

farmako eKO nomika 2-3

říjen 2008
ročník 3
číslo 2-3

zprávy z ČFES

**Česká farmako-ekonomická společnost
k problematice triptanů** 29

Václava Černá, Jana Skoupá

ISPOR – mezinárodní konference roku 2008 31

Jana Skoupá, Jan Švihovec

**Seminář České farmako-ekonomické společnosti
k tématu antipsychotik** 32

Jana Skoupá

původní práce

**Úloha erdosteínu v prevenci exacerbace CHOPN
– analýza nákladové efektivity** 33

Jana Skoupá, Viktor Kašák

**Dlouhodobé modelování nákladové efektivity
kyseliny zoledronové aplikované 1x ročně
s perorálními bisfosfonáty v prevenci fraktur
u žen v postmenopauzálním věku s osteoporózou** 37

Aleš Tichopád, Petr Kutscherauer

**Nákladová efektivita rosiglitazonu u diabetiků
2. typu v podmínkách České republiky
– výsledky adaptace modelu DiDACT** 42

Tomáš Doležal, Zuzana Písaříková, Jana Skoupá, Dagmar Bartášková
+ další autoři

**Compliance pacientů užívajících amlodipin
a/nebo atorvastatin v ČR** 46

Václava Černá, Jana Skoupá, Pavel Frňka, Marek Malý

**Nákladová efektivita odvykání kouření
v České republice: srovnání vareniclinu s NRT,
bupropionem a odvykáním bez farmakoterapie** 50

Jana Skoupá, Tomáš Doležal, Petr Hájek, Pavel Kovář

**edukace/přehledové
práce**

komentáře/diskuse

**farmakoekonomické
studie**

<i>Náklady na karcinom prsu – literární přehled</i>	58
Ester Suchánková, Tomáš Doležal	
<i>K reakci T. Doležala na komentář k jeho článku „Farmakoekonomické aspekty léčby anti-TNF léky v terapii revmatoidní artritidy“</i>	68
Jiří Hladík, Michal Prokeš	
<i>Poznámky k původní práci „Nákladová efektivita bemiparinu v profylaxi v ortopedii v podmínkách České republiky – srovnání s enoxaparinem“</i>	69
Michal Prokeš	
<i>Níže výdaje za preskripční léky v Itálii</i>	31
<i>Inzulín glargin v léčbě diabetu 2. typu</i>	49
<i>Kvalita života u pacientů se srdečním selháním s implantovaným defibrilátorem</i>	71
<i>Finančně výhodný solifenacin v léčbě OAB</i>	71
<i>Paracetamol + ibuprofen jako nejlepší volba v pediatrii</i>	71
<i>Kyselina zoledronová u žen s karcinomem prsu</i>	72
<i>Paliativní chemoterapie a doba přežití u metastazujícího karcinomu střeva</i>	72
<i>Abatacept v léčbě anti-TNF rezistentní revmatoidní artritidy</i>	72

Redakční rada:

MUDr. Jana Skoupá

Pharma Projects, s.r.o., Praha

MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

PhDr. Lucie Antošová

Institut 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, Ph.D.

Redakce: Mgr. Kateřina Daňhová

danhova@farmakoterapie.cz

Mgr. Eva Kolenčíková

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

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.

© 2008 Farmakon Press, spol. s r.o.

Česká farmako-ekonomická společnost k problematice triptanů

Václava Černá, Jana Skoupá

Za Českou farmako-ekonomickou společnost

V rámci schůzky o revizi referenčních skupin poskytla ČFES odborné společnosti a Ministerstvu zdravotnictví analýzu triptanů (léčiv používaných v terapii akutní ataky migrény). Cílem bylo zhodnotit nákladovou efektivitu jednotlivých triptanů na základě jejich účinnosti. Přímá porovnání jednotlivých triptanů nejsou k dispozici. Pro hodnocení byly proto použity publikované meta-analýzy (1,2).

Metodika

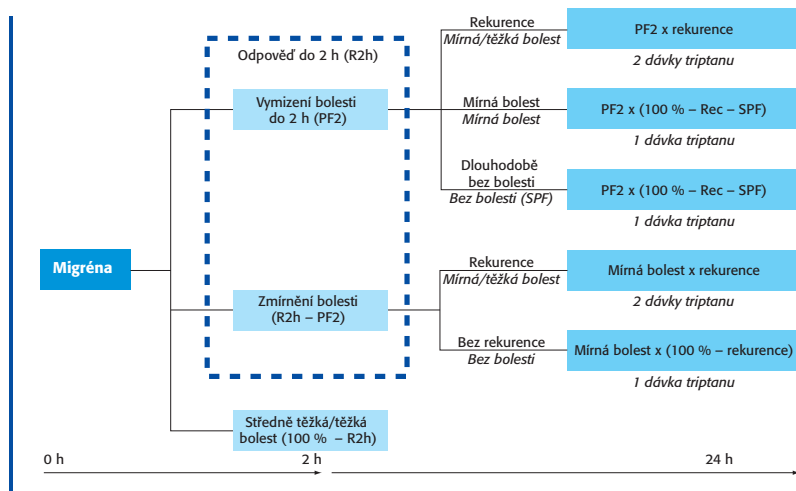
Hodnoceným výstupem analýzy (obrázek 1) je „úspěšně léčená akutní ataka migrény“. V rámci tohoto výstupu se vyskytují pacienti, kteří potřebují jen 1 tabletu k léčbě akutní migrenózní ataky v průběhu 24 hodin. Ti se však mohou dále rozdělit na několik dalších větví (podle možného klinického stavu).

U řady pacientů, kteří dosáhli odpovědi během 2 hodin po užití léku, může dojít k rekurenci, vyžadující aplikaci další tablety.

Pacienti, u kterých nedošlo k odpovědi do 2 hodin, jsou klasifikováni jako selhání léčby.

U další skupiny nemocných mohlo být dosaženo částečné odpovědi v průběhu 2 hodin a následně mohlo dojít k rekurenci (vyžadující užití další tablety), anebo nastane úleva, popřípadě přetrvává bolest menší intenzity, která užití další tablety nevyžaduje.

Obrázek 1 Analyzovaný model léčby ataky migrény



PF2 – bez bolesti (pain-free) do 2 hodin po aplikaci; SPF – dlouhodobě bez bolesti (sustained pain-free); R2h – odpověď (response) do 2 hodin.

Pojmy použité v analýze:

Odpověď do 2 h (response rate 2h – R2h) – podíl pacientů, jejichž bolest hlavy vymizela nebo přešla v mírnou bolest do 2 hodin po užití léku.

Bez bolesti do 2 h (pain-free 2h – PF2) – podíl pacientů, jejichž bolest hlavy vymizela do 2 hodin po užití léku.

Dlouhodobě bez bolesti (sustained pain-free – SPF) – podíl pacientů, jejichž bolest vymizela do 2 hodin po užití léku a neobjevila se znovu (resp. nebylo třeba užít analgetickou medikaci) po dobu dalších 22 hodin.

Rekurence (recurrence – Rec) – podíl pacientů s terapeutickou odpovědí do 2 hodin, ale s návratem bolesti hlavy v průběhu dalších 22 hodin.

Mírná bolest (mild pain – MP) – podíl pacientů se zlepšením do 2 hodin (R2h – PF2).

Selhání (failure) – podíl pacientů, kteří nezaznamenali odpověď na triptan do 2 hodin (100% – R2h).

Tabulka 1 Účinnost terapie migrény hodnocená podle metaanalýz

Léčba	R2h	PF2	Rec	SPF	MP	Failure
Eletriptan 40 mg	35,2 %	22,5 %	21,4 %	20,9 %	12,7 %	64,8 %
Naratriptan 2,5 mg	22,2 %	14,1 %	21,4 %	15,9 %	8,1 %	77,8 %
Sumatriptan 50 mg	30,9 %	18,0 %	27,8 %	19,8 %	12,9 %	69,1 %
Sumatriptan 100 mg	29,1 %	19,5 %	29,9 %	20,0 %	9,6 %	70,9 %
Zolmitriptan 2,5 mg	30,9 %	20,4 %	30,3 %	19,0 %	10,5 %	69,1 %
Zolmitriptan 5 mg	33,8 %	25,2 %	34,2 %	21,9 %	8,6 %	66,2 %

Tabulka 2 Propočty nákladové efektivity jednotlivých léků v terapii migrény

Léčba – ČR	Cena za 1 tbl	Na 1 případ (pacienta)		Dlouhodobě bez bolesti
		Celkem tbl	Celkem náklady	Náklady na úspěšně léčeného
Eletriptan 40 mg	185,00 Kč	1,3993	259 Kč	5 505 Kč
Naratriptan 2,5 mg	140,39 Kč	1,4365	202 Kč	8 996 Kč
Sumatriptan 50 mg	83,79 Kč	1,4314	120 Kč	3 365 Kč
Sumatriptan 100 mg	125,84 Kč	1,4414	181 Kč	4 651 Kč
Zolmitriptan 2,5 mg	208,00 Kč	1,4392	299 Kč	7 723 Kč
Zolmitriptan 5 mg	305,67 Kč	1,4466	442 Kč	8 012 Kč

Analyzovány byly následující substance a síly:

- eletriptan 40 mg
- naratriptan 2,5 mg
- sumatriptan 50 mg
- sumatriptan 100 mg
- zolmitriptan 2,5 mg
- zolmitriptan 5 mg

Rizatriptan a almotriptan nebyly do analýzy zahrnuty – nejsou dostupné na českém trhu. Frovatriptan a eletriptan 80 mg nebyly zahrnuty do výchozí analýzy (1,2).

Jednotlivá dávka (tedy ODTD) = 1 tableta (bez ohledu na sílu). Perspektiva – zdravotní, plátce.

Výsledky

Účinnost terapie byla hodnocena podle metaanalýz (**tabulka 1**).

Náklady na léčbu byly odvozeny ze skutečných cen, za které jsou jednotlivé substance obchodovány v pražských lékárnách. Propočty nákladové efektivity jsou uvedeny v **tabulce 2**.

Při kombinaci parametrů účinnosti a ceny/tabletu se jeví jako nákladově nejvíce efektivní sumatriptan 50 mg, kdy je bezbolestného stavu dosaženo v průměru 1,43 tabletami, náklady na pacienta činí v průměru 120 Kč. I v parametru nákladů na úspěšně léčeného pacienta jsou náklady, které je třeba vynaložit, nejnižší (3 365 Kč). Následuje sumatriptan 100 mg (náklady na pacienta 181 Kč, náklady na SPF 3 365 Kč). Dalším v pořadí je naratriptan (202 Kč, ale vysoké náklady na dosažení SPF – téměř 9 000 Kč). Výhodný, a to i na základě nejnižšího potřebného počtu tablet na 1 případ (pacienta), je eletriptan 40 mg (náklady na 1 ataku 259 Kč a náklady na úspěšně léčeného 5 500 Kč).

Závěr

Sumatriptan, zejména 50mg síla, představuje nákladově nejefektivnější variantu u triptanů. Není sice zdaleka „nejlepší“ v klinických parametrech, ale účinnost z řady úhlů pohledu leží v pásmu nadprůměru a je vyvážená. Poměrně nízká cena, daná přítomností generik, podporuje nálezy efektivity i v ekonomickém modelování.

Literatura

1 Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, et al. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a metaanalysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22:633–58.

2 Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668–75.

ISPOR – mezinárodní konference roku 2008

Jana Skoupá, Jan Švihovec

Za Českou farmako-ekonomickou společnost

Od 3. do 7. května 2008 proběhla v kanadském Torontu již 13. mezinárodní konference ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Po roce se tedy opět sešli odborníci se zájmem o farmakoekonomiku z celého světa, aby si vyměnili poznatky a zkušenosti, pochlubili se výsledky své práce.

Skutečnost, že zájem o problematiku roste, jednoznačně potvrzuje narůstající členská základna organizace ISPOR. Zatímco v roce jejího založení (1995) zahrnovala pouze jednu zemi a 35 členů, do roku 2008 vzrostl počet členů na více než 4 000 z 97 zemí světa. Počet přihlášených prací se rovněž významně rozšířil na 1 015 abstrakt ze 35 zemí. Na tyto skutečnosti upozornili ve své úvodní přednášce jak Diana Brixner (prezidentka organizace), tak i oba předsedové organizačního výboru: Daniel Mullins a Adrian Levy.

Zajímavé je i složení členské základny. Zatímco v počátcích éry ISPOR byla členská základna zejména akademická a „firemní“, stoupá v poslední době zájem ze strany vládních organizací a plátců. Jejich podíl tvoří kolem čtvrtiny (podstatně více než v České republice). Zřetelná je i teritoriální diverzifikace, kdy roste po-

díl členů z Evropy (34 %) a Asie (6 %). Spojené státy americké a Kanada sice stále zaujímají v rámci členské základny podíl vyšší než 50 %, ale jejich procentuální zastoupení klesá.

Česká republika byla zastoupena čtyřmi pracemi v podobě posterových prezentací. Je to lepší než dříve, ale upřímně musíme přiznat, že se řada zemí uvedla větším počtem sdělení (např. Polsko, Maďarsko i Slovensko). Je zřejmé, že země s větším důrazem na farmakoekonomiku jako součást rozhodovacích procesů mají více příležitostí k prezentaci výsledků na mezinárodních fórech. Na druhé straně je však třeba vyzdvihnout, že některé předložené české modely byly průkopnické v regionu střední a východní Evropy.

Co nás čeká dále? Ve dnech 8.–11. listopadu 2008 se bude konat evropský kongres (v pořadí již 11.) v Aténách. Očekává se vysoký zájem (přihlášeno je přibližně 1 200 prezentací!) i s ohledem na zaměření na „evropskou“ problematiku. Z České republiky lze předpokládat kolem 10 přijatých sdělení. Zájemci naleznou bližší podrobnosti na www.ispor.org.

Nižší výdaje za preskripční léky v Itálii

Významný podíl výdajů spojených s léčivy vázanými na předpis je možné podle italských autorů relativně jednoduše snížit. Touto otázkou se začali intenzivněji zabývat v roce 2006, kdy výdaje za tyto léky dosáhly částky 3 336 milionů eur. Látky, které neměly hrazenou alternativu, rozdělili do 3 skupin: 1. přípravky ne zcela nezbytné pro Italský národní zdravotní systém (INHS) – 24 % z celkových výdajů; 2. látky s nedostatečně podloženou účinností/bezpečností – 9 % výdajů; 3. látky pro méně významná onemocnění – 34 %. Naopak přípravky se známou hrazenou alternativou byly rozděleny do skupin: 1. jedna aktivní látka nevhodná pro úhradu z důvodu ceny či nízké účinnosti – 6 %; 2. jednotlivé balení nevhodné pro úhradu z důvodu ceny či nevhodné velikosti balení – 14 %; 3. účinná látka s neadekvátní dokumentací o účinnosti či bezpečnosti – 13 % celkových výdajů. Závěrem autoři konstatují, že je možné ušetřit až 42 % z výdajů plynoucích na preskripční léky, a sice uvážlivou preskripcí stávajících hrazených alternativ (20 %) či regulačním opatřením tamního regulačního orgánu (22 %).

Zdroj: Silvani MC, Bersaglia L, Strahinja P, et al. Types of prescription drugs not reimbursed by the Italian National Health System in Italy 24th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management: abstr. 610, 17 Aug 2008. <http://www3.interscience.wiley.com>.

Seminář České farmako-ekonomické společnosti k tématu antipsychotik

Jana Skoupá

Za Českou farmako-ekonomickou společnost

Dne 27. 5. 2008 proběhl v prostorách posluchárny FNKV v Praze seminář na téma úhrad antipsychotik. Na seminář byli pozváni zástupci Ministerstva zdravotnictví ČR, Státního ústavu pro kontrolu léčiv, zdravotních pojišťoven a odborné společnosti. Kromě zástupců asociací farmaceutických společností byly na seminář pozvány i zástupci průmyslu, kteří mají (nebo v krátkém čase budou mít) ve svém portfoliu léčiva této skupiny.

Česká farmako-ekonomická společnost prezentovala analýzu dopadu nové legislativy na úhrady jednotlivých molekul ve skupině antipsychotik.

Vzhledem k rozsahu molekul v referenční skupině (všechna perorální antipsychotika – AP – druhé generace, s výjimkou risperidonu, v jedné skupině), využití externí reference (nejnižší evropské ceny) a variabilitě dávkování (resp. rozdílu mezi definovanou denní dávkou a obvyklou terapeutickou dávkou u některých molekul) lze právě v této skupině předpokládat výrazné změny v úhradách. Navíc řada přípravků, včetně nejčastěji používaného olanzapinu, prozatím nemá generický ekvivalent.

