběru dat jsme se pochopitelně dopustili určité simplifikace, např. neuvažováním reálné mzdy léčených. Jako základ jsme pro celý soubor pracujících použili minimální mzdu. Tím se například odhadované sociální náklady pohybují na nižší úrovni, než by odpovídalo jejich reálné hodnotě. Námi uvedené sledování rovněž posuzuje pouze náklady vzniklé zdravotnímu a sociálnímu systému, nezohledňuje doplatky a další náklady hrazené přímo pacientem (či rodinou), stejně tak nezohledňuje zhoršení kvality života

nemocného a jeho příbuzných. Pokud porovnáme námi odhadovanou částku za pacienta a rok (72 500 Kč) s evropskými údaji, zjistíme, že jednotlivé země vykazují velkou variabilitu v celkových, ale i přímých a nepřímých nákladech (9). Nicméně náklady zjištěné ve Španělsku ve výši 2 505 eur/pacient/rok jsou porovnatelné s našimi odhady (10).

Při porovnání podskupin s terapií AP 1 a AP 2 jsme nezjistili statisticky signifikantní rozdíl v celkových nákladech na jednoho pacienta, a to navzdory skutečnosti, že průměrné náklady v obou skupinách se lišily o 11 %. Je to dáno velkým rozptylem jednotlivých hodnot, které však odpovídají reálnému obrazu skladby nemocných a vlastní léčbě v ambulancích. Zatímco ve skupině léčené AP 1 převažují sociální náklady a medikace s výkony představují pouze malou část, je situace u AP 2 opačná. Vlastní porovnání obou přístupů na srovnatelném vzorku pacientů (délka onemocnění a věk) nebyla v této práci hodnocena. Je však zřejmé, že u mladších nemocných převažuje trend zahájení léčby AP 2. Tento postup je i v souladu s platnými doporučeními (11).

### Závěr

Celkové náklady na terapii schizofrenních poruch jsou významné. Na našem souboru jsme je odhadli na úrovni 72 500 Kč/pacienta a rok. Značnou část představují nepřímé sociální náklady, jejichž význam v budoucnosti pravděpodobně poroste, a to především růstem minimální mzdy a invalidních důchodů. Nárůst přímých nákladů hodnotíme jako méně významný vzhledem k regulaci cen léků i hodnoty bodu. Mezi jednotlivými podskupinami (léčených AP 1 a AP 2) jsme nenalezli statisticky významný rozdíl v průměrných celkových ročních nákladech na pacienta.

### Literatura:

- 1 Report of the international pilot study of schizophrenia. Volume 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1973.
- 2 Höschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie. Tígis: 2002.
- 3 Urdahl H, Knapp M, Edgell ET, et al. Unit costs in international economic evaluations: resource costing of the Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Study. *Acta Psychiatri Scand* 2003;107(suppl): 41–7.
- 4 www.schizophrenia.com
- 5 Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30(2):279–93.
- 6 Davies LM, Drummond MF. Economics and Schizophrenia: The Real Cost. *British Journal of Psychiatry* 1994;165(Suppl. 25):18–21.

7 www.dogmatil.cz

8 Hosák L, Bahbouh R. Costs and Outcomes of Risperidone Treatment in Schizophrenia in the Czech Republic 2002;17(4):213–21.

9 Andlin-Sobocki P, Roessler W. Cost of Psychotic Disorders in Europe 2005;12(Suppl.1):74–7.

10 Knapp M, Chisholm D, Leese M, et al. Comparing Patterns and Costs of Schizophrenia Care in Five European Countries: the EPSILON Study. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:42–54.

11 Full guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia: www.nice.org.uk

**Práce byla podpořena grantem společnosti Zentiva.**

## Vývoj nákladů na terapii schizofrenních poruch v letech 2002–2007

Jana Skoupá<sup>1</sup>, Jaroslav Vaněk<sup>2</sup>, Václava Černá<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharma Projects s.r.o., Praha, <sup>2</sup>Psychiatrická a sexuologická ordinace, Praha 10

### Úvod

Schizofrenní onemocnění představují pro všechny země, zejména pro ty vyspělé, značné finanční zatížení. Nejedná se pouze o náklady na zdravotní péči, ale i o náklady sociální (1). Ve Spojených státech amerických jsou celkové roční náklady odhadovány na téměř 63 miliard USD, přičemž nepřímé náklady (sociální) představují více než polovinu (2). Řada dalších evropských prací tyto údaje potvrzuje, včetně významu nepřímých nákladů. Například výsledky italského sledování ukazují, že nepřímé náklady na terapii schizofrenie tvoří 70 % celkových výdajů (3). Lze předpokládat, že celkové náklady na léčbu tohoto onemocnění, jak přímé, tak i nepřímé, hrají významnou roli i v podmínkách českého zdravotnictví.

### Cíl

Cílem naší studie je posoudit dynamiku nákladů mezi roky 2002, 2004 a 2007. Dalšími cíli je odhad vývoje nákladů u skupin pacientů léčených AP 1 (konvenční terapií) a AP 2 (atypickými antipsychotiky) ve stejném časovém období. Studie vychází z výsledků publikovaných autory Skoupá, Vaněk, Černá v tomto čísle časopisu Farmakoekonomika. Tato práce hodnotila retrospektivně přímé a nepřímé náklady u 145 ambulantně léčených pacientů se schizofrenními poruchami (F 20; F 22; F 25) v roce 2002.

### Metodika

Výchozí soubor 145 pacientů z roku 2002 byl modelován pro rok 2004 a 2007. Již známá struktura nákladů (z roku 2002) byla přepočítána cenami roku 2004 a předpokládanými cenami roku 2007.

Změny v nákladech na medikaci se týkaly zejména poklesu úhrad i cen u léků skupiny AP 2, zatímco v ostatní medikaci k významným rozdílům nedošlo. Pro rok 2007 bylo předpokládáno další snížení AP 2 medikace, ostatní ceny léků byly ponechány na úrovni roku 2004.

Ohodnocení bodu v letech 2002 a 2004 bylo známé, pro rok 2007 byla použita projekce podle dlouhodobého trendu. Nárůst nákladů za výkony je relativně malý, pod 2 % mezi lety 2002 a 2004 a méně než 5 % mezi lety 2002 a předpokladem roku 2007. Identická metodologie byla zvolena pro projekci ceny jednoho dne hospitalizace.

K významnějším rozdílům dochází u sociálních výdajů, a to růstem minimální mzdy a průměrného invalidního důchodu. K uvedenému odhadu nebylo možné použít oficiální zdroje (odhady do roku 2007 nebyly v době propočtu známé). Odhad je založen na konzervativním pokračování trendů od roku 2000. V případě invalidního důchodu jsme předpokládali meziroční nárůst na úrovni 4–5 %, pro odhad minimální mzdy předpokládáme zpomalení procentuálního i absolutního nárůstu, ale stále nad hladinou předpokládané inflace v následujících letech.

Na základě vývoje minimální mzdy byly kalkulovány následující položky: náklady na pracovní neschopnost, náklady na zdravotní pojištění plných a částečných invalidních důchodců.

Hodnota jednotlivých proměnných byla vyjádřena průměrem a směrodatnou odchylkou. Pro testování meziskupinové odlišnosti byl použit Mannův-Whitneyův U-test. Pro testované hodnocení byla zvolena hladina významnosti 0,05.

**Tabulka 1** Vývoj průměrných ročních celkových nákladů na pacienta se schizofrenní poruchou

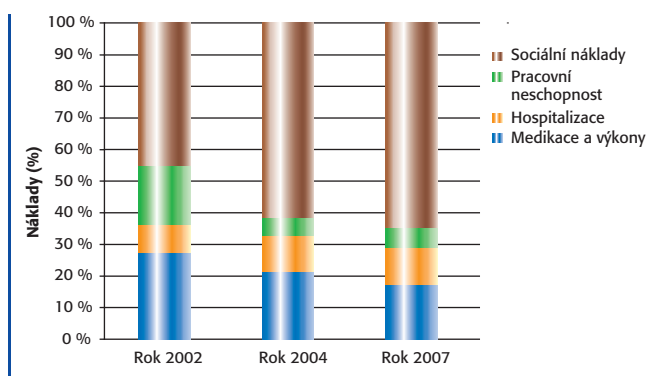
|                  | Rok 2002  | Rok 2004  | Rok 2007  |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| Průměrné náklady | 72 465 Kč | 74 521 Kč | 81 955 Kč |
| Medián           | 80 562 Kč | 54 286 Kč | 93 592 Kč |
| SD               | 50 323 Kč | 55 151 Kč | 64 198 Kč |

## Výsledky

Celkové náklady na průměrného pacienta za rok ve sledovaných letech kontinuálně narůstají. Růst je vyznačen v **tabulce 1**.

Výraznou měrou se mění struktura nákladů, kde přímé náklady vykazují absolutní i procentuální pokles, zatímco nepřímé sociální náklady výrazně rostou. Procentuální dynamiku nákladů zobrazuje **obrázek 1**. Odhadované procento přímých nákladů poklesne z 36 % v roce 2002 na méně než 30 % v roce 2007.

**Obrázek 1** Procentuální složení průměrných ročních nákladů na pacienta

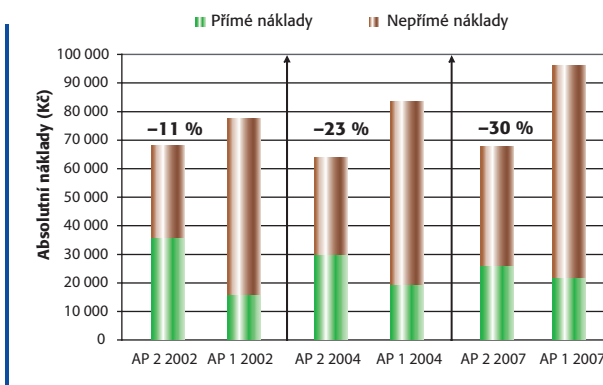


Při hodnocení celkových nákladů v podskupinách AP 1 a AP 2 je patrné, že zatímco na modelovém souboru průměrné celkové náklady u podskupiny AP 2 postupně ve sledovaném období stagnují, dochází u skupiny AP 1 k jejich nárůstu. Tím se zvyšuje procentuální rozdíl mezi náklady v obou těchto skupinách. Zatímco je v roce 2002 a 2004 tento rozdíl statisticky nevýznamný, dosahuje již v roce 2007 statistické významnosti (Mannův-Whitneyův test,  $p < 0,05$ ). Vyjádřeno v procentech, je v roce 2007 možné očekávat 30% rozdíl v nákladech při léčbě AP 1 a AP 2 v modelovém souboru. Uvedenou situaci dokumentuje **obrázek 2**.