Analýza ČFES ukázala, že v této skupině nelze vyloučit vysoké doplatky pro pacienty (bez možnosti jejich započitatelnosti do roč-

ního limitu). Dopad těchto opatření by se mohl týkat kolem 10 000 léčených v České republice.

Česká farmako-ekonomická společnost nastínila i varianty řešení této situace. Byť respektujeme požadavek na zachování reference v co nejširším možném rozsahu, domníváme se, že řada přípravků by měla stát samostatně, mimo referenční skupinu, s jednoznačně definovaným indikačním a preskripčním omezením. Tento postup je v souladu se zahraniční praxí, a to i v zemích, které referenční skupiny a úhrady podle nich používají. I ze strany odborné společnosti by byl tento přístup vítán. Odborníci kritizují zejména kombinaci externí reference (nejnižší evropské ceny), vnitřní reference v dané referenční skupině a obtížně stanovitelné obvyklé denní terapeutické dávky pro jednotlivé molekuly. Ani pro zdravotní pojišťovny by navrhované řešení nepřineslo navýšení nákladů, protože naprostá většina uvažovaných molekul je na vyšších cenách/úhradách, než jaká je nejnižší cena v EU. Úprava na nejnižší cenu EU by sama o sobě přinesla nezanedbatelné úspory.

Bohužel nemůžeme říci, že by seminář přinesl jednoznačné výsledky akceptované všemi účastníky. Pozitivní však je, že nastartoval diskusi na toto téma.

Úloha erdosteinu v prevenci exacerbace CHOPN – analýza nákladové efektivity

Jana Skoupá¹, Viktor Kašák²

¹Pharma Projects s.r.o., Brno; ²Lerymed s.r.o., Praha

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje jednu z nejvýznamnějších příčin morbidit a mortalit celosvětově. Údaje o výskytu CHOPN, ale i údaje o výskytu akutních exacerbací nejsou přesně známé. Obecně se však předpokládá, že prevalence je vyšší, než se soudilo. Globální prevalence je udávána u osob starších 40 let kolem 9 až 10 %, je vyšší u kuřáků a u mužů. Průzkum prováděný u více než 8 000 osob starších 35 let prokázal na základě spirometrie CHOPN u 13,3 %, přičemž většina z nich (více než 80 %) o své chorobě vůbec nevěděla – a to nejen u lehkých forem, ale i při závažném spirometrickém nálezu (1,2).

V České republice je prevalence CHOPN odhadovaná na 7,7 %, mortalita na CHOPN je méně než 2 000 osob/rok (3).

Exacerbace CHOPN

Exacerbace je definovaná zhoršením symptomů, které může vyžadovat změnu medicíny a/nebo hospitalizaci. Exacerbace je podle závažnosti rozdělována na stupně závažnosti (**tabulka 1**).

Frekvence exacerbací závisí na stadiu onemocnění, řada studií však udává, že průměrně k exacerbaci dochází 2krát až 3krát ročně. Pacienti s exacerbací mají zhoršenou kvalitu života a zvýšené markery zánětu v porovnání s kontrolami bez exacerbace. Zároveň se

v řadě publikací udává, že frekvence exacerbací se zvyšuje se stadiem choroby. Ve studii Donaldsona (4,5) se vyskytly s frekvencí 3,43/rok ve stadiu GOLD III v porovnání s 2,68/rok ve stadiu GOLD II. Další práce (6) tyto výsledky potvrzují.

Mortalita v souvislosti s exacerbací se pohybuje v širokém rozmezí od 4 % do 30 %. Hlavním predikujícím faktorem hospitalizační mortality je přítomnost či absence respiračního selhání a výskyt závažných komorbidit, zvláště kardiovaskulárního systému. Některé studie se zabývají mortalitou po propuštění z nemocnice. Údaje z Velké Británie uvádějí mortalitu 14 % v průběhu následných 3 měsíců, údaje z USA hovoří o mortalitě až 33 % do 6 měsíců, údaje z Nizozemska o mortalitě více než 20 % do 1 roku po exacerbaci.

Údaje z České republiky jsou dostupné jen omezeně. UZIS uvádí 7 648 hospitalizací na odděleních TRN a 8 542 hospitalizací na interních odděleních pro diagnózu CHOPN (7). Lze předpokládat, že většina těchto hospitalizací je z důvodu exacerbace základního onemocnění. Údaje o hospitalizační mortalitě nejsou dostupné. Rovněž údaje týkající se exacerbací řešených ambulantně chybějí.

Prevence exacerbace CHOPN je významná i z jiných důvodů. Na základě údajů v literatuře zhoršuje každá další exacerbace klinický průběh, dobu potřebnou k jejímu zvládnutí, charakter sputa a další klinické parametry.

Tabulka 1 Stupně závažnosti exacerbací CHOPN

Lehká exacerbace	Příhoda v průběhu nemoci, která je charakterizována změnou obvyklé dušnosti, kašlem a/nebo vykašláváním nad obvyklé každodenní kolísání těchto potíží, která začíná náhle a může zdůvodňovat změnu v zavedené léčbě nemocného s CHOPN
Středně těžká exacerbace	Náhlé zhoršení průběhu CHOPN vyžadující změnu léčby včetně alespoň dvoudenní léčby systémovými kortikosteroidy nebo antibiotiky
Těžká exacerbace	Náhlé zhoršení průběhu CHOPN vyžadující změnu léčby včetně alespoň dvoudenní léčby kortikosteroidy, antibiotiky a hospitalizací

Cíle analýzy

Cílem analýzy bylo zhodnotit finanční dopad podávání erdo-steinu v dávce 300 mg 2x denně u pacientů s CHOPN v podmínkách České republiky. Analýza byla provedena na základě publikované studie EQUALIFE (8).

Metodika

Při zpracování analýzy jsme vycházeli ze studie EQUALIFE (8). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebo kontrolovanou studii prováděnou po dobu 8 měsíců, do níž bylo zařazeno 155 pacientů s CHOPN s FEV₁ pod 70 %. Nemocní užívali i jinou medikaci, s výjimkou p. o. kortikosteroidů a expektorancií. V rámci randomizace byli pacienti zařazeni buď do skupiny léčené erdo-steinem 2x denně 300 mg (n = 79), anebo do skupiny, v níž bylo podáváno placebo (n = 76). Studii ukončilo 63 pacientů ve skupině erdo-steinu a 61 ve skupině placebo.

Výsledky studie EQUALIFE prokázaly:

- snížený počet exacerbací u pacientů s erdo-steinem o 34 %. Pravděpodobnost exacerbace u erdo-steinu byla signifikantně nižší (0,94 vs 1,38);
- signifikantní snížení počtu hospitalizací v erdo-steinové skupině o 54 %, nižší pravděpodobnost hospitalizace u erdo-steinu vs u placebo (0,16 vs 0,31);
- signifikantně vyšší hodnoty FEV₁ v erdo-steinové skupině po léčbě (1 840 vs 1 510 ml);
- zlepšení výsledků testu 6minutové chůze (o 37 m);
- zlepšení kvality života pro erdo-stein po léčbě vs placebo.

V České republice je erdo-stein v současné době zařazen mezi pomocné a doplňkové léky, a to i navzdory skutečnosti, že je vázán na lékařský předpis s jedinou indikací, a tou je CHOPN.

Zdroje pro analýzu:

- klinické údaje o počtu, pravděpodobnosti a délce exacerbací byly odvozeny ze studie EQUALIFE;
- náklady na den terapie CHOPN (stabilní i exacerbované) v České republice byly odvozeny z publikace Vondry a spol. (9);
- prováděné diagnostické testy byly omezeny na ty, které jsou obecně doporučovány v rámci doporučení českých i mezinárodních; skutečnosti byly ověřeny skupinou odborníků;
- náklady, resp. úhrady za hospitalizace byly zjištěny skupinou odborníků;
- další ceny (úhrady) byly zjištěny v platném sazebníku výkonů;
- cena/úhrada erdo-steinu na den byla stanovena na 8 Kč (600 mg).

Analýza byla provedena z perspektivy plátce.

Vlastní propočty

Analýza byla prováděna pro dvě skupiny pacientů, u nichž byly zjišťovány průměrné náklady na jednoho pacienta pro období 8 měsíců (243,33 dne).

Pravděpodobnosti (hospitalizace, ambulantní léčby exacerbace, vlastní medikace pro CHOPN) byly odvozeny ze studie EQUALIFE (8).

Erdosteín byl v jedné skupině uvažován s pravděpodobností 1,00 (100 % pacientů), ve druhé skupině s pravděpodobností 0,00 (žádný pacient neužíval erdo-stein).

U pacientů s exacerbací byl na základě doporučení uvažován 1x RTG (zadopřední a boční snímek) – kód 89131, 2x vyšetření krevních plynů z arteriální krve (včetně punkce) – kódy 81585 + 09113, 2x kontroly u plicního specialisty (1x vyšetření cílené, 1x kontrolní) – kódy 25022 + 25023.

Průměrná délka exacerbace za hospitalizace byla stanovena na 7 dní, resp. 8,6 dne, ambulantní exacerbace rovněž na 7 dní. Tyto údaje – zejména délka hospitalizace – jsou podhodnoceny; podle údajů UZIS je průměrná délka hospitalizace udávána na 22,8 dne. Údaj 7 dní a 8,6 dní byl však odvozen ze studie Morettiho a spol. (8).

Náklady na medikaci u ambulantně řešené exacerbace byly propočteny jako navýšení, resp. rozdíl mezi náklady u exacerbace a náklady u stabilizovaného pacienta (9). Úhrada erdo-steinu byla stanovena na 8 Kč/den. Náklady na pacienta s CHOPN při léčbě erdo-steinem a bez ní jsou uvedeny v **tabulkách 2–4**.

Diskuse a závěry

Porovnatelně jako v případě původní práce Morettiho a spol. (8) jsme i my v analýze pro Českou republiku prokázali nižší náklady ve skupině, užívající preventivně erdo-stein. Rozdíl je na úrovni přibližně 1 %, přičemž je však nutno podotknout, že náklady jsou počítány velmi konzervativně.

Proto jsme s rámci analýzy senzitivity (AS) propočítali údaje pro oba přístupy na průměrnou délku hospitalizace 22,8 dne. Výsledný rozdíl v nákladech se tak zvýší na více než 10 %.

Zároveň jsme započítávali jen standardní lůžko, přičemž značná část pacientů s exacerbací je hospitalizována na JIP, resp. ARK, alespoň po dobu několika dní. Při zohlednění zvýšených nákladů na hospitalizaci (při základním scénáři i navýšené délce hospitalizace) je rozdíl mezi náklady u obou přístupů rovněž výraznější.

Nezapočítávali jsme ani transport pacientů při exacerbaci, obvykle vozem rychlé lékařské pomoci. V rámci AS jsme

Tabulka 2 Náklady na 8 měsíců léčby u pacienta s CHOPN užívajícího preventivně erdostein

	Pravděpodobnost	Náklady na jednotku	Počet	Náklady celkem	Zdroj
Medikace základní	1,00	44	243,33	10 707 Kč	Vondra a spol. (9)
Erdostein	1,00	8	243,33	1 947 Kč	
Hospitalizace	0,16	1 000	7	1 120 Kč	Panel
Ambulantní exacerbace	0,94	56	7	368 Kč	Vondra a spol. (9)
RTG (navíc u exacerbace)	0,94	130	2	244 Kč	PZ a boční snímek 89131
Vyšetření krevních plynů (2x)	0,94	133	2	250 Kč	81585 + 09113 (2x za exacerbaci)
Vyšetření lékařem (cílení a ko)	0,94	363	1	341 Kč	25022 + 25023
Náklady celkem				14 977 Kč	

Tabulka 3 Náklady na 8 měsíců léčby u pacienta s CHOPN bez preventivní intervence erdosteinem

	Pravděpodobnost	Náklady na jednotku	Počet	Náklady celkem	Zdroj
Medikace základní	1,00	44	243,33	10 707 Kč	Vondra a spol. (9)
Erdostein	0,00	8	243,33	0 Kč	
Hospitalizace	0,31	1 000	8,6	2 666 Kč	Panel
Ambulantní exacerbace	1,38	56	7	541 Kč	Vondra a spol. (9)
RTG (navíc u exacerbace)	1,38	130	2	359 Kč	PZ a boční snímek 89131
Vyšetření krevních plynů (2x)	1,38	133	2	367 Kč	81585 + 09113 (2x za exacerbaci)
Vyšetření lékařem (cílení a ko)	1,38	363	1	501 Kč	25022 + 25023
Náklady celkem				15 140 Kč	

Tabulka 4 Porovnání průměrných nákladů na pacienta s preventivním podáváním erdosteinu a bez něj na období 8 měsíců

	Náklady	Rozdíl absolutní	Rozdíl v procentech
Bez erdosteinu	15 140 Kč		
S erdosteinem	14 977 Kč	-163	-1,08 %

proto započítali (pro základní scénář) transport RZP u 50 % pacientů s exacerbací, kteří byli hospitalizováni.

Navíc nebyla uvažována zlepšená kvalita života u nemocných léčených erdosteinem. Nejsou dostupné utility, navíc by ale propočít na QALY v případě dominance u erdosteinové skupiny nedával příliš smyslu. Zlepšená kvalita života je však veličinou, kterou je třeba v rozhodovacím procesu zohlednit.

Vzhledem k perspektivě analýzy nebyly uvažovány nepřímé náklady, které představují na základě literárních údajů signifikantní podíl celkových nákladů u CHOPN obecně, ale i v případě exacerbací.

Souhrnné výsledky AS jsou uvedeny v **tabulce 5**.

Je zřejmé, že délka a typ hospitalizace (JIP vs standardní lůžko) jsou rozhodující pro celkové průměrné náklady. Ve všech případech je však skupina užívající erdostein dominantní (levnější a účinnější).

Pokud odhadneme (jenom) náklady na exacerbaci (v délce trvání 8,6 dne u hospitalizace, resp. 7 dní u ambulantních pacientů), získáme průměrné náklady na exacerbaci v přibližné výši 4 600 Kč/exacerbaci (**tabulka 6**).

Z těchto nákladů tvoří největší podíl hospitalizace (na úrovni 58 % z přímých nákladů). Tyto odhady jsou porovnatelné se zahraniční literaturou (6), ve které tvoří náklady na hospitalizaci rovněž více než 50 % (byť je metodologie těchto studií podstatně přesnější než v případě námi provedené analýzy).

Tabulka 5 Souhrnné výsledky analýzy senzitivity u pacientů s CHOPN

	Bez erdosteinu	S erdosteinem	Rozdíl v procentech
Hospitalizace 22,8 dne	19 542 Kč	17 505 Kč	-10,4 %
JIP à 22,8 dne hospitalizace	26 610 Kč	21 153 Kč	-20,5 %
JIP à 7, resp. 8,6 dne hospitalizace	17 806 Kč	16 097 Kč	-9,6 %
Transport u 50 % hospitalizovaných	15 915 Kč	15 377 Kč	-3,4 %

Tabulka 6 Průměrné náklady na exacerbaci CHOPN

	Pravděpodobnost	Náklady	Jednotky	Celkem
Hospitalizace	0,31	1 000 Kč	8,6	2 666 Kč
Medikace	1,00	100 Kč	7	700 Kč
Vyšetření	1,38	263 Kč	2	726 Kč
Ambulantní návštěvy	1,38	363 Kč	1	501 Kč
Celkem				4 593 Kč/pac.

Z uvedeného vyplývá, že každá medikace, která je schopná snížit počet hospitalizací u nemocných s CHOPN a zkrátit jejich délku, je přínosem a snižuje náklady na onemocnění. Kromě základní medikace představují mukolytika další možnost pro zlepšení zdravotního stavu u nemocných s CHOPN.

Mukolytika jsou sice obecně používána, ale jen u velmi malého počtu z nich byly shromážděny klinické údaje, které odpovídají dnešním kvalitativním požadavkům (10). Z běžně užívaných mukolytik disponuje pouze N-acetylcystein údaji pro CHOPN v rámci studie BRONCUS (11). Tato studie však neprokázala ovlivnění průběhu CHOPN a autoři v závěrech popisují N-acetylcystein jako neefektivní v prevenci deteriorace plicních funkcí a exacerbace u pacientů s CHOPN.

Ani pro další mukolytika (bromhexin, ambroxol, mesna, carbocystein) nebyly získány údaje, jež by byly kvalitou a výsledky porovnatelné s údaji pro erdostein. Dornasa- α má vynikající klinické údaje, je však indikována u cystické fibrózy

a náklady vysoce převyšuje terapii (resp. požadovanou úhradu) pro erdostein.

Shrnutí

Erdostein představuje na základě klinických údajů (8) přínos v terapii CHOPN; jeho přínos se projevuje zejména v omezení ambulantně i hospitalizačně řešených exacerbací CHOPN. V přepočtu na české poměry je preventivní podávání erdosteinu „náklady šetřící“ (cost-saving) a to v případě základního scénáře i v rámci propočtů analýzy senzitivity.

Erdostein by na základě této analýzy (i na základě zkušeností pulmonologů) měl být zařazen do palety léčiv u CHOPN, s částečnou úhradou a započitatelným doplatkem. Jeho případné „nadužívání“ v rámci banálních infekcí lze zabránit limitací na diagnózu (CHOPN) a specializaci (pneumolog) podle platného SPC.

Analýza byla podpořena grantem společnosti Medicom Int. s.r.o.

LITERATURA

- Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188–207.
- Rabe KF, Beghé B, Luppi F, et al. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1222–32.
- Vondra V, et al. Péče o nemocné chronickou obstrukční plicní nemocí v České republice. Praha: Jalna, 1996:160.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 23:931–936.
- Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations: Epidemiology. *Torax* 2006;61:164–8.
- Miravitless M, Murio C, Guerrero T, et al. Pharmacoeconomics evaluation of acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002;121:1449–55.
- UZIS: Hospitalizace 2005.
- Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: The EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res* 2004;30:143–52.
- Vondra V, Balý J, Erban J, et al. Kolik stojí farmakoterapie těžkých stádií chronické obstrukční plicní nemoci. *Respirace* 2006;12:18–25.
- Kolek V. Současné názory na používání mukolytik. *Farmakoterapie* 2006;2:101–6.
- Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552–60.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD; update 2007. www.goldcopd.org
- Soto FJ, Varley B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:117–24.

Dlouhodobé modelování nákladové efektivity kyseliny zoledronové aplikované 1x ročně s perorálními bisfosfonáty v prevenci fraktur u žen v postmenopauzálním věku s osteoporózou

Aleš Tichopád¹, Petr Kutscherauer²

¹CEEOR – Central and Eastern Europe Outcomes Research, Haar, SRN; ²Novartis, s. r. o., Praha

Úvod

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje osteoporózu jako systémové onemocnění skeletu charakterizované nízkou hustotou kosti a zhoršením mikroarchitektury kostní tkáně s následkem zvýšené kostní fragility (3,4). Nejčastěji se vyskytujícími jsou zlomeniny kosti stehenní, vertebrální zlomeniny a zlomeniny zápěstí. Většina vertebrálních zlomenin je symptomatických a jsou detekovány náhodně při rentgenu hrudníku nebo břicha. Vertebrální zlomeniny mohou vést k akutní bolesti přetrvávající několik týdnů a k chronické tupé bolesti přetrvávající dlouhodobě. Kompresní zlomeniny obratle mohou vést k vývoji kyfózy a ke ztrátě tělesné výšky. Zlomenina femuru je u pacientek s osteoporózou poměrně běžné a velmi závažné zranění spojené s vysokou mortalitou a morbiditou, zvláště ve vyšším věku.

Osteoporóza je onemocnění s vysokou prevalencí u žen po menopauze (postmenopauzální osteoporóza – PMO). Mezinárodní nadace pro osteoporózu (5) uvádí, že ve světě jí trpí 200 milionů lidí. Národní nadace pro osteoporózu (6) odhaduje, že v USA má osteoporózu až 10 milionů obyvatel. Epidemiologická informace o incidenci osteoporotických zlomenin říká, že ve věku 60–70 let je postižena zlomeninou jedna ze tří žen a ve věku nad 80 let jsou to dvě ze tří žen (7). V roce 1990 dosahovaly v Evropě náklady na osteoporotické zlomeniny 36 miliard eur, přičemž 68 % z této částky představovaly náklady na zlomeniny femuru. Očekává se, že v důsledku stárnutí populace vzrostou do roku 2050 náklady až na 76,8 miliard eur (8).

V České republice se prevalence osteoporózy odhaduje na 5–8 % populace (9, 24). Riziko vzniku zlomeniny femuru u žen s PMO ve věku nad

50 let bylo vypočteno na 17 %, přičemž 20 % postižených umírá v průběhu prvního roku po zlomenině. Vertebrální zlomeniny se vyskytují u 11 % žen starších 50 let.

Hlavními skupinami látek používaných v léčbě PMO jsou:

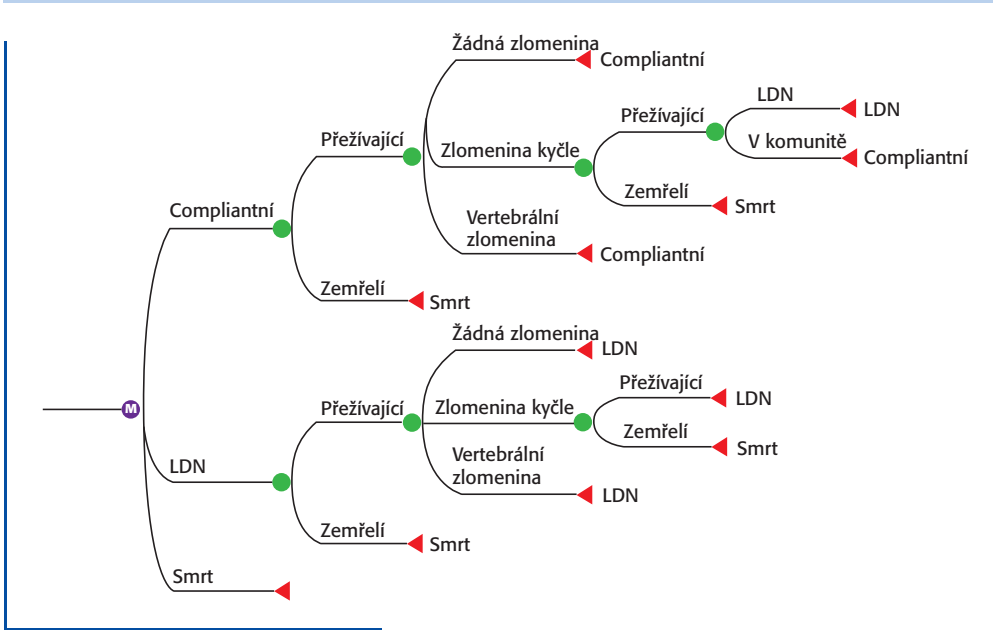
- antiresorpční látky – bisfosfonáty, kalcitonin, selektivní modulátory estrogenových receptorů;
- anabolika – teriparatid [rhPTH(1-34)]
- látky působící jinými mechanismy – strontium ranelát.

Bisfosfonáty jsou nejlépe prozkoumanou třídou léků a nejpoužívanější skupinou léků pro léčbu osteoporózy, s prokázaným dobrým dlouhodobým bezpečnostním profilem. Perorální bisfosfonáty (OB) jsou k dispozici pro podávání jednou denně, jednou týdně nebo jednou za měsíc, ale léčba se řídí přísnými požadavky na dávkování a může být provázena nežádoucími účinky v horní části gastrointestinálního traktu, pokud nejsou bisfosfonáty správně podávány.

Národní doporučené postupy byly vytvořeny v mnoha zemích. Zatímco většina z nich se zabývá účinností a bezpečností, pouze některé, např. vydané National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ve Velké Británii (10), se zabývají také nákladovou efektivitou. Mnohé postupy uznávají vliv PMO na kvalitu života, ale jen málo výsledků podporujících léčebné postupy pochází z dotazníků od pacientů.

Je-li doporučována sekvenční terapie, bisfosfonáty (zejména alendronát) jsou typicky prezentovány jako lék první volby pro léčbu PMO. Novější doporučené postupy zmiňují již i náklady zejména s ohledem na generický alendronát. Podle Lindsaye (11) 25 % pacientů s vertebrální zlomeninou utrpí další zlomeninu v průběhu

Obrázek 1a Struktura stromu Markovova modelu pro kyselinu zoledronovou



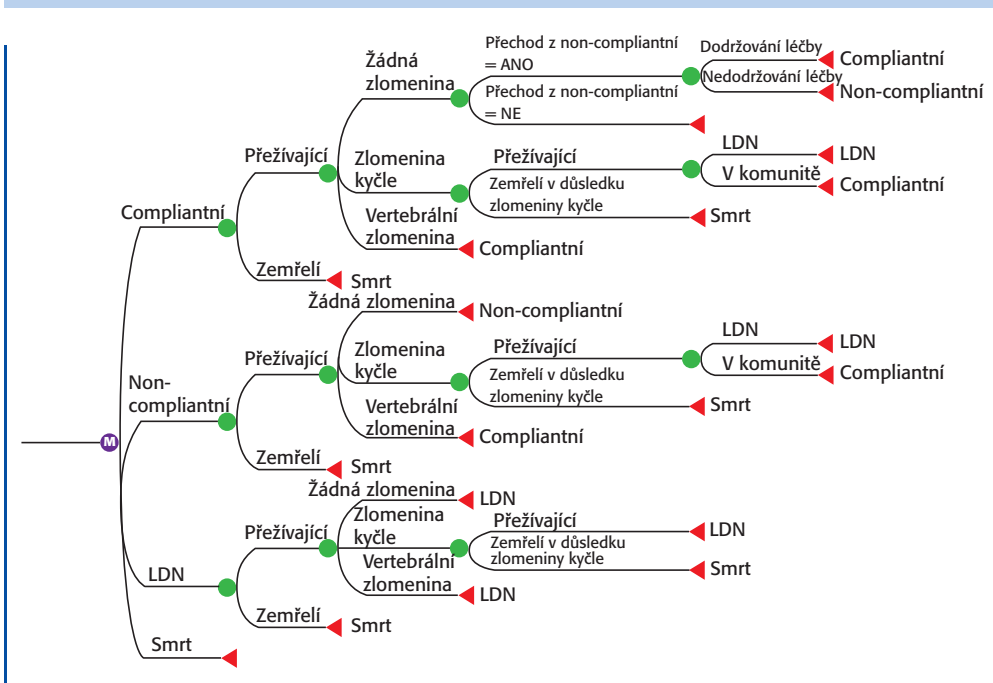
Zahrnuje tři stavy; *compliantní*, *LDN* a *smrt*. Ve srovnání s modelem perorálních bisfosfonátů chybí stav *non-compliantní*. Předpokládá se, že každý pacient dostává infuzi jednou ročně, přičemž nízká compliance ve smyslu ukončení léčby nebo zpoždění v podání dávky byla zahrnuta v datech ve stavu *compliantní*.

prvního roku. K tomu přispívá mnoho faktorů. V první řadě je potřeba účinnější medikace v prevenci fraktur, s lepším profilem snášenlivosti a bezpečnosti. Navíc výsledky léčby by mohly být mnohem lepší při vyšší adhezenci pacienta k terapii. Nízká compliance k preventivní terapii vede ke zvýšenému riziku zlomenin obratlů a femuru (12). Terapii OB ukončilo po 6 měsících přibližně 35 % pacientů a do konce prvního roku 50 % (13–17).

Struktura kyseliny zoledronové vykazuje vysokou afinitu ke kostnímu minerálu a inhibuje klíčový regulační enzym (syntázu

farnesylypyrofosfátu), proto je antiresorpční účinek kyseliny zoledronové dlouhodobý. To minimalizuje potřebné množství léku a dovoluje jednoduché podávání jednou roční dávkou. Kyselina zoledronová jednou ročně významně snižuje riziko fraktur (2,18) ve srovnání s placebem. To je staví do pozice alternativy k perorálním bisfosfonátům, navíc s vhodnějším dávkovacím režimem a s plnou compliance po dobu jednoho roku od podání. Na tomto místě jsme porovnali nákladovou efektivitu kyseliny zoledronové jako alternativy ke generickému alendronátu v modelu s horizontem celoživotní léčby pacienta

Obrázek 1b Struktura stromu Markovova modelu pro perorální bisfosfonáty



Zahrnuje čtyři stavy; *compliantní*, *non-compliantní*, *LDN* a *smrt*. Stavy *compliantní* a *non-compliantní* byly vybaveny pravděpodobnostmi vypočtenými podle (1). Rizika fraktur byla specifická pro každý stav (1).

Pacient ve stavu *LDN* byl hodnocen jako 100% *compliantní*.

z pohledu plátce (zdravotní pojišťovny) v českém systému zdravotní péče.

Metoda

Nákladová efektivita intervence kyselinou zoledronovou byla porovnávána s intervencí OB (alendronátem) a byly simulovány náklady a utility v PMO u žen ve věku od 50 let. Analýza sestávala ze dvou Markovových modelů zkonstruovaných v Tree Age Pro 2008 (www.treeage.com) (**obrázek 1**). Modely byly vybaveny přechodovými pravděpodobnostmi a stavovými hodnotami získanými z primárních publikací nebo z nich sekundárně odvozenými. Stavové hodnoty byly definovány náklady a utility spojenými se stavem a mezi jednotlivými stavy byly nedefinovány přechodové pravděpodobnosti. Celkové náklady na každého pacienta od počátku léčby až do smrti byly získány jako suma jednotlivých nákladů na medikamentózní léčbu, náklady na fraktury a přímé zdravotní náklady na pobyt v LDN. Délka cyklu v Markovově modelu byla jeden rok. Mikrosimulace proběhla v simulované kohortě 100 000 pacientů pro každý věk počátku léčby (stratum). Každý pacient vstupuje do modelu individuálně v definovaném věku (standardně 50 let) a zůstává v něm až do své smrti. Přechodem ze stavu do stavu (např. z non-compliant do LDN) po definované přechodové trajektorii (zlomenina femuru) je pacient ohodnocen ve smyslu nákladů a utility.

Každý přechod z jednoho stavu do jiného je náhodný proces (přesněji náhodný proces Monte Carlo) s definovanou přechodovou pravděpodobností. Pro každý simulovaný průchod modelem (zkouška, trial) je rozhodnutí o následujícím stavu odvozeno z distribuce pravděpodobnosti. Jinými slovy, každá simulace sestávající z jednotlivých zkoušek generuje více či méně odlišné výsledky konvergující ke stabilním hodnotám se zvyšujícím se počtem pacientů. Tudíž 100 000 pacientů v opakované simulaci bylo schopno vygenerovat dostatečně robustní (stabilní) výsledky. V práci Siris (1) a spol. jsou pacienti s PMO léčeni OB (n = 35 537) kategorizováni do dvou skupin: compliant a non-compliant. V souladu s tím byly vytvořeny v modelu OB dva stavy: compliant a non-compliant. Compliance byla definována parametrem Medical Possession Ratio (MPR). MPR se počítal jako podíl sumy dnů na medikaci k celkové době léčby. Pacienti byli compliantní, pokud MPR byl vyšší než

0,80, což je hodnota použitá v mnoha studiích. Perzistence 100 % se předpokládá u všech pacientů, tudíž se nepředpokládá úplné ukončení léčby, pouze přechod z compliant do non-compliant, a naopak. Každý pacient začíná s 50% pravděpodobností buď ve stavu compliant, nebo ve stavu non-compliant – podle publikované compliance na konci 1. roku (12). Pacienti ve stavu compliant zůstávají ve stavu compliant po zbytek života, zatímco pacienti ve stavu non-compliant se mohou za rok vrátit do stavu compliant a mají opět 50% šanci být non-compliant. Pro léčbu kyselinou zoledronovou byla použita 100% perzistence, neboť se podává jednou ročně. Nicméně údaje o účinnosti kyseliny zoledronové (2) byly získány z údajů od pacientů ze skupiny, která zahrnovala také ukončení léčby a rozdílnou compliance (opožděná návštěva ordinace pro další dávku apod.). Díky ročnímu dávkovacímu režimu model pro kyselinu zoledronovou neobsahuje stavy compliant a non-compliant. Toto je založeno na stejném předpokladu 100% perzistence jako v modelu OB.

Dále byl v modelu vytvořen stav LDN. Tento stav je dočasně osídlen částí pacientů po zlomenině femuru, kteří se sem dostanou na podkladě publikované pravděpodobnosti (19). Stejně jako ve výše uvedených stavech compliant a non-compliant je pacient vystaven riziku další zlomeniny nebo potenciálně letálním následkům zlomeniny femuru. Pravděpodobnosti rizika jsou pro tento stav specifické (19). Compliance pacientů v tomto stavu je odhadována na 100 %, neboť jsou pod stálým dohledem zdravotní sestry. Náklady spojené s tímto stavem jsou navýšeny o náklady na LDN placené z veřejného zdravotního pojištění.