## Diskuse

Zahraniční práce se shodují na vysokém podílu nepřímých nákladů u schizofrenních poruch a nízkém procentu nákladů

**Obrázek 2** Vývoj absolutních nákladů v korunách na pacienta a rok při terapii AP 1 a AP 2 v letech 2002–2007



na medikamentózní terapii. Richard Wyatt odhaduje, že přibližně 30 % celkových nákladů je přímých, tedy zdravotních, ostatní náklady spadají do sféry sociální (4). V České republice jsme si poměrem přímých a nepřímých nákladů nebyli jisti, a to vzhledem k nižšímu ohodnocení lékařských výkonů, nízké úhradě za den hospitalizace a nízké úrovni mezd při cenách moderních léků, které se pohybují na srovnatelné úrovni s jinými evropskými zeměmi.

Práce Vaňka, Skoupé a Černé ukázala, že nepřímé náklady v České republice v roce 2002 tvořily větší podíl z celkových nákladů (64 %), zatímco přímé náklady pouze 36 %. Sledování přitom vycházelo ze souboru ambulantních (nikoliv ústavně léčených) nemocných, kteří byli vcelku uspokojivě kompenzováni a dobře spolupracovali s ošetřujícím lékařem. Výše uvedený projekt si přitom kladl za cíl zhodnotit celkovou výši nákladů (přímých i nepřímých) u ambulantních pacientů se schizofrenní poruchou. Právě celkové náklady nejsou obvykle v poměrech České republiky (s odděleným zdravotním a sociálním systémem) zvažovány současně.

Tato studie si dala za cíl zhodnotit dynamiku nákladů v čase celkově a následně i v podskupinách léčených AP 1 a AP 2 na modelové skupině pacientů. Výsledky naznačují, že celkové náklady na pacienta i nadále porostou. Zdrojem růstu se však stále více stávají nepřímé náklady spojené především s invalidizací. Naproti tomu u přímých nákladů předpokládáme jejich pokles při nezměněné terapeutické intervenci. Tento vývoj je výraznější u skupiny léčené AP 1, kde již v roce 2002 činila sociální složka větší podíl, který v následujících letech dále narůstá. Ve skupině léčené AP 2 naproti tomu vidíme stagnaci celkových nákladů, podmíněnou zejména poklesem ceny farmakoterapie. V roce 2007 je odhadovaná diference v celkových nákladech na pacienta a rok v obou skupinách již statisticky významná ( $p < 0,05$ ) při použití neparametrického testu (Mann-Whitney).

Tato práce si neklade za cíl převést výsledky na celou léčebnou populaci. Změna terapeutických postupů pravděpodob-

ně povede i k nárůstu zdravotních nákladů, ale nepřímé sociální náklady budou i nadále představovat významnou položku v nákladové skladbě.

### Závěr

Naše studie na modelovém souboru pacientů ukazuje, že význam nepřímých nákladů pro hodnocení celkové finanční

zátěže se bude stále zvyšovat. Při porovnání celkových nákladů při léčbě AP 1 a AP 2 na modelové populaci dosahuje ekonomická výhodnost AP 2 signifikantní hladiny v roce 2007.

Ze studie je zřejmé, že by každá nová medikace měla být hodnocena i z hlediska přínosů v sociální oblasti.

### Literatura:

1 Foster RH, Goa KL. Risperidone – a pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 1998;14(1):97–133.  
2 Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1122–30.

3 Tarricone R, Gerzeli S, et al. Direct and indirect costs of schizophrenia in community psychiatric services in Italy. The GISIES Study. *Health Policy* 2000;51(1):1–18.  
4 www.schizophrenia.com

**Práce byla podpořena grantem společnosti Eli Lilly.**

## Zlepšení kontroly glykemie u diabetiků se vyplácí

Dosažení optimální glykemické křivky u diabetiků je úzce spojeno nejen s nižším výskytem primárních i sekundárních komplikací, ale rovněž s výrazným poklesem nákladů na léčbu a zvýšením očekávané kvality života (QALE). K takovému závěru dospěli autoři řecké studie, kteří sledovali vztah hodnot glykosylovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) k očekávané délce života a k nákladům na léčbu komplikací. Zatímco snížení HbA<sub>1c</sub> v nejrizikovější skupině (z 12 na 9,5 %) vedlo k nárůstu QALE o 1,01, v případě nejméně rizikových diabetiků (snížení ze 7 na 6,5 %) znamenalo nárůst QALE o 0,17. Průměrné úspory za léčbu diabetických komplikací přitom v uvedených dvou skupinách činily 14 487 USD a 1 576 USD.

**Zdroj:** Ray JA, Valentine WJ, Nicklasson L, et al. Improving life expectancy and decreasing incidence of diabetes related complications: a modeling study of HbA1c targets. *Diabetologia* 2005;48:331–2.

## Kombinace budesonidu a formoterolu je výhodná pro léčbu astmatu

Kombinace budesonid/formoterol (BF) představuje oproti kombinaci salmeterol/fluticason (SF) finančně výhodnější variantu udržovací léčby středně těžké až těžké formy bronchiálního astmatu. Informuje o tom jednoletá studie (n = 2 143), ve které byli pacienti léčeni BF v dávkách 160/4,5 µg 2x denně anebo SF 50/250 µg 2x denně + salbutamol podle potřeby. Ve skupině léčené BF byl během studie pozorován oproti SF nižší výskyt těžkých exacerbací – 0,24 vs 0,31 exacerbací/pacient. Tento klinický účinek byl v Německu přepočítán na roční úsporu 118 € /1 pacient, avšak ve Francii, Itálii či Velké Británii se již nepodařilo statisticky významný rozdíl prokázat.

**Zdroj:** Johansson G, Larsson R, Andreasson E. Maintenance plus as-needed budesonide/formoterol is cost-effective compared with dose-titrated salmeterol/fluticasone. *Eur Resp J* 2005;26(suppl):50.

# původní práce

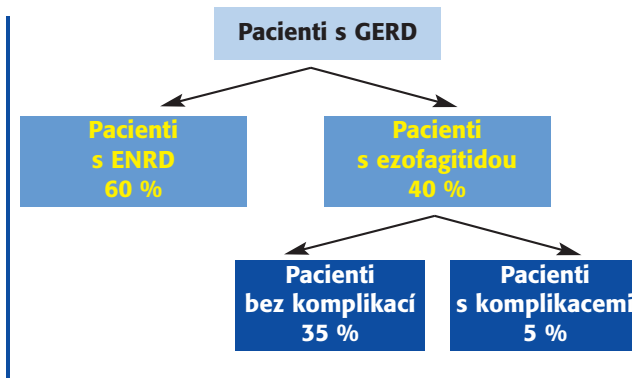
## Refluxní choroba jícnu (GERD) – ekonomická analýza

Jana Skoupá  
Pharma Projects s.r.o., Praha

Refluxní choroba jícnu (GERD) je onemocnění způsobené patologickým gastroezofageálním refluxem, tedy opakovaným zpětným tokem žaludečního obsahu do jícnu. Endoskopicky může být přítomna ezofagitida, klinické (závažné) obtíže jsou ale rovněž přítomny u pacientů, u kterých endoskopicky nález ezofagitidy prokázán není. Tato entita je označována jako ENRD (endoscopy-negative reflux disease).

V dnešní době se předpokládá, že pacienti s negativním endoskopickým nálezem tvoří přibližně 60 %, zatímco u pouhých 40 % dojde k nálezu ezofagitidy (1). Byť u pouhých 5 % pacientů s GERD vykazuje závažné komplikace, představuje toto onemocnění závažný medicínský a potažmo i ekonomický problém (obrázek 1).

Obrázek 1 Rozdělení GERD (1)



Jedním z důvodů zvýšeného zájmu o GERD je její narůstající výskyt. Zatímco incidence v šedesátých letech byla přibližně 10/100 000 obyvatel, narostla do roku 2000 na 150/100 000 obyvatel. Prevalence v běžné populaci západní Evropy je dnes udávána v rozmezí 2–5 % (2). Některé práce z poslední doby ale ukazují ještě vyšší prevalenci. Francouzští autoři publikovali v roce 2006 výsledky dotazníkové akce zaslané 8 000 osobám. Vzorek reprezentoval francouzskou

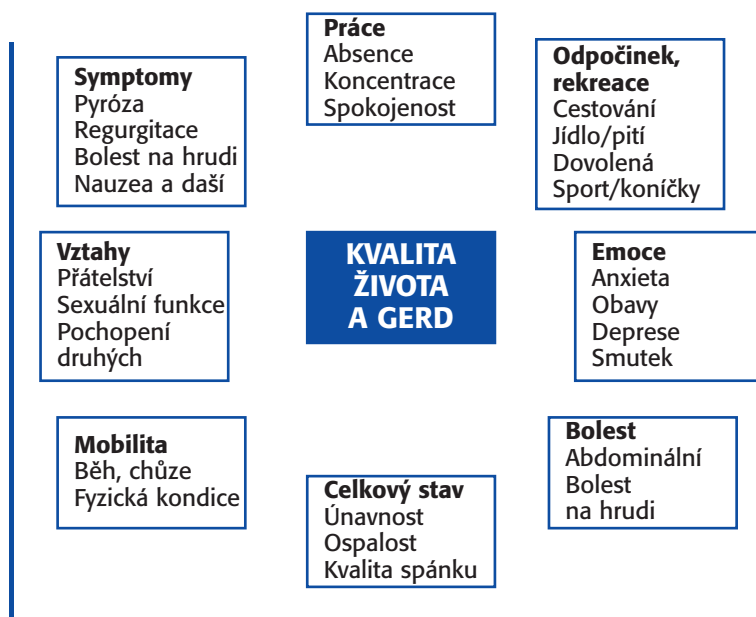
dospělou populaci. Na základě jejich zjištění je výskyt frekventní GERD u 7,8 % dospělých (více ve věkové skupině nad 50 let) a celková prevalence je odhadována na více než 30 % (3). Kdybychom tyto údaje vztáhli na českou populaci, znamenalo by to více než 2 miliony osob s GERD a přibližně 600 000 osob s častými symptomy GERD. Diskrepance mezi těmito nálezy je dána několika faktory:

1. řada pacientů s typickými symptomy GERD (pyróza a regurgitace) navštíví lékaře až s dlouhým časovým odstupem po prvních příznacích (často až po roce) (3)
2. většina nemocných používá k léčbě volně prodejné léky (např. antacida) (3), které sice přinášejí rychlou, ale krátkodobou úlevu
3. nezdravý životní styl a nárůst tělesné hmotnosti jsou predispozicemi vzniku onemocnění (4)

Dalším z důvodů zvýšeného zájmu o GERD (včetně ENRD) je ekonomická zátěž systémů a zhoršení kvality života postižených pacientů. Ekonomická zátěž se netýká jen vlastní terapie, ale i doprovodné nemocnosti (v průměru 3,4 dny pro GERD oproti 2,8 dne pro kontrolní skupinu) a nepřítomnosti v zaměstnání, dané jednak větší nemocností, jednak i častějšími návštěvami lékaře (5). Ve Spojených státech amerických jsou inkrementální náklady v důsledku prosté a nekomplikované GERD odhadovány na 3 441 USD (5).