Stav smrt je tzv. absorpční stav ukončující každou jednotlivou simulaci Monte Carlo. Pacienti se mohou dostat do tohoto stavu z jakéhokoliv stavu po zlomenině femuru nebo z jakékoliv jiné příčiny – přirozená mortalita pozadí (20).

Náklady

Náklady byly získány z veřejných zdrojů specifických pro Českou republiku a od dotazovaných expertů (**tabulka 1**). Analýza byla provedena z perspektivy plátce (veřejné zdravotní pojištění, vše-

Tabulka 1 Náklady

Popis	Cena	Zdroj
Roční úhrada alendronátu z v. z. p.	6 439 Kč	Číselník VZP č. 651 platný od 1. 1. 2008 Seznam SÚKL platný od 1. 4. 2008
Roční úhrada zoledronátu z v. z. p.	9 786 Kč	Novartis s.r.o.
Roční náklady na zlomeninu femuru	120 103 Kč	Kudrna K, Krska Z. Rozbor nákladů na léčbu zlomenin horního konce stehenní kosti. <i>Rozhl Chir</i> 2005;84:631–4
Roční náklady na vertebrální zlomeninu	27 375 Kč	Názor experta: 20 % nákladů na zlomeninu femuru
Roční náklady na úhradu zdravotní péče v LDN	292 000 Kč	Fiala P. Pacienti určení k likvidaci. Analýza nákladů na LDN na webu www.acmn.cz , webovém portálu Asociace českých a moravských nemocnic

Tabulka 2 Utility

Popis	Utilita	Zdroj
První rok po zlomenině femuru u ženy s PMO	0,40	Coyle D, Cranney A, Lee KM, et al. Cost effectiveness of nasal calcitonin in postmenopausal women: use of Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation. <i>Pharmacoeconomics</i> 2001;19: 565–75.
Žena 55 let s PMO bez prodělané zlomeniny	0,90	Solomon DH, Kuntz KM. Should postmenopausal women with rheumatoid arthritis who are starting corticosteroid treatment be screened for osteoporosis? A cost-effectiveness analysis. <i>Arthritis Rheum</i> 2000;43:1967–75.
Žena s PMO po zlomenině femuru umístěná v LDN	0,40	Solomon DH, Kuntz KM. Should postmenopausal women with rheumatoid arthritis who are starting corticosteroid treatment be screened for osteoporosis? A cost-effectiveness analysis. <i>Arthritis Rheum</i> 2000;43:1967–75.
První rok po vertebrální zlomenině u ženy s PMO	0,64	Coyle D, Cranney A, Lee KM, et al. Cost effectiveness of nasal calcitonin in postmenopausal women: use of Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation. <i>Pharmacoeconomics</i> 2001;19:56–75.

obecná zdravotní pojišťovna České republiky). Dále byly započteny denní náklady na pobyt v LDN, avšak pouze přímé náklady na zdravotní péči placené z veřejného zdravotního pojištění.

Utility

Utilita je hodnota mezi 0 a 1 vyjadřující kvalitu zdraví v různých stavech uváděná samotným pacientem. Vliv na zdraví byl měřen v získaných QALY vypočtených vynásobením každého roku života utilitou aktuálního zdravotního stavu (fraktura femuru, LDN apod.). Jelikož je utilita spojena s jedním rokem, každý rok přispívá svou utilitou měnící se od 0,0 (smrt) do 0,9 (žena pokročilejšího věku bez prodělané fraktury). Suma utilit přes očekávanou délku života je potom QALY. Koncept vyjadřující prožité roky ve zhoršeném zdraví jako roky perfektního zdraví je základní idea analýzy nákladové efektivity ve formě cost-utility analýzy. Koncept QALY se zejména hodí pro preventivní programy a srovnání dlouhodobých efektů. Utility pro výpočet QALY byly převzaty z publikovaných zdrojů (**tabulka 2**). Maximální utilita s hodnotou 0,9 byla použita pro rok bez zlomeniny. Rok po zlomenině femuru nebo v LDN byl oceněn utilitou 0,4. Rok po vertebrální zlomenině byl spojen s utilitou 0,64.

Přechodové pravděpodobnosti

Pacienti ve stavech compliant a non-compliant v modelu s OB měli různou pravděpodobnost vzniku zlomenin. Tyto pravděpodobnosti byly prvotně převzaty z celkové populace žen s PMO s průměrným věkem 66,4 roku v průběhu dvou let (1). Pravděpodobnosti pacientů léčených ZA v průběhu 3 let byly převzaty ze studie HORIZON (2). Abychom získali stratifikaci výskytu fraktur podle věku za 1 rok, byly tyto agregované dvou- a tříleté pravděpodobnosti přepočteny metodou proporcionálního rizika mezi agregovaným rizikem a stratifikovaným rizikem podle žen s normálním BMD uve-

deným v práci Stevenson a spol. (19). Stejně byla na věku závislá pravděpodobnost umístění v LDN po zlomenině femuru (19). Přirozená mortalita pozadí byla nasimulována z mortalitních tabulek vydaných Českým statistickým úřadem (20).

Nákladová efektivita

Nákladová efektivita vyjadřuje náklady na jednotku výsledku – zde na 1 získaný QALY. Abychom mohli ohodnotit nákladovou efektivitu zlepšené účinnosti kyseliny zoledronové ve srovnání s OB, jsou hlavní výsledky prezentovány jako podíl přírůstku nákladů a výsledků (ICER):

$$ICER = (C_{ZA} - C_{OB}) / (E_{ZA} - E_{OB})$$

kde C_{ZA} a C_{OB} označují náklady terapeutické intervence kyselinou zoledronovou a OB a E_{ZA} a E_{OB} označují výsledky terapeutické intervence kyselinou zoledronovou a OB. ICER může být také chápán jako cena za přidanou hodnotu výsledku (zdraví) oceňované strategie – zde je to 1 QALY získaný navíc nad rámec výsledků terapeutické intervence perorálními bisfosfonáty.

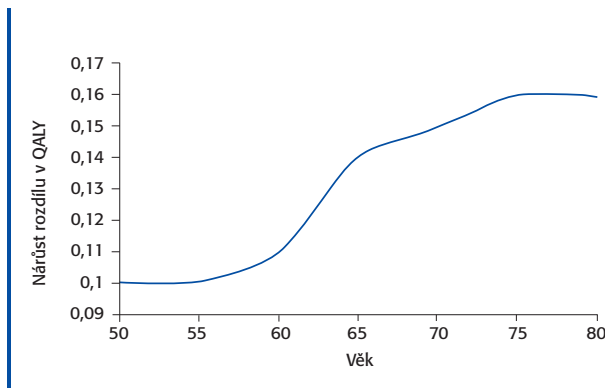
Discounting

Roční sazba byla použita ve výši 3 % na straně nákladů i výsledků.

Výsledky analýzy nákladové efektivity a analýzy citlivosti

Zoledronát vykázal inkrementální efekt v účinnosti vyjádřené v QALY ve srovnání s perorálními bisfosfonáty. Tento rozdíl činí nejméně 0,1 QALY a roste až k 0,16 QALY v závislosti na věku na počátku terapeutické intervence (**obrázek 2**).

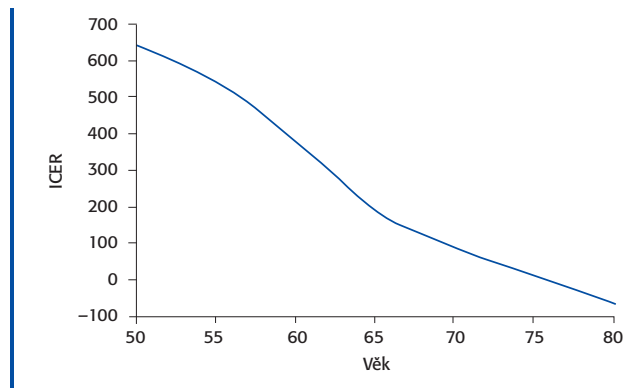
Obrázek 2 Nárůst rozdílu v QALY mezi pacienty léčenými kyselinou zoledronovou a perorálními bisfosfonáty v závislosti na věku na počátku léčby



Nákladová efektivita (ICER) pro počátek léčby v 50 letech byla vypočtena na úrovni 642 710 Kč/QALY a s rostoucím věkem počátku léčby poklesla až na úroveň 184 064 Kč/QALY u 65letých žen a dále postupně klesala až k úspoře nákladů v 76 letech (obrázek 3).

I přes jinou strukturu modelu tento průběh křivky citlivosti ICER na věk počátku léčby odpovídá jiné publikované studii z roku 2008 (21), která srovnávala nákladovou efektivitu alendronátu s pacientem bez léčby.

Obrázek 3 Vývoj inkrementální nákladové efektivity (ICER) v závislosti na věku na počátku léčby (tis. Kč/QALY)



Závěr

Léčba kyselinou zoledronovou v podmínkách České republiky je nákladově efektivní na úrovni ICER 642 710 Kč/QALY již od 50 let věku, kdy začíná riziko vzniku postmenopauzální osteoporózy, a s rostoucím věkem ICER klesá až k nule. Z pohledu analýzy se léčba kyselinou zoledronovou jeví jako účinná a ekonomicky dostupná léčba s nízkým dopadem na veřejné finance a s vysokým přínosem pro pacienta.

Literatura

- Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013–22.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.
- Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991;90:107–10.
- World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. WHO technical report series 921. Geneva: WHO; 2003. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_921.pdf
- International Osteoporosis Foundation. Facts and statistics about osteoporosis and its impact. <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html>
- National Osteoporosis Foundation. America's bone health: the state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington, DC: National osteoporosis Foundation; 2002. <http://www.nof.org/advocacy/prevalence/index.htm>
- Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175–7.
- Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005;16:229–38.
- Stepan J. Osteoporosis and goals for treatment. *Klin Farmakol Farm* 2005;19:229–34.
- National Institute for Health and Clinical Excellence; www.nice.org.uk
- Lindsay R, Burge RT, Strauss DM. One year outcomes and costs following a vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:78–85.
- Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int* 2007;18:711–19.
- Ettinger B, Pressman A, Schein J, et al. Alendronate use among 812 women: prevalence of gastrointestinal complaints, non-compliance with patient instructions, and discontinuation. *J Manag Care Pharm* 1998;4:488–92.
- Lombas C, Hakim C, Zanchetta JR. Compliance with alendronate treatment in an osteoporosis clinic. Presented at ASBMR, September 2001.
- Ettinger M, Gallagher R, Amonkar M, et al. Medication persistence is improved with less frequent dosing of bisphosphonates, but remains inadequate. *Arthritis Rheum* 2004;15(Suppl):S513–14.
- Solomon DH, Morris C, Cheng H, et al. Medication use patterns for osteoporosis: an assessment of guidelines, treatment rates, and quality improvement interventions. *Mayo Clin Proc* 2005;80:194–202.
- Lo JC, Pressman AR, Omar MA et al. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17:922–8.
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–809.
- Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9:1–160.
- Czech Statistical Office; www.czso.cz
- Kanis JA, Adams J, Borgström F, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008;42:4–15.

Nákladová efektivita rosiglitazonu u diabetiků 2. typu v podmínkách České republiky – výsledky adaptace modelu DiDACT

Tomáš Doležal¹, Zuzana Písaříková¹, Jana Skoupá², Dagmar Bartášková³, Sarah Whiteread⁴, Matthew Taylor⁴

¹Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha; ²PharmaProjects, Praha; ³Diabetologické centrum, Interní klinika 2. LF UK, Praha; ⁴University of York, Velká Británie

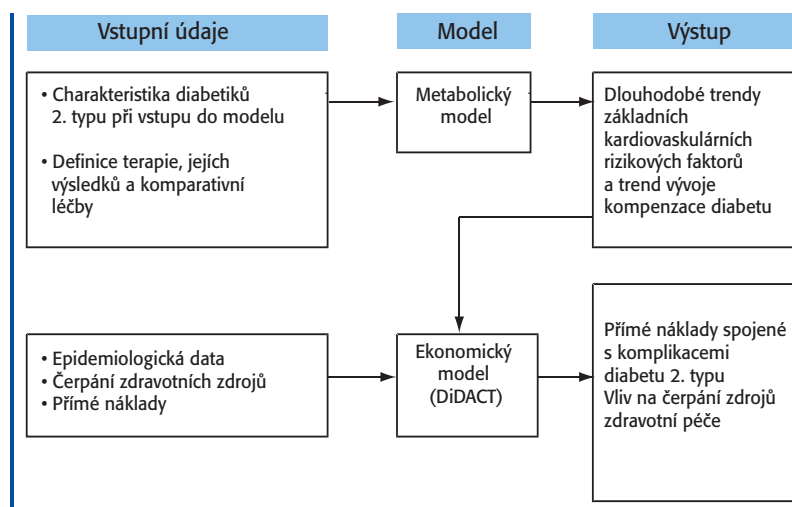
Úvod

Diabetes je chronické celoživotní onemocnění, které vedle zkrácení očekávané délky života a snížení kvality života také generuje významné náklady pro zdravotní systém. V České republice jsou tyto náklady odhadovány na 20 miliard korun ročně. Většina nákladů jde na léčbu komplikací diabetu (kolem 60 % v zahraničních farmakoekonomických analýzách). Náklady na zdravotní péči diabetika jsou ve srovnání s běžnou populací 2- až 5násobkem výdajů (1). Panevropská farmakoekonomická studie typu cost-of-illness CODE-2 ukázala, že náklady na jednoho průměrného diabetika 2. typu jsou 2 843 EUR ročně. Nejnižší náklady jsou vynaloženy na pacienta bez komplikací (1 505 EUR) a dále rostou v přítomnosti mikrovaskulární komplikace (2 563 EUR), makrovaskulární komplikace (3 148 EUR) nebo kombinace obou (5 226 EUR) (2). V podobně uspořádané analýze v ČR byly náklady na

diabetika 2. typu vyčísleny na 25 858 Kč ročně, když 61 % tvořily náklady na hospitalizace. Tato studie také ukázala, že na léčbu diabetu 2. typu je vynakládáno až 10 % z celkových výdajů na zdravotní péči v ČR (3).

Diabetes je svým charakterem onemocnění, u kterého je nezbytné modelovat dlouhodobé náklady a výsledky zdravotní péče. Dopady dostatečné či nedostatečné kompenzace lze pozorovat až s odstupem 10 až 20 let, kdy dochází či nedochází k výskytu mikro- nebo makrovaskulárních komplikací diabetu. Farmakoekonomické modelování umožňuje integraci dat z různých zdrojů a dlouhodobou predikci vývoje nákladů a přínosů. V současnosti je používáno několik komplexních modelů diabetu s různou senzitivitou k diabetu 1. nebo 2. typu, k léčbě perorálními antidiabetiky či inzulinem. Model DiDACT (Diabetes Decision Analysis of Cost – Type 2) byl vyvinut na University of York, UK, a postupně adaptován na podmínky jiných evropských zemí (Německo, Španělsko, Portugalsko apod.) (4–6).

Obrázek 1 Struktura modelu DiDACT



Metodika

Model DiDACT byl sestaven tak, aby byl schopen modelovat tři základní úlohy: celoživotní výskyt diabetických komplikací a s ním související čerpání zdrojů zdravotní péče u diabetiků 2. typu, k těmto stavům přiřazuje specifické náklady a kalkuluje je z hlediska celoživotní perspektivy a je schopen vyhodnotit dopad na náklady a přínosy pro různé terapeutické alternativy v léčbě (4,7). Model je složen z několika vzájemně propojených Markovových submodelů (obrázek 1). Utilita byla generována pomocí metodiky EQ-5D a postupu time-trade-off. Do modelu vstupují údaje, které jsou specifické pro jednotlivé země (charakteristika pacientů při zahájení simulace, výskyt diabe-

tických komplikací v okamžiku diagnózy diabetu, definice diabetické terapie a volba komparátoru, přímé náklady na hospitalizace, ambulantní péči a farmakoterapii).

Za účelem získání epidemiologických dat, výskytu diabetických komplikací a rizikových faktorů pro populaci diabetiků 2. typu v České republice byl proveden průřezový sběr dat v kohortě 600 diabetiků, kterým byl diagnostikován diabetes maximálně před jedním rokem od zahájení průzkumu. Pro ocenění přímých nákladů byly použity aktuální číselníky úhrad výkonů a léčiv zdravotních pojišťoven. Všechny náklady jsou vyjádřeny v cenách roku 2007. Analýza nákladové efektivity byla provedena z pohledu plátce.