GERD či ENRD rovněž komplexně ovlivňují kvalitu života pacientů (obrázek 2).

Třebaže ne všechny faktory jsou zastoupeny stejnou mírou, je ovlivnění kvality života významné. Pyróza a regurgitace se vyskytují u téměř 90 % nemocných, ostatní symptomy (např. flatulence, nauzea) u 25 %. Až 80 % pacientů má obtíže s jídlem a pitím, až 50 % zhoršenou kvalitu spánku, přibližně polovina

**Obrázek 2** Parametry kvality života ovlivněné GERD (6)

nemocných si stěžuje na zhoršený emoční stav a ztrátu vitality. U 20 % pacientů ovlivňuje GERD většinu denních aktivit (6). Tato alarmující zjištění u nemocných s ezofagitidou i bez ní jsou zodpovědná za skutečnost, že choroba způsobuje významnější negativní ovlivnění kvality života než například diabetes, hypertenze, artritida nebo lehčí formy srdeční insuficience (7).

V rámci terapeutických přístupů existují 2 základní volby, a to využití léků ze skupiny inhibitorů protonové pumpy (v České republice nejčastěji omeprazol, dále např. pantoprazol, lansoprazol) anebo antagonistů  $H_2$ -receptorů (např. ranitidin, famotidin a další). Již v průběhu 90. let bylo na základě metaanalýz zřejmé, že inhibitory protonové pumpy (PPI) vykazují významně rychlejší a procentuálně vyšší zhojení ve srovnání s antagonisty  $H_2$ -receptorů ( $H_2RA$ ), a to přibližně dvojnásobně (8). Tyto metaanalýzy, zahrnující pacienty stupně II–IV (tedy mírné až závažné podle tehdejší klasifikace), vycházejí z procenta hojení 31,7 %  $\pm$  3,3 % za týden pro PPI a 15,0 %  $\pm$  6,2 % za týden pro  $H_2RA$ . Pro obě skupiny dochází od 4. týdne k určitému „zpomalení“ a nižšímu procentu zhojení (8). Celkově lze ale předpokládat (s velkou dávkou opatrnosti), že pacienti léčení PPI dosahují po 4 týdnech přibližně 65 % vyléčení oproti 30 % pacientů léčených  $H_2RA$ . Těchto účinků bylo dosaženo při obvyklém, a nikoliv vysokém dávkování. Popsaná zjištění jednoznačně hovoří pro zahájení terapie GERD léky ze skupiny PPI, a to zejména za přítomnosti závažnějších anebo častých symptomů.

V dnešní době již PPI představují základní a první terapeutickou volbu v převážné většině zemí, včetně Velké Británie, kde

doporučení National Institute for Clinical Excellence (NICE) pro akutní terapii (do uspokojivé kontroly symptomů) jednoznačně použití PPI favorizuje a místo  $H_2RA$  vidí pouze u velmi mírných příznaků (v tomto případě je spíše předpoklad samoléčby pacienta volně prodejným přípravkem) (9). Další zajímavou publikací je kanadský konsenzus týkající se managementu GERD z roku 2004 (10). Jedná se o inovovanou verzi původního konsenzu z roku 1996. Tato verze klade zvýšený důraz na management symptomů, reflektující vysoké procento endoskopicky negativních nálezů. V rámci tohoto konsenzu zaujímá terapie PPI ještě významnější místo (ve standardních i vysokých dávkách) v porovnání s  $H_2RA$  a dalšími přístupy (10). V rámci diagnostiky je doporučeno postupovat v případě typických symptomů přímo, bez dalších vyšetření (pokud se nejedná o skupiny s rizikem karcinomu). Symptomatická pozitivní odezva na PPI v průběhu 2 týdnů je považována za dostatečnou pro diagnostiku GERD. Je to dáno tím, že PPI test (či dříve používaný pojem „omeprazolový test“) vykazuje vysokou senzitivitu (80%) i specifitu (57%) (10). Endoskopie tak do určité míry

ztrácí svůj zásadní význam pro diagnostiku nekomplikované GERD, a to zejména na úrovni primární péče (praktických lékařů) (11). Jako iniciální léčba (po poučení pacienta o změně životního stylu – výsledek považují autoři za dubiozní zejména u závažnějších forem GERD) jsou jednoznačně preferovány PPI oproti  $H_2RA$ .

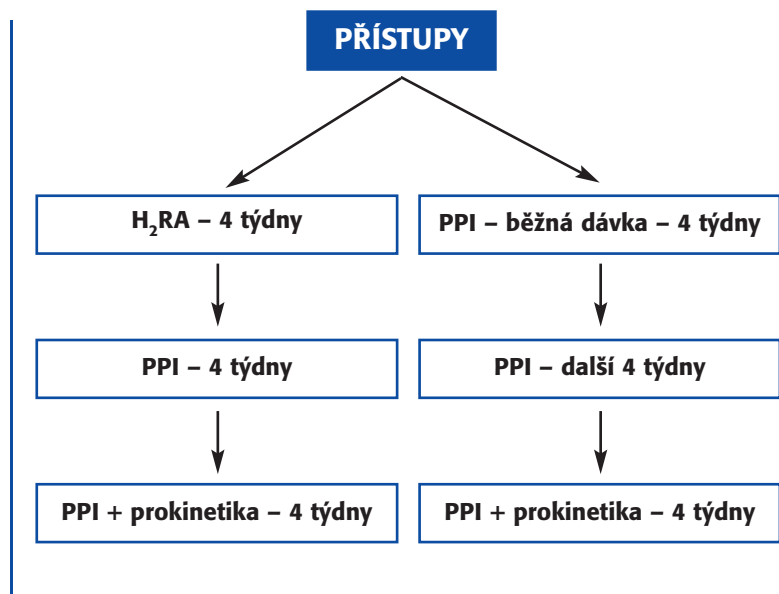
Pokud se budeme orientovat podle přístupu lékařů v terapii GERD v České republice, nalzáme prakticky 2 varianty. Zahájení terapie buď  $H_2RA$  (velmi oblíbené vzhledem k absolutní ceně – úhradě za DDD), nebo PPI (méně oblíbené kvůli absolutní ceně za DDD).

Vzhledem k tomuto významnému cenovému rozdílu jsme se rozhodli zkalkulovat průměrné náklady na léky na pacienta v akutní fázi onemocnění (maximálně 12 týdnů). Při kalkulaci vycházíme z:

1. aktuálních úhrad (duben 2006) (**tabulka 1**)
2. procenta vyléčení podle metaanalýz (**tabulka 2**)
3. postupů používaných na úrovni první linie v České republice (**obrázek 3**).

Uvedená kalkulace neuvažuje indukovanou péči (vyšetření specialistou), výkony (např. endoskopie), případné hospitalizace, změny kvality života ani další nepřímé náklady, stejně tak jako náklady na další, udržovací léčbu. Jedná se o typ CMA analýzy (cost-minimization analysis) s předpokladem identického počtu vyléčených pacientů na konci sledovaného období (přibližně 90 %).