V našem případě byla modelována nákladová efektivita rosiglitazonu v kombinaci s metforminem ve srovnání s kombinací metformin + derivát sulfonylurey u diabetika 2. typu, který nedosáhl dostatečné kompenzace (glykovaný hemoglobin vyšší než 7 %). Analýza byla provedena pro subpopulaci diabetiků 2. typu s nadváhou a diabetiků obézních (BMI > 30). Náklady a přínosy byly diskontovány roční sazbou ve výši 3 %.

Výsledky

Pro účely modelu DiDACT byla v průřezové analýze u 600 diabetiků popsána prevalence mikrovaskulárních a makrova-

Tabulka 1 Výskyt komplikací u diabetiků 2. typu

	DiDACT ČR 2007 (do 1 roku od diagnózy)	Doležal 2008 (10 let od diagnózy)	Škrha 2002 (9 ± 7 let od diagnózy)
ICHS	25,1 %	49 %	41,6 %
CMP	6,9 %	9,3 %	11,4 %
Proteinurie	9,8 %	8,5 %	NA
Retinopatie	9,1 % (neprolif.) 0,4 % (prolif.)	20 % 4,8 % (prolif.)	17 % 2 % (prolif.)
ICHDK	13,3 %	9,5 %	17,7 %
Neuropatie	11,2 % (symptomatická)	32,7 % (senzitivní)	33,2 %
Diabetická noha		4,6 %	3 %
Mikroalbuminurie	23,6 %	18,4 %	

Tabulka 2a Projekce výskytu diabetických komplikací a očekávané délky života u kohorty 1 000 diabetiků 2. typu s nadváhou

	Čas do inzulínu	QALY	LYG	ICHS	CMP	Nefropatie	Diab. noha	Slepotu
Metformin + deriváty SU	10 let	11 408	16 915	11,2 %	8,9 %	4,0 %	7,9 %	0,31 %
Metformin + rosiglitazon	14 let	11 533	16 917	10,9 %	8,8 %	4,5 %	7,9 %	0,34 %

QALY – quality adjusted life-years; LYG – life-years gained; ICHS – ischemická choroba srdeční; CMP – cévní mozková příhoda

Tabulka 2b Projekce výskytu diabetických komplikací a očekávané délky života u kohorty 1 000 diabetiků 2. typu s obezitou

	Čas do inzulínu	QALY	LYG	ICHS	CMP	Nefropatie	Diab. noha	Slepotu
Metformin + deriváty SU	10 let	11 920	17 033	11,1 %	8,9 %	3,9 %	8 %	0,31 %
Metformin + rosiglitazon	15 let	12 052	17 103	10,8 %	8,8 %	4,5 %	8 %	0,34 %

QALY – quality adjusted life-years; LYG – life-years gained; ICHS – ischemická choroba srdeční; CMP – cévní mozková příhoda

skulárních komplikací u diabetiků 2. typu do jednoho roku od zachycení diagnózy. V **tabulce 1** jsou popsány tyto komplikace a uvedeno jejich srovnání se dvěma jinými populačními soubory publikovanými v poslední době v České republice (3,8). Tyto populace ale nebyly omezeny časem od diagnózy a charakterizují výskyt komplikací v průměru, resp. 10 let od diagnózy diabetu 2. typu.

V **tabulce 2a a 2b** jsou uvedeny výsledky simulace modelem DiDACT pro kohortu 1 000 diabetiků 2. typu, kteří vstoupili do modelu po vyčerpání možností terapie metforminem. Jedná se o celoživotní simulaci očekávané délky života (LYG – life-years gained), očekávané délky života ve standardní kvalitě (QALY – quality adjusted life-years), výskyt mikro- a makrovaskulárních komplikací a čas do převedení pacienta na inzulínoterapii. Výsledky jsou uvedeny separátně v podskupině obézních diabetiků (2b) a diabetiků s nadváhou (2a).

V následujících **tabulkách 3a a 3b** je uveden výsledek analýzy nákladové efektivity rosiglitazonu ve srovnání s deriváty sulfonylurey v základním scénáři pro modelovanou populaci 1 000 diabetiků 2. typu. Je uvedena suma let získaného života a suma QALY pro tuto populaci společně s přírůstkovou analýzou ve vyjádření nákladů na rok získaného života a nákladů na rok získaného života ve standardní kvalitě. Výsledky jsou opět uvedeny odděleně pro populaci diabetiků s nadváhou (3a) a obezitou (3b).

Pro ověření validity a testu robustnosti byla provedena analýza citlivosti pro základní vstupní parametry. Tyto parametry byly modifikovány v rozmezí +20 % a –20 % kolem výchozí hodnoty. Vybrané výsledky analýzy senzitivity jsou uvedeny v **tabulce 4**. Žádná změna ve výchozích parametrech nezměnila zásadně výsledek nákladové efektivity, což potvrzuje robustnost výsledků.

Diskuse

Výsledky nákladové efektivity rosiglitazonu v kombinaci s metforminem ve srovnání s kombinací metformin + deriváty sulfonylurey ukazují, že tento postup přináší inkrementální náklady na jeden získaný QALY ve výši 152 až 175 tisíc Kč. Analýza citlivosti ukazuje, že se jedná o validní výsledek, který nepodléhá variaci při změně výchozích parametrů. Budeme-li tyto výsledky modelové simulace v kohortě 1 000 diabetiků 2. typu abstrahovat na jednoho průměrného pacienta, pak při celoživotní perspektivě jsou celkové přímé náklady vyšší o zhruba 17 tisíc Kč, což je velmi malý rozdíl. Zajímavé je také se podívat na strukturu těchto nákladů. Ta je prakticky identická pro obě léčebné modalitativy a největší položkou je nemocniční péče (43 %), následovaná nediabetickou medikací (21 %) a náklady na primární péči (20 %). Oproti tomu náklady na diabetickou medikaci (perorální antidiabetika a inzulínoterapie) činí jen 13 % celkových celoživotních nákladů.

V celoživotním modelu DiDACT bylo ve skupině rosiglitazon + metformin ve srovnání s kombinací derivátů sulfonylurey + metformin patrné významné oddálení nasazení inzulínoterapie (u pacientů s nadváhou o 4 roky a u obézních dokonce o 5 let). Zmíněný rozdíl je možné vysvětlit právě odlišným mechanismem účinku obou typů perorálních antidiabetik. Tento rozdíl se posléze promítá také do celkového počtu QALY, protože terapie inzulínem je spojena se sníženou kvalitou života ve srovnání s perorální léčbou. Vedle prodloužení délky života a délky života ve standardní kvalitě došlo také při terapii rosiglitazonem k nižšímu výskytu makrovaskulárních komplikací (ICHS a CMP). Naproti tomu ve skupině derivátů sulfonylurey byl marginálně nižší výskyt mikrovaskulárních komplikací (diabetická nefropatie a retinopatie), což odráží přísnější glykemickou kontrolu při časném převedení na inzulín.

Tabulka 3a Nákladová efektivita rosiglitazonu u kohorty 1 000 diabetiků 2. typu s nadváhou ve srovnání s deriváty sulfonylurey

Rozdíl mezi rosiglitazonem a derivátem sulfonylurey			Náklady na	
Náklady (mil.)	QALY	Roky získaného života	QALY	Rok získaného života
+17,08 Kč	+112	+48	152,811 Kč	359,650 Kč

Tabulka 3b Nákladová efektivita rosiglitazonu u kohorty 1 000 diabetiků 2. typu s obezitou ve srovnání s deriváty sulfonylurey

Rozdíl mezi rosiglitazonem a derivátem sulfonylurey			Náklady na	
Náklady (mil.)	QALY	Roky získaného života	QALY	Rok získaného života
+18,84 Kč	+107	+39	175,445 Kč	483,094 Kč

Tabulka 4 Analýza citlivosti pro základní parametry

Scénář	Pacienti s nadváhou Náklady na QALY	Obézní pacienti Náklady na QALY
Základní scénář	152 811 Kč	175 445 Kč
Diskontace 3% náklady a 0% přínosy	129 597 Kč	150 151 Kč
Zvýšení počtu hospitalizací o 200 %	198 261 Kč	215 140 Kč
Zvýšení ambulantních nákladů o 20 %	153 630 Kč	176 232 Kč
Zdražení nediabetické medikace o 20 %	154 125 Kč	176 562 Kč
Zvýšení prevalence ICHS o 20 %	152 813 Kč	175 447 Kč
Zvýšení prevalence retinopatie o 20 %	152 811 Kč	175 445 Kč

Naprostou logickou otázkou je pátrání po původu rozdílů, byť minimálního, mezi nákladovou efektivitou u obézní populace a populace s nadváhou u diabetiků 2. typu. Příznivější poměr nákladů a přínosů byl, podobně jako v jiných adaptacích modelu DiDACT (6), pozorován pro pacienty s nadváhou, což může být způsobeno nižšími náklady při čerpání zdravotní péče a medikace pro jiná onemocnění a rizikové faktory.

V posledních letech je intenzivně diskutována otázka kardio-vaskulárního rizika glitazonů, zejména srdečního selhání. Model DiDACT v čase adaptace pro Českou republiku s těmito náklady na léčbu nežádoucích účinků rosiglitazonu nepočítal. Na druhou stranu je seriózní se o takovou úvahu pokusit. Podle velkých metaanalýz je riziko vzniku srdečního selhání při použití rosiglitazonu přibližně dvojnásobné (9). Při 5leté terapii je možné očekávat asi 75 epizod srdečního selhání na 1 000 pacientů. Z našich kalkulací víme, že průměrné náklady na epizodu srdečního selhání jsou v prvním roce kolem 90 tis. Kč a 15–20 tis. Kč v následujících letech. Na straně celoživotních nákladů by tak došlo ke zvýšení na 1 000 pacientů z 17,08 mil. Kč na 17,83 mil. Kč a poměr nákladů a přínosů by se tak posunul nevýznamně ze 153 tis. Kč/QALY na 159 tis. Kč/QALY.

Na závěr zbývá diskutovat otázku, nakolik je nalezená hodnota 153 až 175 tis. Kč za QALY přijatelná, či nikoliv. Terapie rosiglitazonem je i z celoživotního pohledu nákladnější než terapie deriváty sulfonylurey. Na druhou stranu přináší zdravotní přínosy a generuje více QALY. Jsou náklady pod hranicí 200 tis. za QALY akceptovatelné? Podle všeho ano, protože jsou hluboce pod hranicí trojnásobku HDP na hlavu, který byl v roce 2006 314 765 Kč, tedy asi 944 tis. Kč za jeden DALY, resp. QALY podle metodiky WHO (10). Zajímavé je srovnat výsledky modelu DiDACT s výsledky adaptace v jiných zemích. Zde vychází nákladová efektivita v České republice (6 112–7 018 EUR/QALY) příznivěji než ve Velké Británii (13 920–20 040 EUR/QALY), Španělsku (16 414–23 514 EUR/QALY) nebo Portugalsku (13 625–18 135 EUR/QALY). Vysvětlením by mohla být vysoká rizikovitost a špatná kompenzace českých diabetiků 2. typu, což umožňuje větší rozvinutí terapeutického účinku rosiglitazonu a vyšší zdravotní přínosy při nižších nákladech. Na závěr je třeba konstatovat, že rosiglitazon je podle výsledků české adaptace modelu DiDACT nákladově efektivní alternativou derivátů sulfonylurey u diabetiků 2. typu, kteří jsou špatně kompenzováni metforminem.

Práce byla podpořena výzkumným grantem firmy GSK.

Literatura

- Ettaro L, Songer TJ, Zhang P, et al. Cost-of-illness studies in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2004;22:149–64.
- Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45:S5–12.
- Doležal T, Písaříková Z, Bartášková D, et al. The cost of type 2 diabetes mellitus in Czech Republic. *Prague Medical Report* 2008;109(suppl 1):S27–9.
- Shearer AT, Bagust A, Ampudia-Blasco FJ, et al. Lifetime health consequences and cost-effectiveness of rosiglitazone in combination with metformin for the treatment of type 2 diabetes in Spain. *Pharmacoeconomics* 2006;24 Suppl 1:49–59.
- Adler AI. Simulating the real world of antihyperglycaemic therapies in type 2 diabetes. *Pharmacoeconomics* 2006;24 Suppl 1:1–3.
- Beale S, Bagust A, Shearer AT, et al. Cost-effectiveness of rosiglitazone combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK. *Pharmacoeconomics* 2006; 24 Suppl 1:21–34.
- Bagust A, Hopkinson PK, Maier W, et al. An economic model of the long-term health care burden of Type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44:2140–55.
- Škrha J. Diabetes mellitus 2002 v České republice – epidemiologická studie. *DMEV* 2005;6(1):5–12.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28–38.
- Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 2004;7:518–28.

Compliance pacientů užívajících amlodipin a/nebo atorvastatin v ČR

Václava Černá¹, Jana Skoupá¹, Pavel Frňka², Marek Malý³

¹Pharma Projects s.r.o. Brno; ²Česká národní zdravotní pojišťovna, Praha; ³Státní zdravotní ústav, Praha

Úvod

Pacienti, kteří trpí současně hypertenzí a dyslipidemií, patří do skupiny pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. V současnosti jsou k dispozici léčiva, která mohou účinně snižovat jak krevní tlak, tak i zvýšené hodnoty cholesterolu a aterogenních lipidů. Zlepšení laboratorních hodnot a snížení tlaku krve významně redukuje kardiovaskulární riziko, a to zejména v dlouhodobé perspektivě (1). Odhaduje se, že u hypertoniků se může dobrou kontrolou krevního tlaku a lipidů zabránit až 75 % kardiovaskulárních příhod (5). Proto je právě u těchto léčených důležitá jejich dobrá compliance s předepsanou farmakoterapií. Literatura však uvádí, že v praxi je dlouhodobá compliance i perzistence nízká (1,3). U chronické léčby bývá nižší než u léčby akutních stavů (3) a klesá s rostoucím počtem denních dávek, které pacient užívá (4). U terapie statiny se uvádí míra přerušení terapie během prvního roku na úrovni 15 až 60 %, podobně tomu je i u antihypertenziv, kde je vyzvednuto méně než 50 % předepsaných léků (1). Studie z USA, Chapman a spol. (1), uvádí nejdůležitější faktory pro predikci compliance pacienta. Mezi ně patří počet léků užívaných za den, se zvyšujícím se počtem compliance klesá. Dalším faktorem je věk pacienta, kde byla zjištěna nejvyšší compliance u pacientů ve věku 55 až 64 let (1). Většina informací o compliance pochází ze zahraniční literatury, proto nás zajímala situace v České republice.

Compliance (často označovaná i jako adherence) odráží míru, do které pacient jedná ve shodě s předepsaným dávkovacím režimem (dávka, interval) (2,3). Je měřitelná buď přímými, nebo nepřímými metodami (3). Ke sledování compliance v naší práci jsme použili nepřímou retrospektivní metodu založenou na počtu balení vyzvednutých pacientem v lékárně v daném období. Compliance je pak vyjádřena jako procento předepsaných dávek,

kteří má pacient k dispozici z celkového počtu dávek ve sledovaném období (PDC – proportion days covered). Jako zástupce antihypertenziv jsme vybrali blokátor kalciových kanálů amlodipin s jednoduchým dávkováním jedenkrát denně, jako reprezentanta léků snižujících hladinu cholesterolu inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A reductázy atorvastatin, rovněž s dávkováním jedenkrát denně. Důvodem pro volbu byla nejen skutečnost, že obě látky jsou v praxi často předepisované, ale i fakt, že obě substance mohou být podávány buď odděleně ve dvou tabletách, anebo ve fixní kombinaci (přípravek Caduet). Proto byla hodnocena compliance jak u pacientů užívajících jednu nebo druhou látku, tak i u pacientů, kteří užívají obě substance, a to buď ve fixní kombinaci, nebo jako dva léky (tableta amlodipinu a tableta atorvastatinu na den).

Metodika

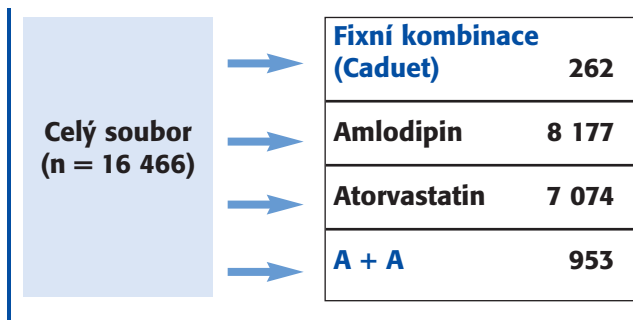
Ke hodnocení compliance byla zvolena retrospektivní analýza dat pacientů užívajících amlodipin a/nebo atorvastatin. V období od ledna 2006 do září 2007 byly sledovány jednotlivé výběry léků v lékárně, zahrnující počet balení, velikost balení a datum výběru. Vzhledem k tomu, že oba léky se užívají obvykle jednou denně, byla jako denní dávka v kalkulaci použita 1 tableta, bez ohledu na obsah účinné látky v tabletě.