**Obrázek 3** Obvyklé přístupy k léčbě GERD v České republice



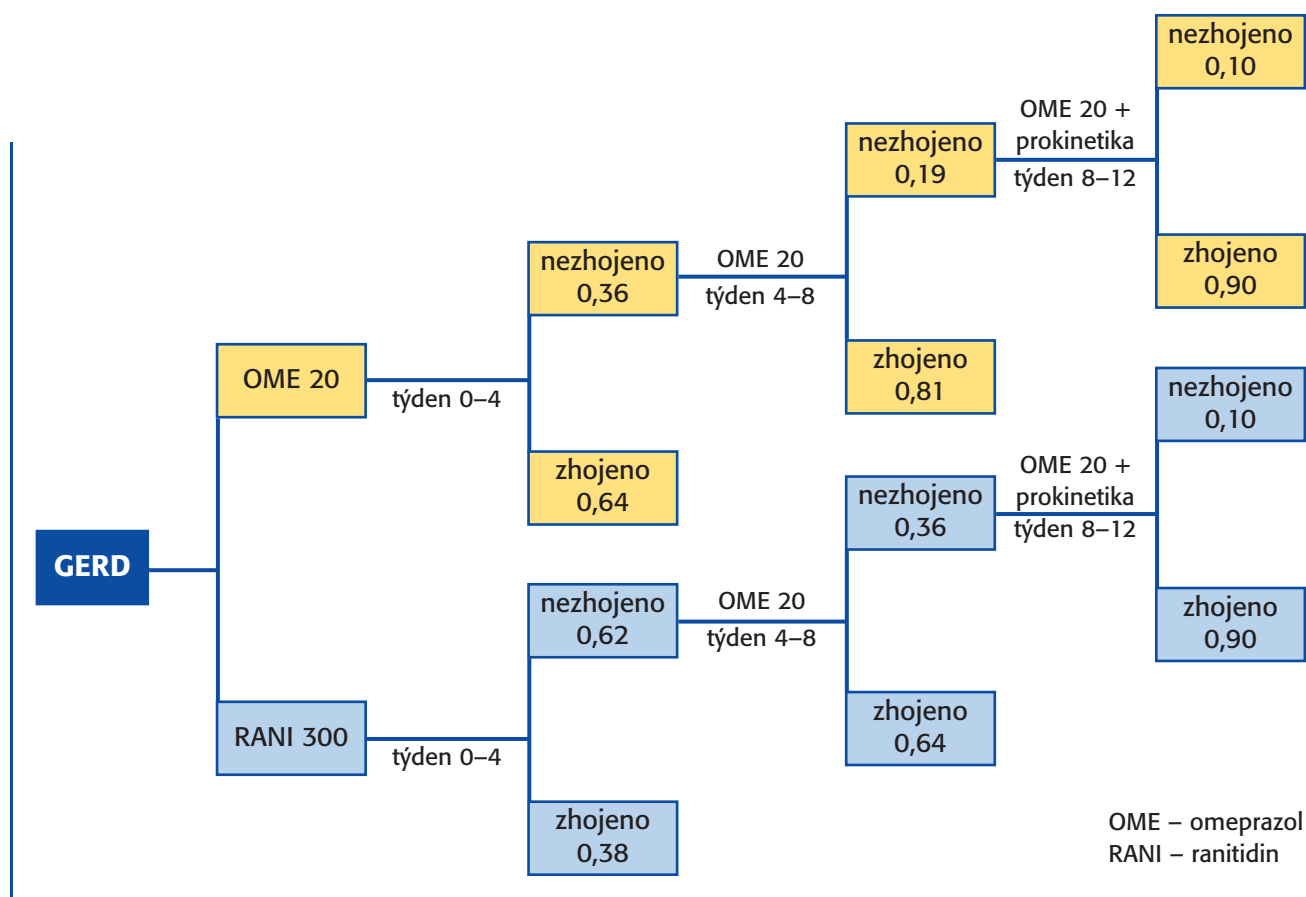
**Tabulka 1** Úhrady za DDD

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| Omeprazol a ostatní PPI/DDD   | 8,16 Kč  |
| H <sub>2</sub> RA – ranitidin | 3,03 Kč  |
| Prokinetika                   | 21,50 Kč |

**Tabulka 2** Podíl vyléčených pacientů

|         | PPI  | H <sub>2</sub> RA |
|---------|------|-------------------|
| 4 týdny | 64 % | 38 %              |
| 8 týdnů | 81 % | nehodnoceno       |

**Obrázek 4** Zhojení GERD (%) v období 12 týdnů – struktura modelu

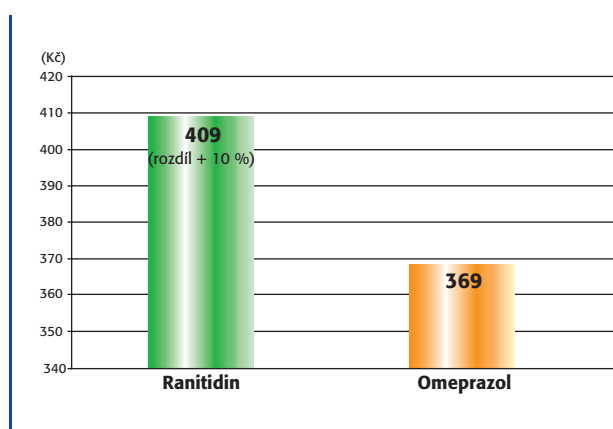




Při použití tohoto postupu jsou průměrné náklady na 1 vyléčeného pacienta při zahájení terapie PPI (v analýze uvažován omeprazol) přibližně 369 Kč, zatímco při zahájení H<sub>2</sub>RA (při analýze uvažován ranitidin) je průměrná cena 409 Kč (**obrázek 5**). Náklady jsou tedy i přes rozdílnost cen přípravků porovnatelné (rozdíl 10 %). Je zřejmé, že náklady ve skupině zahájené PPI jsou v prvních 4 týdnech vyšší, postupně však, vyšším počtem vyléčených pacientů, dochází k vyrovnání.

Zjištěná cenová efektivita při použití PPI iniciálně v terapii GERD odpovídá literárním zjištěním. Srovnatelně s literaturou je i v České republice vyšší pořizovací náklad PPI (v našem případě omeprazolu) vyrovnán rychlým vyhojením u významně vyššího počtu pacientů (10). Řada zahraničních prací rovněž potvrzuje vyšší ekonomickou efektivitu v porovnání s H<sub>2</sub>RA a dalšími přístupy, většinou však posuzují kromě nákladů na medikaci i další faktory včetně kvality života léčebných (12).

**Obrázek 5** Průměrné náklady v korunách na pacienta s ezofagitidou (pouze medikace)



#### Literatura:

- 1 Quigley EM. Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13 (Suppl 1):S13–8.
- 2 Mařatka Z, et al. Gastroenterologie. Praha: Karolinum; 1999.
- 3 Bretagne JF, Richard-Molard B, Honnorat C, et al. Gastroesophageal reflux in the French general population: national survey of 8000 adults. *Presse Med* 2006;35:23–31.
- 4 Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Artalejo FR, et al. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):229–33.
- 5 Joish VN, Donaldson G, Stockdate W, et al. The economic impact of GERD and PUD: examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database. *Curr Med Res Opin* 2005;21:535–44.
- 6 Irvine EJ. Quality of life assessment in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004;53:35–9.
- 7 Revicki DA, Wood M, Maton PN, et al. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998;104(3):252–8.
- 8 Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798–810.
- 9 National Institute for Clinical Excellence: Guidance on the Use of Proton Pump Inhibitors in the Treatment of Dyspepsia. July 2000; www.nice.org.uk
- 10 Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – Update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(1):15–35.
- 11 Dítě P. Gastroenterologie: Aktualizované postupy pro praktické lékaře. 2003; www.svl.cz
- 12 Remak E, Brown RE, Yuen C, et al. Cost-effectiveness comparison of current proton-pump inhibitors to treat gastro-oesophageal reflux disease in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1505–17.

## Bortezomib zvyšuje kvalitu života pacientů s mnohočetným myelomem

Kvalita života byla cílem substudie fáze II SUMMIT, do které bylo zařazeno 202 pacientů v pokročilé fázi onemocnění. Kvalita života byla hodnocena před vstupem do studie, dále potom vždy první den cyklů 3, 5 a 7 a po ukončení studie. Použity byly škály QLQ-C30 a FACIT. V obou těchto ukazatelích se projevilo, že klinicky pozitivní odpověď na léčbu bortezomibem se odrazila také ve zlepšené kvalitě života pacientů, což nebylo vždy při použití vysoce cytotoxických režimů pravidlem.

**Zdroj:** Dubois D, Dhawan R, van de Velde H, et al. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006;24(6): 976–982.

# Farmakoekonomická analýza capecitabinu v adjuvantní léčbě kolorektálního karcinomu – srovnání s režimem 5-FU/LV

Lucia Jirásková<sup>1</sup>, Tomáš Doležal<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, katedra sociální a klinické farmacie, Hradec Králové

<sup>2</sup> Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

## Úvod

Současným globálním standardem adjuvantní terapie kolorektálního karcinomu stadia III (Dukes C) je intravenózní (i. v.) podání bolusového 5-fluorouracilu (5-FU) a leuovorinu (LV) v týdenním nebo měsíčním režimu po dobu 6–8 měsíců (29). Adjuvantní 5-FU/LV redukuje riziko relapsu a prodlužuje přežití u pacientů s radikální resekcí karcinomu tlustého střeva (11,18,9,32,19,2).

I když klinické výhody spojené s podáním adjuvantního 5-FU/LV jsou významné, je potřeba najít účinnější alternativu s lepším bezpečnostním profilem, která by zajistila lepší snášenlivost léčby.

Capecitabin (Xeloda) je vhodný perorální fluoropyrimidin, který se selektivně aktivuje na 5-fluorouracil v místě tumoru pomocí třístupňové metabolické kaskády (15). Capecitabin v první linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu dosahuje vyšší četnosti odpovědi (response rate 26 vs 17 %) a ekvivalentního přežití bez progresu onemocnění i celkového přežití než bolusový i. v. 5-FU/LV (29). Léčba capecitabinem je lépe snášena než 5-FU/LV a jeho podání byla ve farmakoekonomické studii spojena se sníženým čerpáním zdrojů ve zdravotnictví (26). Tyto výsledky vedly k oficiálnímu schválení capecitabinu jako alternativy k 5-FU/LV do první linie léčby metastatického kolorektálního karcinomu.

Vysoká účinnost capecitabinu u metastatického onemocnění vedla k jeho odůvodněnému použití v adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva. Byla provedena velká randomizovaná studie fáze III (X-ACT), jejímž účelem bylo srovnat účinnost a snášenlivost

adjuvantně podaného perorálního capecitabinu vs bolusového i. v. 5-FU/LV (Mayo Clinic režim) v období 24 týdnů u 1 987 pacientů s karcinomem tlustého střeva (Dukes C) (28). Studie prokázala, že capecitabin je přinejmenším stejně účinný jako 5-FU/LV, se signifikantně delším přežitím bez relapsu ( $p = 0,0407$ ) a s trendem k delšímu přežití bez příznaků onemocnění ( $p = 0,0528$ ) a celkovému přežití ( $p = 0,0706$ ). Při podání capecitabinu byl také zaznamenán lepší bezpečnostní profil (28,23).

Dne 31. března 2005 EMEA (European Medicines Agency), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), oficiálně schválila capecitabin pro adjuvantní léčbu karcinomu tlustého střeva (Dukes C). Capecitabin byl také schválen jako monoterapie v adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva (Dukes C) americkým úřadem Food and Drug Administration (FDA), a to u pacientů, kteří podstoupili kompletní resekci primárního tumoru a u kterých byla doporučena léčba fluoropyrimidiny.

Výsledky studie X-ACT podporují použití capecitabinu v adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva (Dukes C), a navíc bylo zjištěno, že pacienti upřednostňují perorální léčbu fluoropyrimidiny (12,4).

Vzhledem k neustále se zvyšujícímu tlaku regulace a kontroly medicínských nákladů v dnešní době již nestačí „pouhé“ prokázání účinnosti léku k jeho zavedení do terapie. Proto se v poslední době začíná přihlížet k ekonomickým nákladům spojeným se zdravotními přínosy léčby. Ve Velké Británii to má na starosti samostatný úřad, The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), který bere v úvahu jak účin-

nost léčby, tak náklady ze zdravotního pojištění s tím spojené. Tato srovnání nákladové efektivity stanovují rovnováhu mezi náklady a úsporami mezi alternativami v terapii, a tím pomáhají poskytovatelům zdravotní péče využít dostupné medicínské zdroje ke zvýšení zdraví pacientů na nejvyšší možnou míru (25,31).

## Cíl studie

Provedli jsme farmakoeconomickou analýzu nákladové efektivity (cost-effectiveness) přímým srovnáním capecitabinu a standardní adjuvantní terapie – 5-FU/LV podávaného v bolusu (Mayo Clinic režim) u pacientů s karcinomem střeva (Dukes C) jak z perspektivy plátce, tak z perspektivy společnosti (včetně nepřímých sociálních nákladů). Tato studie byla designována ve Velké Británii a následně adaptována na podmínky v České republice. Data v ní použitá byla shromážděna prospektivně z multicentrické randomizované studie fáze III (X-ACT), na které se podíleli i lékaři z České republiky (celkem 66 pacientů).

## Pacienti a metody

Součástí farmakoeconomické analýzy vycházející ze studie X-ACT bylo provedení analýzy nákladové efektivity (cost-effectiveness) za použití medicínských zdrojů. X-ACT byla otevřená, mezinárodní, multicentrická, randomizovaná studie fáze III srovnávající použití capecitabinu s 5-FU/LV podávaným v bolusu v adjuvantní léčbě resektovaného, histologicky potvrzeného karcinomu tlustého střeva (Dukes C) (28,23). Pacienti byli randomizováni do dvou ramen k 24týdenní léčbě. Pacienti v jednom rameni (n = 1 004) byli léčeni 8 cykly perorálního capecitabinu 1 250 mg/m<sup>2</sup> ve dvou denních dávkách, dny 1–14 ve 21denním cyklu. Druhé rameno tvořili pacienti (n = 983), kterým bylo aplikováno 6 cyklů rychlé infuze i. v. LV 20 mg/m<sup>2</sup> a následně i. v. bolusového 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>, dny 1–5, každých 28 dní (Mayo Clinic režim).

## Design a struktura farmakoeconomického modelu

Byl vytvořen model vyjádřený přechodem jednotlivých stadií onemocnění (health-state transition model), který hodnotí náklady na zdravotní péči, přežití přepočítané na přežití se standardní kvalitou života a celkovou nákladovou efektivitu (cost-effectiveness) capecitabinu ve srovnání s 5-FU/LV. Model se skládá ze tří stadií – **stabilní stav** (období před relapsem, období bez relapsu a období bez příznaků onemocnění), **stav po relapsu onemocnění a úmrtí**, s další podklasifikací **stadií po relapsu** do kategorie **relapsu** (např. v následné léčbě metastatického karcinomu střeva), **remise a 12měsíčního období před úmrtím**. Hodnocená událost relaps zahrnovala případy relapsu, vznik nového karcinomu

tlustého střeva anebo úmrtí způsobené karcinomem tlustého střeva nebo jeho léčbou. Model zahrnuje náklady v období podávání chemoterapie, které byly sesbírány prospektivně s probíhající klinickou studií X-ACT. Náklady po skončení užívání chemoterapie byly zahrnuty do stadia po relapsu.

Časové rozložení jednotlivých stadií bylo určeno extrapolací období bez relapsu onemocnění a celkového přežití. Výsledky byly měřeny jako získané měsíce života a získané měsíce života přepočítané na měsíce se standardní kvalitou (QALM), přičemž QALM se získaly měřením času stráveného v každém stadiu onemocnění se zatížením kvality života v daném stadiu. Inkrementální podíl nákladové efektivity, měřený jako cena 1 měsíce života přepočítaného na měsíc života se standardní kvalitou (QALM), se stanovil rozdělením rozdílu v celkových nákladech v každém rameni a zvýšením přežití u pacientů léčených capecitabinem ve srovnání s pacienty léčenými 5-FU/LV.

Inkrementální poměr nákladové efektivity = náklady 1 – náklady 2/QALY1 – QALY2

V případě, že je terapie levnější (cost-saving) a zároveň účinnější, je označována jako dominantní a měla by být jednoznačně preferována.

## Využití zdravotnických zdrojů a náklady

Data o bezpečnostním profilu a využití zdravotnických zdrojů byla sesbírána prospektivně v průběhu klinické studie X-ACT po dobu léčby a 28 dní po posledním podání chemoterapie. Evidence dat probíhala ve všech centrech. Byla shromážděna data o podání léčiva ve studii (včetně kumulativní dávky, délky infuze a frekvence podání), hospitalizacích (zahrnující délku pobytu), návštěvách lékařů a ambulancích konzultacích pro nežádoucí účinky spojené s léčbou. Konzultace byly rozděleny podle typu poskytovatele zdravotní péče (praktický lékař, specialista-onkolog) a místa (pohotovost, návštěva doma nebo ve zdravotnickém zařízení). Na základě znaleckého názoru byl vysloven předpoklad, že 5 % návštěv pacientů bude vyžadovat dopravu sanitkou.

Náklady na chemoterapii jsme získali z Číselníku VZP (1. 1. 2004). Náklady na konzultace, hospitalizace, pohotovostní službu a dopravu sanitkou jsme vyvodili z vyhlášky č. 493/2005 Sb., již se novelizuje vyhláška 134/1998 Sb., která vydává seznam zdravotnických výkonů s bodovými hodnotami. Bodové hodnoty pro jednotlivé specializace jsme získali z Výroční zprávy VZP 2004 a další potřebné údaje jsme našli v Ekonomických informacích ve zdravotnictví (ÚZIS, 2004). Pacientům léčeným capecitabinem byly poskytnuty návštěvy u jejich onkologů formou konzultací a pacientům s 5-FU/LV se léčivo aplikovalo ambulantně intravenózním podáním formou bolusu a kromě toho taky občas navštěvovali své lékaře v ambulanci. Předpokládá se,

## původní práce

že obě ramena pacientů navštívila své lékaře ve stejné frekvenci, pacienti s 5-FU/LV navíc chodili ambulantně na i. v. podání léčiva.

Model také počítá s léčivý, která se používají ke zvládnutí nežádoucích účinků spojených s terapií onemocnění, výběr léků zahrnutých v modelu byl založen na odborném úsudku lékařů/farmaceutů. V rámci jedné skupiny léčiv bylo v klinické studii použito nejčastěji užívané léčivo k výpočtu jednotkových nákladů v rámci stejné skupiny léčiv. Celkové náklady každého typu léčby byly vypočítány vynásobením denních nákladů na léčbu a celkovým počtem dní léčby použité v každém rameni. Toto číslo pak bylo vyděleno počtem pacientů v příslušném rameni, a tím se vypočítaly průměrné náklady na 1 pacienta.

Předpokládané náklady vzniklé po skončení adjuvantní terapie vycházejí z již dříve publikovaných celoživotních nákladů u onemocnění kolorektálním karcinomem (7,20). Náklady spojené s relapsem byly založeny na předpokladech čerpaných ze studie zabývající se nákladovou efektivitou (cost-effectiveness) kombinačního režimu oxaliplatinu/5-FU/LV u adjuvantní léčby kolorektálního karcinomu (1). Tyto předpoklady byly: měsíční udržovací náklady v období před relapsem 4 756 Kč, průměrné náklady v čase relapsu 1 188 975 Kč, měsíční udržovací náklady v období po relapsu onemocnění 9 512 Kč a průměrné náklady během posledních 12 měsíců života 475 590 Kč. Tyto hodnoty jsme získali přepočtem vůči britské libře platného kurzu ČNB uveřejněného ke dni 1. 7. 2004.

### Sociální náklady

Tento model se z hlediska perspektivy celé společnosti (včetně nepřímých sociálních nákladů) zabývá také nepřímými a přímými nezdravotnickými náklady, a sice náklady na cestování pacientů a jejich čas strávený ambulantním vyšetřením a návštěvami pro i. v. aplikace bolusové infuze 5-FU/LV. Předpokládaná časová ztráta v důsledku cestování, doba strávená v čekárně a čas v průběhu samotného vyšetření byly odhadnuty takto: 1,5 hodiny za ambulantní návštěvy z důvodu nežádoucích účinků spojených s terapií, 8 hodin za hospitalizaci kvůli zvládnutí nežádoucích účinků, 2 hodiny u ambulantního vyšetření pacientů léčených capecitabinem a 4 hodiny u podání 5-FU/LV. V daném případě jsme zadali hodnotu průměrné hodinové mzdy získané z Ekonomických údajů nemocnic (ÚZIS, 2004), která v roce 2004 činila 150 Kč/hod. Tato hodnota společně s počty ambulantních návštěv, hospitalizací a návštěv spojených s aplikací 5-FU/LV byla v obou ramenech použita k určení průměrného počtu hodin na pacienta a časových nákladů. Předpokládali jsme cestovní náklady na ujetí 30 mil (48,27 km), přičemž hodnota jedné míle činila 7,74 Kč/míle (vyhláška 493/2005 Sb.). Tato hodnota společně s počty ambulantních návštěv, hospitalizací a návštěv spojených s aplikací 5-FU/LV byla v obou ramenech použita k určení celkových cestovních nákladů na pacienta.

### Analýza přežití

Trvání jednotlivých stadií onemocnění se určilo odhadem pomocí přerozdělení analýzy přežití vycházející z klinické studie (intent-to-treat population) s časovou projekcí přesahující rámec studie, a to na období 5 let, 10 let a celoživotní horizont. Tato analýza odhaduje AUC (area under curve) pro období do vzniku události, v každém horizontu pro relaps onemocnění a celkové přežití, a pak odvozuje období po relapsu odečtením „předchozího z pozdějšího“. Tyto extrapolace vycházejí z logaritmicke-normálního rozdělení v období bez relapsu onemocnění a celkového přežití v obou skupinách pacientů léčených buď capecitabinem, nebo 5-FU/LV. Takto použitá data odhadují množství času, které průměrný pacient stráví ve stadiu před relapsem a po relapsu onemocnění.

### Kvalita života (utilita)

Hodnoty utility pro jednotlivá stadia byly získány z publikovaných zdrojů literatury (20). Pro obě ramena byla použita hodnota utility 0,8 během podávání chemoterapie a hodnota 0,86 v období stabilního stadia (před relapsem). Hodnota celkové průměrné utility pro stadium po relapsu byla stanovena na 0,59.