U každého pacienta bylo zjištěno první datum výběru v hodnoceném období a od tohoto data byly sledovány jednotlivé výběry až do uplynutí 200 dnů. Mezi jednotlivými výběry pak byla sledována compliance, ze které byla následně spočítána celková compliance za hodnocené období, tj. mezi prvním a posledním výběrem v tomto intervalu.

Pacienti byli rozděleni do skupin podle toho, zda užívali pouze amlodipin, pouze atorva-

Tabulka 1 Základní charakteristika analyzovaných skupin

Skupina	Počet pacientů	Věk (průměr)	Věk (SD)	Muži	Ženy
Fixní kombinace (Caduet)	262	61,56 roku	9,92 roku	53 %	47 %
Amlodipin	8 177	62,05 roku	12,03 roku	49 %	51 %
Atorvastatin	7 074	61,15 roku	10,41 roku	51 %	49 %
A + A	953	63,55 roku	9,64 roku	50 %	50 %
Všichni	16 466	61,74 roku	11,21 roku	50 %	50 %

Obrázek 1 Skupiny a počty zařazených pacientů (A + A = současně amlodipin a atorvastatin)

statin, současně amlodipin i atorvastatin, anebo amlodipin a atorvastatin v jedné kombinované tabletě (**obrázek 1**).

Compliance pro jednotlivé léky (amlodipin nebo atorvastatin) nebo jejich fixní kombinaci v jedné tabletě byla počítána jako počet dnů, kdy měl pacient potřebný lék k dispozici (PDC).

Při stanovení compliance pro současné užívání obou léků (amlodipin a atorvastatin) se nabízí několik možných postupů. Pacient, který užívá oba léky ve dvou tabletách, je označován jako compliantní, pokud užije v jednom dni oba předepsané léky. Pokud není stoprocentně compliantní, může léky vynechávat současně, pak bude compliance pro současné užívání rovna hodnotě nižší compliance z obou léků, a je to zároveň nejvyšší možná hodnota, které můžeme při kalkulaci kombinované compliance dosáhnout. V opačném případě může tento pacient zapomenout užít vždy jen jeden lék, tedy kalkulovaný počet dnů, kdy by užíval správně podle předpisu oba dva léky, by byl nejnižší.

Pro výpočet byla zvolena střední cesta, kdy je výsledná kombinovaná compliance součinem compliance obou užívaných tablet, a tedy předpokládá, že pacient může léky zapomenout užít jak současně (obě tablety), tak (v jiné dny) i jednotlivě (užije jen jednu tabletu).

Za compliantní byli označeni ti léčeni, jejichž compliance byla rovna nebo vyšší než 80 %, tedy pacienti, kteří měli ve sledovaném období k dispozici (vzvedli si v lékárně) 80 % a více dávek z celkového počtu, který měl být užít.

Pro statistické hodnocení byl použit průměr, směrodatná odchylka (SD) a 95% interval spolehlivosti (95% CI). Porovnání

skupin a zjištění rozdílů bylo založeno na t-testu a zobecněném lineárním modelu, výpočet poměru šancí (odds ratio) na logistické regresi.

Výsledky

Celkový počet záznamů v databázi činil 17 037. Z ní bylo zahrnuto do retrospektivního hodnocení 16 466 pacientů. Byli vybráni všichni, které bylo možno zařadit do jedné ze čtyř následujících skupin (**obrázek 1**). Tři skupiny tvořili pacienti, kteří užívali pouze jeden ze sledovaných léků: amlodipin 8 177 pacientů (AMLO), atorvastatin 7 074 pacientů (ATO) a amlodipin/atorvastatin v 1 tabletě 262 pacientů (CAD); čtvrtá byla skupina pacientů užívajících ve sledovaném období denně souběžně dvě tablety, jak atorvastatin, tak amlodipin: 953 pacientů (A + A).

Průměrný věk ve sledovaném souboru byl 61,74 let (SD 11,21) a pohyboval se od 18 do 100 let. Základní charakteristika souboru je uvedena v **tabulce 1**.

V průměru byla nejstarší ta skupina, která užívala zároveň oba léky, jak amlodipin, tak atorvastatin (A + A). Muži a ženy tvořili zhruba polovinu každé skupiny. Mezi skupinami nebyl statisticky významný rozdíl.

V prvních třech skupinách pacientů, kde pacienti užívali jen jednu tabletu/den, byly zjištěny podobné průměrné hodnoty compliance: skupina CAD 84,3 % (SD 20,5), skupina ATO 83,3 % (SD 20,3) a skupina AMLO 85,8 % (SD 19,0).

Při následném porovnání compliance u skupiny CAD se skupinou, kde pacienti užívali obě látky ve dvou tabletách (A + A), dosahovala vypočtená hodnota kombinované compliance 74,8 % (SD 24,4) a byla ve srovnání s fixní kombinací signifikantně nižší ($p < 0,001$). Výsledky jsou uvedeny v **tabulce 2**.

Tabulka 2 Průměrné hodnoty compliance ve skupinách pacientů, které užívali obě substance, a to buď odděleně (A + A), nebo v jedné tabletě (Caduet)

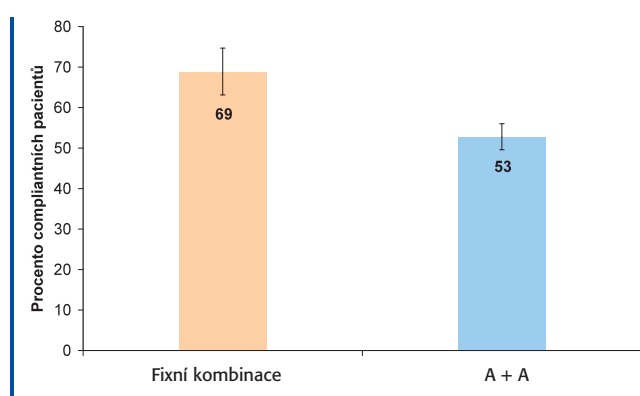
Skupina	Compliance		
	Průměr	SD	95% CI
Fixní kombinace (Caduet)	84,3 %	20,5	81,8–86,8
A + A	74,8 %	24,4	73,3–76,4

původní práce

Pacienti užívající léky v jedné tabletě tak dosahovali vyšší průměrné compliance než pacienti užívající tyto léky ve dvou tabletách, a to o téměř 10 %.

Tento zjištěný rozdíl je sám o sobě významný, ale průměrná hodnota nevypovídá o tom, kolik pacientů dosáhlo skutečně dobré compliance (80 % nebo více), a má tedy vyšší šanci na úspěšné dosažení cílových hodnot TK a hladin lipidů. Při použití 80% compliance jako hranice mezi compliance a non-compliance bylo ve skupině CAD compliantních 69 % pacientů, zatímco ve skupině užívající kombinaci A + A pouze 53 % ($p < 0,001$), tedy přibližně jen polovina pacientů (**obrázek 2**).

Obrázek 2 Procento compliantních pacientů a 95% interval spolehlivosti



Znamená to, že pokud jsou látky podávány v jedné tabletě, bude podíl compliantních pacientů o 16 % vyšší ve srovnání s podáváním ve dvou oddělených tabletách. Na základě zjištěných hodnot byl vypočítán poměr šancí na dobrou compliance (odds ratio) 1,99 (CI 1,5–2,7, $p < 0,001$). Ve skupině CAD tak byla 2x vyšší šance na dosažení dobré compliance v porovnání se skupinou A + A. V tomto výpočtu byl odfiltrován vliv věku, který ale nebyl statisticky významný.

Compliance ve skupině fixní kombinace byla vyšší (lepší) v porovnání se skupinou s kombinovanou terapií amlodipin + atorvastatin (A + A), a to jak z hlediska průměrné compliance, tak z hlediska podílu compliantních pacientů i vyšší šance na dobrou compliance.

Pro analýzu senzitivity byl použit jednoduchý předpoklad, že námi vypočtená compliance pro kombinovanou léčbu (compliance skupiny A + A) se může zvyšovat až na svou horní hranici, která je představována compliance toho z obou léků, která je nižší. To znamená, že pacient užívá oba léky každý den podle předpisu tak dlouho, dokud mu jeden z léků nedojde, a pak až do dalšího výběru v lékárně nemůže být compliantní (**obrázek 3**).

I kdyby byl pro výpočet compliance obou léků ve skupině A + A zvolen tento algoritmus, vedoucí k maximální možné hodnotě compliance (tj. nižší hodnota ze zjištěných compliance amlodipinu a atorvastatinu), zůstává mezi oběma porovnávanými skupinami statisticky významný rozdíl jak v průměrné compliance, tak i v podílu compliantních pacientů ve skupině, stále ve prospěch fixní kombinace.

Diskuse

V zahraniční literatuře jsou uváděny údaje o hodnotách compliance založené na různých způsobech měření. Claxton a spol. (4) hodnotí vliv počtu dávek užívaných za den na výslednou hodnotu compliance. Popisuje její pokles s rostoucím počtem denních dávek. Přestože se jedná o analýzu dat z více studií, je zde hodnota compliance založena na počtu užitých dávek, a tak může být s výsledky naší práce porovnána. U léků užívaných jednou denně byla publikována hodnota 79 ± 17 %, což je porovnatelné s námi zjištěnými hodnotami compliance pro jednu tabletu, které se pohybovaly od 83,3 do 85,8 %. Pro podávání dvakrát denně byla publikována hodnota 69 ± 15 %. Námi zjištěná hodnota compliance u kombinace 2 tablet (A + A) byla 75 %, tedy rovněž nižší o 10 %. Můžeme tedy usuzovat, že nejen počet denních dávek, ale i počet tablet nebo léků užívaných pacientem může mít vliv na celkovou compliance a kombinace dvou léků v jedné tabletě tak může vést k jejímu zvýšení. To je ve shodě s prací o adherenci (3), která uvádí, že pro pacienty s hypertenzí je kromě vyššího začlenění pacienta do léčby důležité zjednodušit instrukce, dávkovací schéma a snížit počet denních dávek. Užívání dvou léků v jedné tabletě by mohlo tomuto požadavku napomoci.

Práce zabývající se přímo problematikou pacientů s hypertenzí a dyslipidemií byla prezentována ve Spojených státech amerických v roce 2006 (5). Jednalo se o porovnání compliance kombinace amlodipinu a atorvastatinu v jedné tabletě s oběma účinnými látkami ve dvou tabletách a též dalšími kombinacemi blokátorů kalciových kanálů a statinů. I v tomto případě jsou naše nalezené výsledky srovnatelné. Publikovaná průměrná compliance pro fixní kombinaci byla 81 % vs námi zjištěných 84 % a pro A + A 72 % vs našich 74,8 %. Zároveň lze porovnat i počty compliantních pacientů, neboť v obou případech byla zvolena hranice dobré compliance 80 %. V USA bylo compliantních 67,7 % pacientů ve skupině fixní kombinace v 1 tabletě a 49,9 % ve skupině A + A, a v naší práci 69 % pacientů ve skupině fixní kombinace a 53 % ve skupině A + A. V obou případech byly tyto rozdíly vyšší než 15 %, sta-

Obrázek 3 Příklad výpočtu maximální celkové compliance pacienta skupiny A + A, který má 50% compliance pro amlodipin a 80% compliance pro atorvastatin

Compliance (%)									
10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Amlodipin									
					Atorvastatin				
Maximální compliance									
Compliantní					Non-compliantní				

tisticky signifikantní. Klinická interpretace tohoto nálezu znamená, že ve skupině fixní kombinace obou látek mělo o 30 % pacientů více šanci dosáhnout lepších terapeutických výsledků.

Výsledky této práce by měly být interpretovány s vědomím svých limitací. Ty vyplývají především z použité metodiky retrospektivního sledování a nepřímé metody měření compliance založené na výběrech léků z lékárny. Předpokládá tak, že pacient, který léky vyzvedává, je v plném rozsahu rovněž užívá. V praxi nebude tato podmínka pravděpodobně stoprocentně splněna, takže reálná compliance, tj. kolik dávek bylo pacientem skutečně užito, bude pravděpodobně ještě nižší. Nedostatkem při využití dat z databáze je i absence dalších demografických údajů o sledované populaci a závažnosti onemocnění, proto nemohly být vztahy mezi těmito charakteristikami a naměřenou compliance hodnoceny. U pacientů byl znám věk a pohlaví a byl pozorován jen velmi mírný trend ke zvyšování compliance s věkem, který ovšem nebyl statisticky signifikantní. Na druhé straně však byly tyto nedostatky vyvažovány výhodami, jako jsou relativně přesné údaje z databáze o počtu, velikosti a času jednotlivých výběrů, a především vysoký počet pacientů v souboru.

Další limitací je i způsob výpočtu kombinované compliance ve skupině užívající obě látky v různých tabletách, tedy u pacientů skupiny A + A. Zvolená metodika odráží skutečnost, že pacient může neužít v jeden den jak oba léky, tak pouze jeden lék. Otázkou zůstává, která z těchto možností je častější. Tuto otázku jsme se pokusili vyřešit dodatečnou analýzou senzitivity, která byla provedena s týmiž daty, ale za předpokladu, že pacient užívá oba léky současně tak dlouho, dokud je to možné, tedy dokud mu jeden z léků nedojde. I tomto případě byl rozdíl stále významný, a to ve prospěch fixní kombinace látek.

Pravděpodobně nejvýznamnější limitací studie je absence zahrnutí ostatní, zejména chronické medikace užívané pacienty. Doplnění těchto údajů by mělo být tématem další analýzy.

Závěrem je třeba zdůraznit, že compliance k chronické léčbě je i v České republice relativně nízká, podobně jako v jiných zemích, a je jedním z faktorů, který přispívá nejen ke zhoršení či nelepšení zdravotního stavu pacienta, ale i ke zvyšování celkových zdravotních nákladů (3). Z tohoto hlediska může být každá metoda vedoucí ke zvýšení compliance považována za přínosnou.

Práce byla podpořena grantem společnosti Pfizer.

Literatura

- 1 Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005;165:1147–52.
- 2 Hughes D, Cowell W, Concz T, et al. Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmaco-economic evaluations. *Value Health* 2007;10:498–509.
- 3 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–97.
- 4 Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimen and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296–310.
- 5 Nichol MB, et al. A single pill combining antihypertensive and statin therapies improves patient adherence compared with multi-drug combinations: results from the Caduet Adherence Research Program and Education (CARPE) – PBM Adherence Study. Poster presented at the American Society of Hypertension 21st Annual Scientific Meeting and Exposition. New York City, May 16–20, 2006.

Inzulin glargin v léčbě diabetu 2. typu

Na 44. kongresu Evropské společnosti pro studium diabetu (EASD) společnost Sanofi Aventis seznámila odbornou veřejnost s výsledky 3 recentních neinterventních studií (THIN UK, ROLE a LIVE-DE), ze kterých vyplývá výraznější vliv inzulinu glargin v porovnání s detemirem či NPH inzulinem na hodnoty glykovaného hemoglobinu, a ukazuje se tak jako nákladově nejefektivnější léčebný přístup. Ve studii THIN dosáhly roční náklady na léčbu glarginem částky 6 536 £ a na léčbu detemirem 6 556 £. Podávání glarginu bylo navíc provázeno dosažením vyššího QALY – 7,71 vs 7,64. Glargin se zde ukázal tedy nejenom jako levnější, ale zároveň i účinnější léčebná alternativa. Analogických výsledků bylo dosaženo i v americké studii ROLE (roční náklady: 16 184 vs 21 104 \$; dvouleté náklady: 30 032 vs 42 208 \$) či v německé studii LIVE-DE, ve které byly porovnávány 6měsíční náklady spojené s léčbou glarginem oproti NPH inzulinu – 658 vs 685 €. Nižší náklady v případě glarginu jsou zdůvodňovány především nižší potřebou aplikace krátkodobě působících inzulinů či nižší spotřebou jehel a testovacích proužků na měření glykemie.

Zdroj: Sanofi Aventis: New real life studies illustrate greater A1C lowering and cost benefit observed with Lantus over detemir and NPH insulin. Media Release: 8 Sep 2008. <http://www.sanofi-aventis.com>.