### Diskontace nákladů

Diskontní sazba pro hodnotu času vyjádřenou v penězích byla doplněna jak do nákladů, tak do výsledků. Její hodnota byla určena na základě doporučení NICE, a sice ke srovnání budoucích alternativních hodnot nákladů a přínosů. V této analýze se použila roční diskontní sazba přínosů 1,5 % a roční diskontní sazba nákladů 6 %.

### Analýza citlivosti

K prověření modelu byla provedena jednosměrná i mnohostranná analýza citlivosti. Tato analýza citlivosti ze široka obměňovala klíčové domněnky v modelu a zahrnovala časový horizont, klíčové nákladové parametry (v průběhu léčby i po jejím skončení) a celkovou nákladovou efektivitu (cost-effectiveness).

### Výsledky

V období od listopadu 1998 do listopadu 2001 bylo do mezinárodní studie X-ACT zahrnuto celkově 1 987 pacientů ve 164 centrech. Studie se účastnila i Česká republika se 66 pacienty. Pacienti byli rozděleni do 2 ramen, jedna skupina (n = 1 004) byla léčena capecitabinem, druhá skupina (n = 983) dostávala i. v. 5-FU/LV. Obě ramena byla dobře vyvážená. Výsledky účinnosti a bezpečnostního profilu již byly zmíněny výše (28,23).

**Tabulka 1** Přehledné rozdělení přímých nákladů

|  | Capecitabin       | 5-FU/LV          | Rozdíl           |
|--|-------------------|------------------|------------------|
| Náklady na chemoterapii  | 99 601 Kč         | 8 586 Kč         | 91 015 Kč        |
| Náklady na návštěvy lékaře spojené s podáním chemoterapie                | 4 998 Kč          | 64 498 Kč        | -59 500 Kč       |
| Náklady na hospitalizaci   | 3 044 Kč          | 3 507 Kč         | -463 Kč          |
| Náklady na návštěvy pacientů kvůli nežádoucím účinkům spojeným s terapií | 1 263 Kč          | 1 283 Kč         | -20 Kč           |
| Náklady na léčbu nežádoucích účinků                                      | 3 419 Kč          | 14 887 Kč        | -11 467 Kč       |
| Náklady na dopravu nemocných   | 377 Kč            | 1 255 Kč         | -878 Kč          |
| <b>Celkové náklady</b>   | <b>112 702 Kč</b> | <b>94 015 Kč</b> | <b>18 687 Kč</b> |

**Tabulka 2** Náklady na chemoterapii

|                              | Capecitabin         | 5-FU               | LV                 | 5-FU/LV         |
|------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| Průměrné mg na pacienta      | 422 158,3           | 19 483,70          | 955,3              | -               |
| Náklady na 1 mg              | 0,24 Kč             | 0,27 Kč            | 3,44 Kč            | -               |
| Průměrné náklady na pacienta | <b>99 600,51 Kč</b> | <b>5 299,57 Kč</b> | <b>3 286,23 Kč</b> | <b>8 586 Kč</b> |

**Tabulka 3** Náklady na konzultace a návštěvy spojené s i. v. podáním

|  | Capecitabin     | 5-FU/LV          |
|--|-----------------|------------------|
| Počet pacientů na 100 pacientů                                       | 995             | 974              |
| Konzultační návštěvy   | 735             | 0                |
| Konzultační návštěvy a návštěvy spojené s i. v. podáním chemoterapie | 0               | 735              |
| Návštěvy kvůli i. v. podání  | 0               | 2065             |
| <b>Celkově počet návštěv na 100 pacientů</b>                         | <b>735</b>      | <b>2800</b>      |
| <b>Celkově počet návštěv na 1 pacienta</b>                           | <b>7,35</b>     | <b>28</b>        |
| Náklady na konzultaci  | 680 Kč          | 680 Kč           |
| Náklady spojené s i. v. podáním chemoterapie                         | 0               | 2125 Kč          |
| <b>Průměrné náklady na návštěvu</b>                                  | <b>4 998 Kč</b> | <b>64 498 Kč</b> |

### Přímé náklady

Mezi přímé náklady v této studii zařazujeme náklady na chemoterapii, náklady na návštěvy lékaře spojené s podáním chemoterapie, náklady na hospitalizaci, náklady na návštěvy pacientů z důvodu nežádoucích účinků spojených s terapií, náklady na léčbu nežádoucích účinků a dopravu nemocných (**tabulka 1**).

I když je známo, že průměrné náklady na chemoterapii jsou v případě capecitabinu významně vyšší než náklady na 5-FU/LV (99 601 Kč vs 8 586 Kč) (**tabulka 2**), průměrný počet návštěv kvůli i. v. podání 5-FU/LV byl u těchto pacientů téměř čtyřnásobný (28 návštěv za 6 měsíců) oproti počtu návštěv u pacientů léčených capecitabinem (7,4 návštěv za 6 měsíců) (**tabulka 3**). Tyto výsledky značně zvýšily náklady na léčbu u pacientů léčených 5-FU/LV (64 498 Kč) oproti nákladům na perorální capecitabin (4 998 Kč) (**tabulka 3**).

Lepší bezpečnostní profil léčby capecitabinem ve srovnání s léčbou 5-FU/LV se odrazil v nižší spotřebě léků pro zvládnutí nežádoucích účinků spojených s léčbou (**tabulka 4**). Léčba capecitabinem značně snížila spotřebu drahých léků pro zvládnutí stomatitidy (antimykotika), nauzey a zvracení (5-HT<sub>3</sub>-antagonisté) a neutropenie (cytokiny). Průměrné náklady na léčbu nežádoucích účinků spojených s podáváním chemoterapie byly nižší u capecitabinu než u 5-FU/LV (3 419 Kč vs 14 887 Kč).

V obou ramenech léčby byl zaznamenán srovnatelný počet ambulantních návštěv lékaře souvisejících s léčbou nežádoucích účinků (1,93 pro capecitabin a 1,92 pro 5-FU/LV), ale v případě capecitabinu bylo o 16 % méně hospitalizací souvisejících s tímto problémem, a tím o 15 % méně dnů strávených v nemocnici (10,6 příjmů pro capecitabin vs 12,8 příjmů pro 5-FU/LV a 113 dnů vs 130 dnů) (**tabulka 5**). Průměrné náklady na hospitalizaci byly tedy nižší u pacientů léčených capecitabinem (3 044 Kč) než ve druhém rameni pacientů léčených 5-FU/LV (3 507 Kč) (**tabulka 4**). V důsledku těchto okolností byly v rameni pacientů léčených capecitabinem nižší také náklady spojené s dopravou pacientů (377 Kč vs 1 255 Kč).

### Sociální náklady (přímé nezdravotnické a nepřímé náklady) za dopravu nemocného a čas strávený cestováním

Průměrný čas pacienta (hodiny) strávený cestováním byl kratší v rameni pacientů léčených capecitabinem (27 hodin) ve srovnání s pacienty léčenými 5-FU/LV (125 hodin), a tudíž průměrné náklady na tento čas byly nižší u capecitabinu (3 992 Kč) oproti 5-FU/LV (18 789 Kč). Podobná situace je i u nákladů za dopravu nemocného, kde u capecitabinu činily průměrně 2 078 Kč a u 5-FU/LV 6 588 Kč (**tabulka 6**).

**Tabulka 4** Náklady na léčbu nežádoucích účinků spojených s terapií

| Léčba                                | Použitá léčiva | Obchodní názvy   | Capecitabin<br>Celkové náklady<br>na 100 pacientů | 5-FU/LV<br>Celkové náklady<br>na 100 pacientů |
|--------------------------------------|----------------|------------------|---|---|
| Aminoglykosidy                       | Gentamicin     | Gentamicin 80 mg | 446 Kč  | 448 Kč  |
| Chinolony 2. generace                | Ciprofloxacin  | Ciloxan          | 1 239 Kč  | 1 146 Kč                                      |
| Chinolony 3. generace                | Levofloxacin   | Tavanic          | 5 177 Kč  | 12 231 Kč                                     |
| Cefalosporiny 1. generace            | Cefalexin      | Cefaclen 500     | 502 Kč  | 1 399 Kč                                      |
| Cefalosporiny 2. generace            | Cefuroxim      | Zinnat           | 621 Kč  | 625 Kč  |
| Cefalosporiny 3. generace            | Ceftriaxon     | Oframax          | 7 446 Kč  | 2 820 Kč                                      |
| 5-HT <sub>3</sub> antagonisti        | Ondansetron    | Zofran Zydis     | 18 678 Kč   | 26 674 Kč                                     |
| Další antiemetika                    | Metoclopramid  | Hexal 10         | 2 051 Kč  | 4 064 Kč                                      |
| Další gastrointestinální léčiva      | Domperidon     | Motilium         | 703 Kč  | 191 Kč  |
| Antipropulziva                       | Loperamid      | Imodium          | 19 542 Kč   | 25 848 Kč                                     |
| Benzodiazepiny                       | Lorazepam      | Tavor            | 3 109 Kč  | 5 022 Kč                                      |
| G-CSF                                | Filgrastim     | Neulasta         | 152 412 Kč  | 712 751 Kč                                    |
| Octreotid                            | Octreotid      | Sandostatin      | 3 336 Kč  | 3 039 Kč                                      |
| Dermatologika/emoliencia             | E 45           | E 45             | 50 517 Kč   | 12 151 Kč                                     |
| Systémová antimykotika               | Amphotericin B | Abelcet          | 70 652 Kč   | 651 218 Kč                                    |
| Perorální antimykotika               | Nystatin       | Nystatin         | 2 973 Kč  | 16 871 Kč                                     |
| Triazoly                             | Fluconazol     | Diflucan         | 2 535 Kč  | 12 159 Kč                                     |
| Celkové náklady                      |                |                  | 341 945 Kč  | 1 488 664 Kč                                  |
| <b>Celkové náklady na 1 pacienta</b> |                |                  | <b>3 419 Kč</b>                                   | <b>14 886 Kč</b>                              |