Nákladová efektivita odvykání kouření v České republice: srovnání vareniclinu s NRT, bupropionem a odvykáním bez farmakoterapie

Jana Skoupá¹, Tomáš Doležal², Petr Hájek³, Pavel Kovář³

¹Pharma Projects s.r.o., Brno; ²Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha; ³Pfizer s.r.o., Praha

Úvod

Kouření představuje nejčastější preventabilní příčinu úmrtí v západních zemích (23,3) (WHO 2007). Navzdory vysokému povědomí o nikotinismu, jeho rizicích a řadě protikuřáckých opatření v západní a střední Evropě zůstává prevalence kouření vysoká (40 % u mužů a 18 % u žen podle WHO 2007).

Srovnatelná prevalence je i mezi dospělou populací v České republice, kde kouří 41 % mužů a 25 % žen. Závažné důsledky kouření cigaret jsou zřejmé. Ročně umírá 49 486 osob na onemocnění, která vznikají v přímé souvislosti s kouřením. Jedná se zejména o pět základních onemocnění: ischemickou chorobu srdeční – ICHS (23 367 případů), nádory plic (5 541), cévní mozkové příhody – CMP (14 587), chronickou obstrukční chorobu bronchopulmonální – CHOPN (5 991) a exacerbaci astmatu. Z nich má ICHS nejvyšší podíl na mortalitě – 47 % (podle ÚZIS).

Kouření a s ním spojená onemocnění představují významnou ekonomickou zátěž zdravotních systémů. V západní Evropě je každoročně vynaloženo 6–15 % zdravotních nákladů na léčbu onemocnění v důsledku kouření (Světová banka 1999), (4,17). V České republice jsou přímé a nepřímé náklady v souvislosti s kouřením odhadovány na úrovni 22 miliard Kč za rok (12).

Byť chce řada kuřáků s kouřením přestat (až 80 % kuřáků v České a Slovenské republice podle Vavříka a spol. 2005), abstinence bez asistence je jen marginálně úspěšná – 3–5 % podle studie (9). Lepší výsledky, potvrzené v klinických studiích, přináší farmakoterapeutické intervence, např. substituce nikotinu (NRT) a bupropion. Farmakoterapie zvyšuje pravděpodobnost úspěchu abstinence 1,4 až 2krát v porovnání s placebem (9,19). Navíc

bylo studiem prokázáno, že NRT i bupropion jsou nákladově efektivní (26,3,7). Vareniclin byl schválen pro odvykání kouření v Evropě a USA v roce 2006. Jedná se o látku s naprosto odlišným mechanismem účinku. Není náhražkou nikotinu, ale vysoce selektivním parciálním agonistou acetylcholin-nikotinových receptorů ($\alpha 4\beta 2$ nAChR), který brání nikotinu ve vazbě na nikotinových receptorech, takže kuřákovi cigarety nechutnají. Současně uvolňuje určité množství dopaminu, čímž podobně jako antidepresiva zmírňuje abstinenci příznaky. Řada již dříve publikovaných prací prokázala jeho vysokou úspěšnost při odvykání kouření. Krátkodobá abstinence (14 týdnů) s vareniclinem (2 mg/den) byla až čtyřnásobná ve srovnání s placebem. Po roce byla trvalá abstinence s vareniclinem více než dvojnásobná oproti placebo a statisticky významně vyšší oproti bupropionu. Americké i evropské studie prokázaly nákladovou efektivitu vareniclinu v porovnání s jinými intervencemi, včetně NRT a podávání bupropionu (7,15,2,8).

Cílem prezentované studie bylo zhodnotit zdravotní a ekonomické přínosy vareniclinu vs NRT, bupropionu a nefarmakologicky podporované abstinence v České republice. Pro analýzu byl použit model BENESCO.

Metodika

Model BENESCO byl vytvořen k simulaci důsledků kuřáctví a zdravotních přínosů jednorázového pokusu o dlouhodobou abstinenci s ohledem na morbiditu, mortalitu a zdravotní náklady. Model BENESCO zahrnuje, na rozdíl od předchozích ekonomických modelů (např. modelu HESCO), celoživotní horizont, analýzu užitečnosti nákladů (CUA) a přechod mezi jednotlivými stadii onemocnění. Model BENESCO umožňuje porovnat účinek terapie

s přirozeným vývojem morbiditu u kuřáků z dlouhodobého (až celoživotního) pohledu. V rámci prezentované studie byl model použit u populace kuřáků s jednorázovým pokusem o abstinenci, léčených buď vareniclinem, NRT, bupropionem nebo bez farmakoterapie. Výstupem byly vzniklé zdravotní náklady, získané roky života (LYG) a získané roky života ve standardní kvalitě (QALY).

Model hodnotí v ročních cyklech kohortu kuřáků, kteří se na začátku simulace jednorázově pokusí o abstinenci (první rok), a sleduje je celoživotně (do doby, než všichni buď zemřou, anebo se dožijí sta let). Věk a pohlaví, stejně jako pro kuřáctví specifická incidence a mortalita pěti základních onemocnění (chronická obstrukční plicní nemoc, karcinom plic, ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda a exacerbace astmatu), byly zahrnuty do modelu. Model BENESCO byl limitován na těchto pět chorob vzhledem k jejich jednoznačnému vztahu ke kouření, zdravotnímu stavu a nákladům.

Model pracuje se třemi věkovými skupinami (18–34; 35–64 a 65 let), podle rozložení populace v České republice. Každé věkové skupině byla přiřazena výchozí prevalence kuřáků podle epidemiologie v České republice. Na konci každého roku se kohorta rozdělí do 3 stavů (kuřáci a krátkodobě či dlouhodobě abstinující). Kuřáci jsou dále rozděleni podle přítomnosti či chybění jedné z pěti komorbidit (**obrázek 1**).

Pravděpodobnost přechodu z jednoho do dalšího stavu nebo setrvání v původním stavu je závislá na roční míře abstinence kouření při každé ze sledovaných intervencí a roční míře relapsů. Pravděpodobnost rozvoje onemocnění (souvisejícího s kouřením) v každém ze stavů (kuřáci, krátkodobě či dlou-

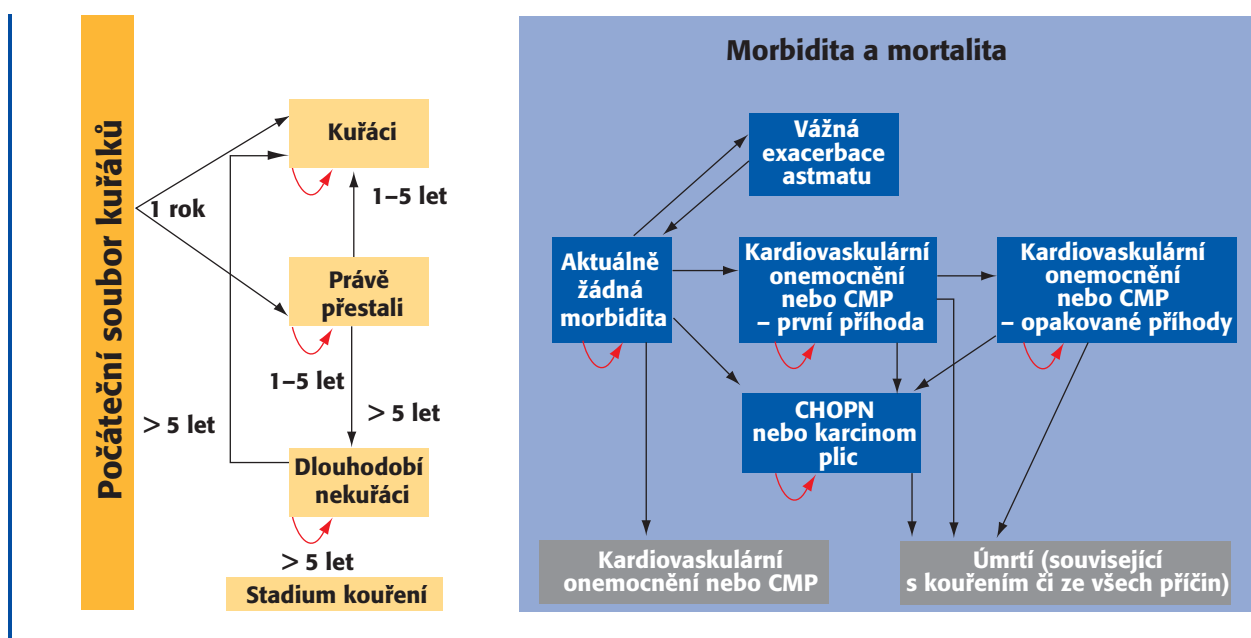
hodobě nekuřící) je odvozena od publikovaného relativního rizika pro každý z těchto stavů (21). V rámci modelu byla uvažována specifická rizika pro věk a pohlaví. V rámci Markovova modelu se nemůže současně vyskytovat více než jedno onemocnění. Je možné uvažovat jen přechod z akutního do chronického stavu. Pokud tato situace nastane, je akutní stav ignorován a dále uvažován jen chronický stav až do smrti.

Vstupy do modelu

V analýze byla použita epidemiologická data (včetně incidence a prevalence komorbidit souvisejících s kouřením), utility (kalkulované z údajů National Institute of Health Information and Statistics – NHIS, 1991, podle věku, pohlaví a kuřáctví) a roční zdravotní náklady pro každou komorbiditu specifické pro Českou republiku (ze zdrojů ÚZIS, publikací a/nebo expertních panelů – **tabulka 1**). Hodnoty utility byly použity specificky pro dané onemocnění, relativní riziko onemocnění pro kuřáky a nekuřáky bylo získáno z rozsáhlé kohortové studie (21) (**tabulka 2**). Základní analýza (base-case) předpokládala, že 25 % české populace kuřáků se pokusí v prvním roce o abstinenci buď bez farmakologické intervence, anebo s podporou vareniclinu, NRT nebo bupropionu.

Účinnost (definovaná jako kontinuální abstinence v roce 1) pro vareniclin (22,4 %), bupropion (15,4 %), NRT (15,4 %), placebo (9,3 %) a pro stav bez farmakoterapie (5 %) byla odvozena ze srovnávacích randomizovaných klinických studií (10,19,26). Roční míra relapsů v prvních pěti letech činila 6 %, mezi 6. a 10. rokem 2 % a 1 % ročně od 11. roku (25,14).

Obrázek 1 BENESCO model



původní práce

Roční zdravotní náklady pro každou komorbiditu byly spočteny jako průměr v roce stanovení diagnózy a v následných letech (**tabulka 1**). Vzhledem k tomu, že farmakoterapie k odvykání kouření není v České republice hrazena z veřejných prostředků, byly jako náklady na intervenci započteny pouze ná-

klady na návštěvu lékaře (z důvodu preskripce), a to 126 Kč pro vareniclin a bupropion a 1,36 Kč pro NRT. Model vychází z perspektivy plátce. Všechny náklady byly udány v cenách roku 2007, náklady a přínosy diskontovány 3 % ročně. Nepřímé náklady model neuvažuje.

Tabulka 1 Prevalence kouření, prevalence, incidence a mortalita onemocnění v souvislosti s kouřením, průměrné roční zdravotní náklady na pacienta s daným onemocněním v České republice

Věk Populace	Muži			Ženy			Roční zdravotní náklady
	18–34 let	35–64 let	≥ 65 let	18–34 let	35–64 let	≥ 65 let	
Počet obyvatel	1 372 040	2 076 938	563 694	131 361	2 119 442	881 525	
Utility *	0,93	0,88	0,8	0,91	0,85	0,77	
Prevalence kouření	50,8 %	39,8 %	18,8 %	33,4 %	26,3 %	9,1 %	
CHOPN							19 704 Kč
Prevalence	3 073	168 910	292 017	3 019	90 748	242 233	
Incidence	52	2 858	4 941	51	1 533	4 093	
Mortalita	29	731	2 447	14	317	2 453	
Rakovina plic							171 266 Kč**
Prevalence	28	2 871	3 341	17	1 028	1 145	171 266 Kč†
Incidence	12	2 099	2 576	3	630	931	
Mortalita	2	1 766	2 402	1	510	860	
ICHS							42 742 Kč**
Prevalence	3 789	113 569	293 800	3 414	62 329	373 100	6 687 Kč†
Roční incidence							
Všechny případy	557	16 684	43 161	509	9 294	55 632	
Jen první příhoda	509	12 680	25 897	500	5 576	26 704	
Mortalita							
Všechna úmrtí	19	2 731	8 580	4	716	11 317	
Jen první příhoda	19	1 065	4 934	4	208	6 790	
CMP							54 605 Kč**
Prevalence	1 354	37 923	96 163	1 446	20 238	122 876	11 682 Kč†
Roční incidence							
Všechny případy	313	9 382	24 271	282	5 149	30 822	
Jen první příhoda	304	7 975	6 068	274	4 377	8 630	
Mortalita							
Všechna úmrtí	19	820	4 968	13	437	8 330	
Jen první příhoda	19	221	994	13	83	1 833	
Astma							
Prevalence	66 017	104 800	29 182	89 719	163 101	47 270	5 351 Kč
Roční incidence exacerbací	758	1 573	583	1 400	3 226	1 400	

*Utility (odvozeny NHIS 1991): 1 = perfektní zdraví, 0 = smrt

**Roční průměrné náklady v prvním roce

† Roční průměrné náklady v následujících letech

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICHS – ischemická choroba srdeční, CMP – cévní mozková příhoda

Tabulka 2 Relativní riziko (RR) pro vznik onemocnění v souvislosti s kouřením

CHOPN		RR (kuřáci)	RR (krátkodobí abstinenti)	RR (bývalí kuřáci)
Muži	věk 18–34	1,0	1,0	1,0
Muži	věk 35–64	10,8	7,8	1,0
Muži	věk ≥ 65	10,8	7,8	1,0
Ženy	věk 18–34	1,0	1,0	1,0
Ženy	věk 35–64	12,3	8,9	1,0
Ženy	věk ≥ 65	12,3	8,9	1,0
Rakovina plic				
		RR (kuřáci)	RR (krátkodobí abstinenti)	RR (bývalí kuřáci)
Muži	věk 18–34	1,0	1,0	1,0
Muži	věk 35–64	21,3	8,3	1,0
Muži	věk ≥ 65	21,3	8,3	1,0
Ženy	věk 18–34	1,0	1,0	1,0
Ženy	věk 35–64	12,5	4,8	1,0
Ženy	věk ≥ 65	12,5	4,8	1,0
ICHS				
		RR (kuřáci)	RR (krátkodobí abstinenti)	RR (bývalí kuřáci)
Muži	věk 18–34	1,0	1,0	1,0
Muži	věk 35–64	2,6	1,6	1,0
Muži	věk ≥ 65	1,5	1,2	1,0
Ženy	věk 18–34	1,0	1,0	1,0
Ženy	věk 35–64	3,2	1,4	1,0
Ženy	věk ≥ 65	1,7	1,4	1,0
CMP				
		RR (kuřáci)	RR (krátkodobí abstinenti)	RR (bývalí kuřáci)
Muži	věk 18–34	1,0	1,0	1,0
Muži	věk 35–64	2,4	1,0	1,0
Muži	věk ≥ 65	1,5	1,0	1,0
Ženy	věk 18–34	1,0	1,0	1,0
Ženy	věk 35–64	3,8	1,5	1,0
Ženy	věk ≥ 65	1,6	1,2	1,0

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
ICHS – ischemická choroba srdeční
CMP – cévní mozková příhoda

Tabulka 3 Kumulativní 20letá a celoživotní incidence u bývalých kuřáků, morbidita a mortalita ve vztahu ke kouření u české populace kuřáků, kteří se jednorázově pokusili o abstinenci. Porovnání vareniclinu a dalších intervencí

	Incidence 20 let	Celoživotní horizont
Vareniclin vs situace bez farmakologické podpory		
Další abstinenti	49 915	0
CHOPN	-3 239	-7 567
Rakovina plic	-1 460	-2 780
ICHS	-3 233	-2 996
CMP	-2 205	-2 645
Exacerbace astmatu	-19	209
CELKEM	-10 156	-15 779
Úmrtí v souvislosti s kouřením	-2 477	-5 254
Vareniclin vs bupropion		
Další abstinenti	20 081	0
CHOPN	-1 303	-3 044
Rakovina plic	-587	-1 118
ICHS	-1 300	-1 205
CMP	-887	-1 064
Exacerbace astmatu	-7	84
CELKEM	-4 084	-6 347
Úmrtí v souvislosti s kouřením	-997	-2 114
Vareniclin vs NRT		
Další abstinenti	20 196	0
CHOPN	-1 310	-3 062
Rakovina plic	-591	-1 125
ICHS	-1 308	-1 212
CMP	-892	-1 070
Exacerbace astmatu	-8	84
CELKEM	-4 109	-6 385
Úmrtí v souvislosti s kouřením	-1 002	-2 126

CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
ICHS – ischemická choroba srdeční
CMP – cévní mozková příhoda
NRT – náhradní nikotinová terapie

Analýza senzitivity

Pro vareniclin a NRT, bupropion anebo odvykání bez farmakoterapie byla provedena probabilistická analýza senzitivity k otestování robustnosti výsledků simulace. Změnou klíčových parametrů (účinnost léčby, náklady a parametry kvality života) na výstupy léčby byla hodnocena míra nejistoty ve vztahu k modelu. Klíčové parametry byly měněny podle své statistické distribuce při zafixování zbylých parametrů modelu. Výsledky probabilistické analýzy senzitivity jsou založeny na 1 000 simulacích.