**Tabulka 5** Hospitalizace spojené s léčbou nežádoucích účinků

|                                       | Capecitabin     | 5-FU/LV         |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Počet pacientů                        | 995             | 974             |
| Hospitalizace                         | 106             | 125             |
| Průměrný počet dní                    | 10,6            | 10,1            |
| Celkový počet dní                     | 1121            | 1264,11         |
| <i>Přepočet na 100 pacientů</i>       |                 |                 |
| Příjmy                                | 10,7            | 12,8            |
| Počet dní                             | 113             | 130             |
| <i>Přepočet na 1 pacienta</i>         |                 |                 |
| Dny                                   | 1,13            | 1,30            |
| Náklady na 1 den                      | 2 702 Kč        | 2 702 Kč        |
| <b>Průměrné náklady na 1 pacienta</b> | <b>3 044 Kč</b> | <b>3 507 Kč</b> |

### Celkové náklady

Přímé náklady vzniklé jak podáním capecitabinu, tak léčbou 5-FU/LV jsme rozdělili do 6 komponent (**tabulka 1**). I když náklady na chemoterapii byly u capecitabinu vyšší než náklady u 5-FU/LV, všechny ostatní dílčí přímé náklady byly u této tera-

pie nižší, než to bylo v případě 5-FU/LV. Ve svém důsledku to vypovídá o téměř srovnatelných nákladech pro oba typy adjuvantní léčby karcinomu tlustého střeva (112 702 Kč pro capecitabin a 94 015 Kč pro 5-FU/LV) (**tabulka 7**). Nepřímé náklady byly mnohem nižší u terapie capecitabinem (6 070 Kč) (**tabulka 6**) oproti 5-FU/LV (25 377 Kč) (**tabulka 7**), což ve svém důsledku činilo rozdíl 19 307 Kč ve prospěch capecitabinu a sečtením přímých i nepřímých nákladů se léčba capecitabinem stala levnější alternativou léčby adjuvantního karcinomu střeva (118 773 Kč vs 119 394 Kč) (**tabulka 7**).

Když zvážíme náklady vzniklé jak v průběhu, tak po ukončení terapie, z pohledu plátce zdravotní péče (zdravotní pojišťovny) se v perspektivě 10 let ušetří 23 977 Kč za každého pacienta léčeného capecitabinem v adjuvantní terapii kolorektálního karcinomu. Z pohledu sociálních nákladů (bereme v úvahu i nepřímé a přímé nezdravotnické náklady) se v tomto období ušetří mnohem více, a sice 43 285 Kč za každého pacienta léčeného capecitabinem (**tabulka 8**).

### Klinická účinnost

K odhadu celkového přežití byla použita Kaplanova-Meierova projekce, kde 81,3 % pacientů léčených capecitabinem

**Tabulka 6** Přímé nezdravotnické a nepřímé náklady

|                                | Capecitabin     | 5-FU/LV          | Rozdíl            |
|--------------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Časové náklady pacienta        | 3 992 Kč        | 18 789 Kč        | -14 797 Kč        |
| Náklady na dopravu nemocného   | 2 078 Kč        | 6 588 Kč         | -4 510 Kč         |
| <b>Sociální náklady celkem</b> | <b>6 070 Kč</b> | <b>25 377 Kč</b> | <b>-19 307 Kč</b> |

**Tabulka 7** Přehled všech nákladů

|  | Capecitabin       | 5-FU/LV           | Rozdíl        |
|--|-------------------|-------------------|---------------|
| Přímé náklady                          | 112 702 Kč        | 94 015 Kč         | 18 687 Kč     |
| Přímé nezdravotnické a nepřímé náklady | 6 070 Kč          | 25 377 Kč         | -19 307 Kč    |
| <b>Náklady celkem</b>                  | <b>118 773 Kč</b> | <b>119 394 Kč</b> | <b>621 Kč</b> |

**Tabulka 8** Ušetřené náklady v dlouhodobé perspektivě

| Ušetřené náklady horizont (měsíce) | Perspektiva plátce (ZP) capecitabin | Sociální perspektiva capecitabin |
|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| 36                                 | 35 597 Kč                           | 54 905 Kč                        |
| 48                                 | 36 084 Kč                           | 55 392 Kč                        |
| 60                                 | 35 161 Kč                           | 54 469 Kč                        |
| 120                                | 23 977 Kč                           | 43 285 Kč                        |

**Tabulka 9** Získané QALM podle modelového časového horizontu

| Horizont (měsíce) | Získané QALM | Získané QALY |
|-------------------|--------------|--------------|
| 36                | 0,494        | 0,041        |
| 48                | 0,777        | 0,065        |
| 60                | 1,093        | 0,091        |
| 120               | 2,727        | 0,227        |
| <b>Celý život</b> | <b>8,986</b> | <b>0,749</b> |

**Tabulka 10** Inkrementální poměr nákladové utility (QALM, QALY) z perspektivy plátce

| Horizont (měsíce) | Náklady na QALM | Náklady na QALY |
|-------------------|-----------------|-----------------|
| 36                | dominantní      | dominantní      |
| 48                | dominantní      | dominantní      |
| 60                | dominantní      | dominantní      |
| 120               | dominantní      | dominantní      |

dosáhlo celkového přežití 36 měsíců, přičemž stejné doby přežití dosáhli pacienti léčení 5-FU/LV jen v 77,6 %. Absolutní rozdíl přežití činil 3,7 %. V použitém modelu byla hodnota QALM pro plánované 36měsíční přežití 0,5 a pro plánované 48měsíční přežití 0,8 pro capecitabin. Po použití extrapo-

lace modelu na delší časové horizonty, tj. 5 let, 10 let, celý život, se projektované hodnoty QALM zvýšily, a to v důsledku zahrnutí získané lepší kvality života a diskontní sazby.

## Diskuse

Z perspektivy plátce péče (zdravotní pojišťovny) tato farmakoeconomická analýza, která hodnotila podání capecitabinu v adjuvantní terapii kolorektálního karcinomu, ukazuje, že je nejenom nákladově srovnatelná s dosavadním standardem 5-FU/LV, ale také vykazuje lepší klinické výsledky. V ekonomické terminologii se označuje léčba capecitabinem jako dominantní, tj. levnější a zároveň účinnější než léčba 5-FU/LV (**tabulka 10**). Sociální perspektiva navíc zohledňuje čas pacientů a jejich náklady spojené s dopravou. Z tohoto pohledu je možné ušetřit 35 597 Kč na pacienta léčeného capecitabinem v horizontu 36 měsíců (**tabulka 8**). Navíc hodnota absolutního rozdílu v přežití u pacientů léčených capecitabinem (3,7 %), zjištěná v průběhu klinické studie, by ve svém důsledku měla přinést o 9 měsíců delší přežití, po diskontaci časové hodnoty peněz a úpravě možných změn v kvalitě života způsobených pozdějším relapsem (**tabulka 9**).

Klíčovými prvky výsledků dominantní nákladové efektivity (cost-effectiveness) jsou ušetřené náklady na i. v. podání bolusového 5-FU/LV (Mayo Clinic režim) a dále pak delší přežití pacientů léčených capecitabinem. Lepší bezpečnostní profil capecitabinu také směřuje k nižším nákladům za léčbu nežádoucích účinků spojenou s nižším počtem hospitalizací a k nižší spotřebě léků potřebných ke zvládnutí těchto nežádoucích účinků. Pokud zvážíme náklady vynaložené po skončení adjuvantní terapie, tyto ovlivňují celkové náklady jen velmi nevýznamně, dodatečné náklady na delší přežití u pacientů léčených capecitabinem jsou totiž srovnatelné s náklady na dřívější nebo častější relapsy a úmrtí u pacientů léčených 5-FU/LV.

Delší přežití je dalším již zmíněným klíčovým prvkem této analýzy. I když byl ve studii X-ACT popsán jenom silný trend ke zvýšení tohoto parametru, je potřeba brát v úvahu i tento potvrzující záznam. Výhoda lepšího přežití se odrazila ve všech třech úzce souvisejících měřeních, a sice v přežití bez příznaků onemocnění, v přežití bez relapsu a v celkovém přežití (21). Korelace mezi jednotlivými měřeními je konzistentní v před-

cházejících studiích s 5-FU/LV v adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva. Výsledky léčby kontrolního ramene (5-FU/LV) jsou podobné jako výsledky v předcházejících studiích používajících Mayo Clinic režim (9). Navíc výraznost statistického trendu byla posílena zjištěním, že přežití s přidanou náhodnou proměnnou je signifikantně vyšší u capecitabinu než u 5-FU/LV (hazard ratio 0,788,  $p = 0,0208$ ; 28).

Odhad kvantitativního dopadu na přežití vycházel z extrapolace za časovými hranicemi klinické studie. Tato metodologie není jednotná a zvolili si ji investigátoři sami. Vycházelo se z dostupných dat z klinické studie, která se pak extrapolovala na období celého života pacienta. K tomuto se obecně využívají log-normálová rozdělení přežití a Weibullovo rozdělení přežití. V našem případě jsme využili obě metody, přičemž v prvním případě vyšla hodnota QALM 9, ve druhém 10,9. Pro větší objektivnost jsme počítali s nižší hodnotou QALM, tj. 9.

Limitací modelu je nedostatek dat z přímého měření utility ve stabilizovaném stadiu onemocnění. Vycházeli jsme proto z literatury, kde hodnota utility pro toto stadium činí 0,86. Tuto hodnotu jsme aplikovali v obou ramenech léčby. Hodnotu utility ve stavu po relapsu onemocnění 0,86 jsme také použili z odborné literatury. Tato hodnota je podobná hodnotám hlášeným u pacientů s chronickou renální dialýzou.

Hodnota utility v čase léčby byla pro obě ramena stejná, a sice 0,80.

Měření času pacientů stráveného cestováním a nákladů na dopravu spojenou s jejich léčbou ilustruje výhodu perorálního podání oproti intravenózní infuzi. Pacienti léčení perorální terapií stráví v průměru o 99 hodin méně cestováním díky způsobu užívání a cestování s tím spojenému. Ve svém důsledku se ze sociální perspektivy ušetří 19 309 Kč (**tabulka 6 a 7**). Dalším aspektem je dopad intravenózní léčby na sníženou kvalitu života těchto pacientů. Ve studii se tyto kalkulace ale neprováděly do důsledků, bylo počítáno jenom s příležitostnými náklady na čas strávený léčbou.

Farmakoekonomickou analýzou byla potvrzena hypotéza, že, řečeno slovy ekonomické terminologie, je capecitabin dominantní (levnější a zároveň účinnější) ve srovnání s 5-FU/LV, a to jak z hlediska plátce, také i ze širší společenské perspektivy (**tabulka 10**). Tyto výsledky také potvrzují i jiné analýzy, které byly provedeny v Itálii a USA.

Tato data jsou podkladem k tomu, aby capecitabin nahradil 5-FU/LV v adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva. Léčba capecitabinem je méně nákladná a přináší lepší výsledky v adjuvantní léčbě karcinomu tlustého střeva, a protože je nákladově efektivní, měla by být i preferována.

### Literatura

- 1 Aballéa S, Chancellor J, Raikou M, et al. Cost-effectiveness of oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant treatment of colon cancer in the US. *Proc 2005 GI Cancers Symposium* 2005;181: (abstr 194).
- 2 Arkenau HT, Bermann A, Rettig K, et al. Arbeitsgemeinschaft Gastrointestinale Onkologie. 5-Fluorouracil plus leucovorin is an effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: long-term follow-up results of the adjCCA-01 trial. *Ann Oncol* 2003;14:395–9.
- 3 Arkenau T, Schmoll H, Kubicka S, et al. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the safety and efficacy analysis. *J Clin Oncol* 2005; *ASCO Annual Meeting Proceedings* 23 (abstr 3507).
- 4 Borner MM, Schöffski P, de Wit R, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:349–58.
- 5 Department of Health, National Tariff, 2005–2006.
- 6 Ducreux M, Bennouna J, Lledo G, et al. Phase III, randomized study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): findings from a preliminary safety analysis. *J Clin Oncol* 2005; *ASCO Annual Meeting Proceedings* 23 (abstr 3596).
- 7 Etzioni R, Ramsey SD, Berry K, et al. The impact of including future medical care costs when estimating the costs attributable to a disease: a colorectal cancer case study. *Health Econ* 2001;10:245–56.
- 8 Garrison L, Patel KK, Sengupta N, et al. The cost-effectiveness of capecitabine as adjuvant oral chemotherapy for Dukes' C colon cancer. *Proc ISPOR* 2005;(abstr PCN7).
- 9 Haller DG, Catalano P, Macdonald JS, et al. Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of int-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17: 256a (abstr 982).
- 10 Hillner BE, Smith TJ. Efficacy and cost effectiveness of adjuvant chemotherapy in women with node-negative breast cancer. A decision-analysis model. *N Engl J Med* 1991;324:160–8.
- 11 IMPACT. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939–44.
- 12 Liu G, Franssen E, Fitch MI, et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110–15.
- 13 Messori A, Becagli P, Trippoli S, et al. Cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide+methotrexate+fluorouracil in patients with node-positive breast cancer. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:111–16.
- 14 Monthly Index of Medical Specialties. Haymarket Publications Ltd., September 2004.
- 15 Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998;34:1274–81.
- 16 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Last accessed: 28 June 2005.



- 17 Netten A, Curtis L. Unit costs of health and social care, 2004. Personal Social Services Research Unit ( ).
- 18 O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as post-operative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246–50.
- 19 Porschen R, Bermann A, Loffler T, et al. Arbeitsgemeinschaft Gastrointestinale Onkologie. Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: results of the trial adjCCA-01. *J Clin Oncol* 2001;19:1787–94.
- 20 Ramsey S, Andersen MR, Etzioni R, et al. Quality of life in survivors of colorectal carcinoma. *Cancer* 2000;88:1294–1303.
- 21 Sargent DJ. Disease-free survival (DFS) vs. overall survival (OS) as a primary endpoint for adjuvant colon cancer studies: Individual patient data from 12,915 patients on 15 randomized trials. *J Clin Oncol 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2004;22:246 (abstr 3502).
- 22 Sastre J, Massuti B, Taberero JM, et al. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD Group comparing Capecitabine and Oxaliplatin (XELOX) vs. Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in continuous infusion (5-FU CI) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 23* (abstr 3524).
- 23 Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al. X-ACT Study Group Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003;14:1735–43.
- 24 Schmoll HJ. Early safety findings from a phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) vs. bolus 5-FU/LV as adjuvant therapy for patients (pts) with stage III colon cancer. *J Clin Oncol 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 23* (abstr 3523).
- 25 Siegel JE, Weinstein MC, Russell LB, et al. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276:1339–1341.
- 26 Twelves C, Boyer M, Findlay M, et al, on behalf of the Xeloda Colorectal Cancer Study Group Capecitabine (Xeloda™) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001;37:597–604.
- 27 Twelves C. Unpublished data, 2003.
- 28 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer (X-ACT Trial). *N Engl J Med* 2005;352:2696–704.
- 29 Van Cutsem E, Dicato M, Wils J, et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the Third International Conference: Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin, 2001). *Eur J Cancer* 2002;38:1429–36.
- 30 Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90:1190–7.
- 31 Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276:1253–8.
- 32 Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553–9.

**Práce byla podpořena grantem společnosti Roche.**

## Komplikace a hospitalizace zvyšují náklady na léčbu diabetu 2. typu

Nákladová studie s 9 959 pacienty s diabetem 2. typu v letech 1999–2002 v USA zjistila, že 37 % pacientů je léčeno monoterapií deriváty sulfonylurey, 16 % kombinací deriváty sulfonylurey a metforminu, 12 % monoterapií metforminem, 10 % bylo jen na inzulinu a 5 % na monoterapii glitazony. Tato studie potvrdila zjištění starších studií typu cost-of-illness, že náklady na diabetika rostou s komplikacemi a nutností hospitalizace (viz **tabulka**). Roční náklady na pacienta bez komplikací byly vyčísleny na 4 877 USD, zatímco průměrné náklady na diabetika s mnohočetnými komplikacemi byly 12 271.

### Náklady na léčbu pacienta s diabetem 2. typu a komplikacemi

| Komplikace        | Průměrné roční náklady | Komplikace           | Průměrné roční náklady |
|-------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| Kardiovaskulární  |                        | Mikrovaskulární      |                        |
| hospitalizovaní   | 23 224 USD             | hospitalizovaní      | 33 696 USD             |
| nehospitalizovaní | 8 664 USD              | nehospitalizovaní    | 10 271 USD             |
| Cerebrovaskulární |                        | Periferní vaskulární |                        |
| hospitalizovaní   | 24 279 USD             | hospitalizovaní      | 28 369 USD             |
| nehospitalizovaní | 10 352 USD             | nehospitalizovaní    | 10 925 USD             |

**Zdroj:** Erwin G, Iyer S, Rajagopalan R, et al. Type 2 diabetes mellitus treatment patterns and healthcare costs in the elderly population. *Disease Management and Health Outcomes* 2006;14(2): 75–83.

## **Farmakoekonomická analýza studie IDEAL ve Švédsku a USA**

Nedávno byla prezentována farmakoekonomická analýza klinické studie IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering). Ve studii IDEAL byla srovnávána vysoká dávka atorvastatinu (80 mg) se standardní dávkou simvastatinu (20–40 mg). Ve skupině atorvastatinu došlo k 16% redukci kardiovaskulárních příhod a 17% poklesu rizika nefatálního infarktu myokardu.

Autoři farmakoekonomické analýzy konstatují, že intenzivní terapie atorvastatinem ve srovnání se simvastatinem zabrání každé šesté kardiovaskulární příhodě při průměrné délce terapie 4,8 roku. Jak pro Švédsko, tak pro USA byly ve skupině atorvastatinu nižší náklady na hospitalizace a také nižší ztráta pracovní produktivity pacientů. Při současných cenách statinů v USA šetřil atorvastatin ve srovnání se simvastatinem celkové náklady na léčbu (cost-saving). Ve Švédsku ukázala inkrementální analýza náklady 16 518 USD na jednu zabráněnou příhodu, tedy v pásmu, které je považováno za akceptovatelné.

**Zdroj:** Lindgren P, Jonsson B. Trial based economic evaluation of intensive atorvastatin compared to standard simvastatin in the IDEAL trial. American Heart Association Quality of Care and Outcomes Research Meeting, May 2006, Washington, D.C.

## **Nežádoucí účinky opioidů prodlužují hospitalizaci a zvyšují náklady**

Studie typu case-control sledovala vliv nežádoucích účinků opioidů na nemocniční náklady a délku hospitalizace u 741 pacientů po chirurgickém zákroku během let 1998–2003, každý z pacientů byl srovnán s asi 15 kontrolními (celkem 10 116). Ve srovnání s těmito kontrolami měli pacienti, u kterých se objevil nežádoucí účinek, v průměru o 9 % vyšší náklady ( $p < 0,001$ ) a o 12 % delší hospitalizaci ( $p < 0,001$ ). Náklady spojené s těmito nežádoucími účinky byly nejvyšší na ortopedii (961 USD), potom na všeobecné chirurgii (753 USD) a gynekologii (541 USD). Na těchto odděleních došlo k prodloužení hospitalizace o 0,6, 0,7, resp. 0,5 dne.

**Zdroj:** Oderda G, Qayyim S, Evans R, et al. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *J Pain* 2006;7(Suppl. 2): S51, abstr. 800.

## **Alzheimerova nemoc: stádium onemocnění ovlivňuje náklady**

Cílem této americké studie bylo analyzovat klinický stav 180 pacientů s Alzheimerovou nemocí (průměrný věk 75,4 let) a korelovat jej náklady. Sledovány byly přímé medicínské náklady (hospitalizace, ambulantní péče, léky a zdravotnické pomůcky), nemedicínské přímé náklady (domácí péče a asistence) a nepřímé náklady (neplacená pečovatelská péče). Nejvyšší náklady byly zjištěny ve skupině s nejtěžším stupněm onemocnění. Průměrné roční náklady na pacienta byly 7 918 USD pro přímé medicínské výdaje, 1 842 USD pro nepřímé medicínské výdaje a 15 906 USD na neplacenou pečovatelskou péči. Jednობოdový vzestup na škále BDRS (Blessed Dementia Rating Scale) byl provázen zvýšením medicínských nákladů o 1 411 USD a nárůstem nákladů na pečovatelskou péči o 2 718 USD.

**Zdroj:** Zhu CW, Scarmeas N, Torgan R, et al. Clinical features associated with costs in early AD: baseline data from the predictors study. *Neurology* 2006;66(7):1021–28.

***Edukační granty na vydávání časopisu  
poskytly firmy***



**sanofi aventis**

Protože na zdraví záleží.



**SOLVAY  
PHARMA s.r.o.**