Výsledky

Iniciální kohorta sestávala z 676 472 kuřáků s motivací k abstinenci. Jednalo se o 25 % všech kuřáků (2,7 mil. současných kuřáků) v České republice.

Tabulka 4 Ušetřené náklady na zdravotní péči, získané roky života a QALY, inkrementální náklady na rok získaného života a QALY pro vareniclin vs jiné intervence v české populaci

	Rok modelování				Celoživotně
	2	5	10	20	
Náklady na léčbu*					
Vareniclin	4 776,3	10 827,0	19 359,7	33 668,5	54 054,3
Bez farmakoterapie	4 714,1	10 860,7	19 662,1	34 631,4	56 009,4
Bupropion	4 785,3	10 874,6	19 515,4	34 089,9	54 874,9
NRT	4 701,7	10 791,2	19 432,6	34 008,7	54 795,9
<i>Vareniclin vs bez farmakoterapie</i>	62,2	-33,7	-302,4	-962,9	-1 955,2
<i>Vareniclin vs bupropion</i>	-9,0	-47,6	-155,7	-421,4	-820,6
<i>Vareniclin vs NRT</i>	74,6	35,8	-72,9	-340,1	-741,6
Roky získaného života (LYG)					
Vareniclin†	1 273,2	2 983,1	5 330,2	8 513,3	11 692,7
Bez farmakoterapie†	1 273,2	2 982,7	5 327,4	8 501,1	11 658,8
Bupropion†	1 273,2	2 982,9	5 329,1	8 508,4	11 679,1
NRT†	1 273,2	2 982,9	5 329,1	8 508,4	11 679,0
<i>Vareniclin vs bez farmakoterapie</i>	24	436	2 720	12 243	33 967
<i>Vareniclin vs bupropion</i>	10	175	1 094	4 925	13 665
<i>Vareniclin vs NRT</i>	10	176	1 101	4 953	13 743
QALY					
Vareniclin†	1 105,4	2 590,2	4 626,0	7 360,6	10 019,6
Bez farmakoterapie†	1 105,4	2 589,3	4 621,6	7 342,4	9 971,1
Bupropion†	1 105,4	2 589,9	4 624,3	7 353,3	10 000,1
NRT†	1 105,4	2 589,9	4 624,2	7 353,2	10 000,0
<i>Vareniclin vs bez farmakoterapie</i>	83	882	4 491	18 186	48 493
<i>Vareniclin vs bupropion</i>	33	355	1 807	7 316	19 508
<i>Vareniclin vs NRT</i>	34	357	1 817	7 358	19 620
Čisté náklady na každého dalšího abstinujícího					
<i>Vareniclin vs bez farmakoterapie</i>	563	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving
<i>Vareniclin vs bupropion</i>	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving
<i>Vareniclin vs NRT</i>	1 670	967	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving
ICER (Kč/LYG)					
<i>Vareniclin vs bez farmakoterapie</i>	2 619 792	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving
<i>Vareniclin vs bupropion</i>	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving
<i>Vareniclin vs NRT</i>	7 769 235	203 057	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving
ICER (Kč/QALY)					
<i>Vareniclin vs bez farmakoterapie</i>	748 966	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving
<i>Vareniclin vs bupropion</i>	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving
<i>Vareniclin vs NRT</i>	2 221 129	100 458	Cost-saving	Cost-saving	Cost-saving
* v mil. Kč	† v tisících				
ICER – inkrementální poměr nákladů a účinku; QALY – quality adjusted life-years					
LYG – life-years gained					

Vareniclin vs odvykání bez farmakologické podpory

Při porovnání kumulativní incidence nekuřáků zůstávala ve vareniclinové skupině více dlouhodobě abstinujících po dobu 20 let simulace (o 49 915 abstinujících navíc) (**tabulka 3**). Celoživotní kumulativní incidence morbiditu vztážená ke kouření byla nižší ve vareniclinové kohortě (snížení morbiditu o 15 779) (**tabulka 3**). Nejvíce se redukce týkala chronické obstrukční choroby plic (48 %), dále ischemické choroby srdeční (19 %), nádorů plic (17,6 %) a cévní mozkové příhody (16,8 %). Ve skupině léčené vareniclinem lze v průběhu života snížit mortalitu (vs bez farmakoterapie) – redukce o 5 254 úmrtí (**tabulka 3**). V **tabulce 4** jsou uvedeny kumulativní výsledky nákladů získaných let života a získaných QALY od druhého roku modelování. Při porovnání s odvykáním bez podpory byly náklady na léčbu a náklady na dalšího abstinujícího pro vareniclin nižší od 5. roku simulace. V celoživotním horizontu byly náklady při použití vareniclinu o 3,5 % nižší. Počet dalších LYG a získaných QALY byl vyšší ve vareniclinové kohortě (33 967 vs 48 493) (**tabulka 4**). Inkrementální náklady na další získané QALY nebo LYG ukazují, že vareniclin představuje alternativu šetřící náklady v porovnání s odvykáním bez farmakoterapie, a to od 5. roku dále (**tabulka 4**).

Vareniclin vs bupropion

Ve vareniclinové kohortě bylo o 20 081 více dalších abstinujících po dvaceti letech v porovnání s bupropionem, totéž platilo pro výskyt komorbidit a mortalitu (**tabulka 3**). Vareniclin zabránil výskytu 6 347 morbidit a zachránil 2 114 životů v celoživotním horizontu při porovnání s bupropionem (**tabulka 3**). Nejvíce zabráněných komorbidit se týkala chronické bronchiální obstrukce.

Náklady při vareniclinu klesaly každý rok modelování při porovnání s bupropionem. Celkové celoživotní náklady byly o 1,5 % nižší. Čisté náklady na každého dalšího abstinujícího

byly dominantní pro vareniclin vs bupropion od druhého roku a dominance přetrvávala celoživotně. LYG a získané QALY byly porovnatelné, mírně vyšší pro vareniclin, ve všech hodnocených časových obdobích modelu (**tabulka 4**). Celoživotně představovala léčba vareniclinem zisk 13 665 roků života a 19 508 QALY v porovnání s bupropionem. Kalkulace inkrementálních nákladů, získaných roků života a získaných QALY prokazují, že vareniclin (vs bupropion) představuje náklady šetřící alternativu od 2. roku modelování.

Vareniclin vs NRT

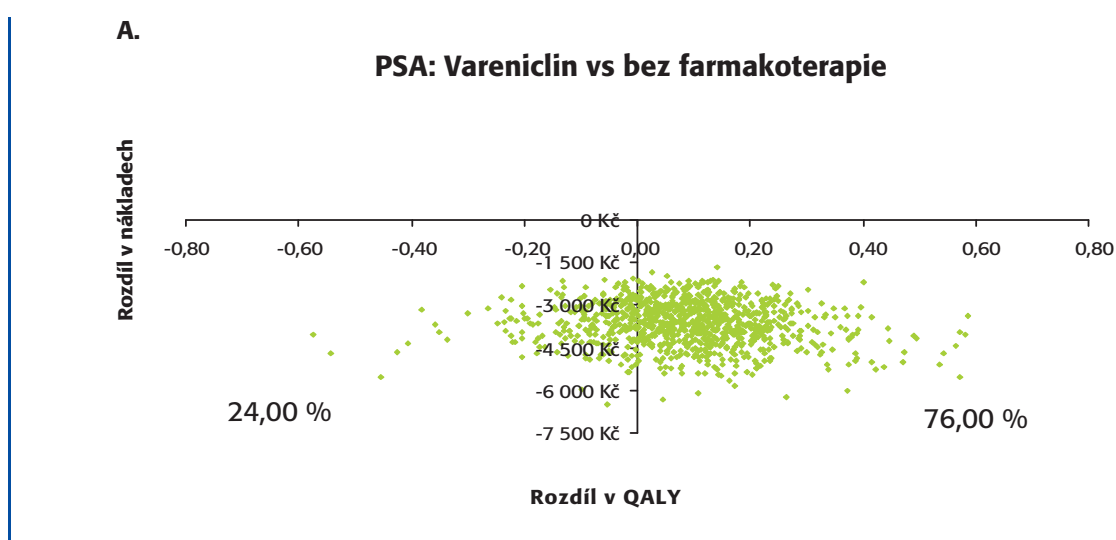
Na základě výsledků modelu BENESCO je zřejmé, že ve dvacetiletém horizontu vareniclin vede k vyššímu počtu abstinujících (o 20 196) v porovnání s NRT (**tabulka 3**). Celoživotně v této variantě zabránil vareniclin 6 385 případům komorbidit (zejména CHOPN) a 2 126 úmrtím (**tabulka 3**).

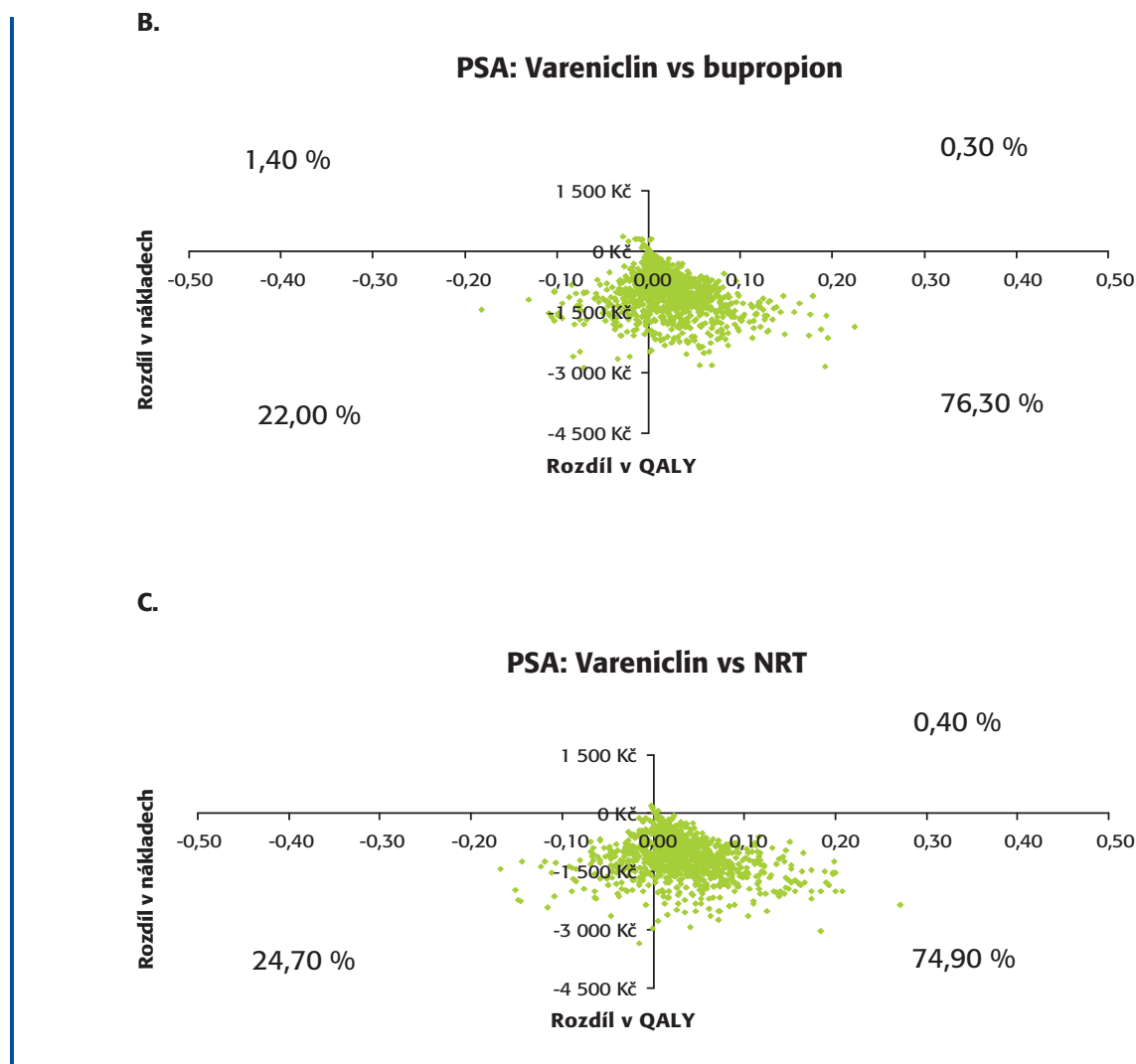
Náklady byly ve vareniclinové kohortě modelu nižší od 10. roku, kumulativní celoživotní náklady o 1,4 % v porovnání s NRT. Čisté náklady na každého dalšího abstinujícího byly pro vareniclin vs NRT nižší od 10. roku. Podpora odvykání kouření vareniclinem představovala v každém čase simulace vyšší zisk let života a QALY oproti NRT; po celou dobu modelu zisk 13 743 let života a 19 620 QALY. Vareniclin šetřil náklady v době 10 let a dále od zahájení modelování (**tabulka 4**).

Probabilistická analýza senzitivity

Výsledky probabilistické analýzy senzitivity, vycházející z 1 000 simulací pro vareniclin a každou alternativu (bez podpory, bupropion a NRT), jsou znázorněny na obrázku 2. Výsledek většiny simulací se nachází pro všechny varianty v pravém dolním kvadrantu (76 % pro vareniclin vs abstinenci bez farmakoterapie a bupropion, 75 % vs NRT). Znamená to, že vareniclin má oproti komparátorům vyšší účinnost a spotřebovává méně nákladů.

Obrázek 2 Probabilistické analýzy senzitivity pro vareniclin vs odvykání bez farmakoterapie – A



Obrázek 2 Probabilistické analýzy senzitivity pro vareniclin vs odvykání bupropion – B; NRT – C.

Diskuse

Cílem této studie bylo zhodnotit dlouhodobou nákladovou efektivitu vareniclinu v porovnání s odvykáním bez farmakoterapeutické podpory, s bupropionem a NRT v České republice. Ve 20letém horizontu vedl vareniclin k vyššímu podílu abstinujících kuřáků, k redukci komorbidit souvisejících s kouřením a snížil mortalitu kuřáků v porovnání s dalšími intervencemi. Do doby dožití kohorty vareniclin představoval zisk 14 000 až 34 000 let života a 20 000 a 48 000 QALY; nejvýznamnější zisk byl zaznamenán v porovnání s pokusem o abstinenci bez farmakoterapie. Vyšší účinnost intervence a nižší náklady na léčbu onemocnění souvisejících s kouřením znamenají úsporu prostředků v celoživotním horizontu kohorty. Navíc byl vareniclin dominantní oproti bupropionu a přístupu bez farmakoterapie i z krátkodobého hlediska, po 2, resp. 5 letech. Probabilistická analýza senzitivity potvrdila robustnost výsledků modelu BENESCO pro Českou republiku.

Naše zjištění jsou porovnatelná s výsledky dalších evropských a amerických studií využívajících model BENESCO

a identické komparátory (15,2,7,8). Stejně jako BENESCO prokázala i řada jiných ekonomických modelů (24,20, 11,6,1), že čím vyšší je efektivita léčby, tím je lepší výsledek nákladové efektivity. Vareniclin vykazuje v rámci modelovaných přístupů největší účinnost i nejlepší výsledek při analýze nákladové efektivity.

Navzdory rostoucí snaze o omezení kouření v Evropě a protikuřáckým programům v České republice (Hrubá a Slezák 2004; Hrubá a spol. 2007), nejsou dosud žádné intervence pro odvykání kouření v České republice hrazeny.

Model BENESCO má řadu metodologických limitací. Tak jako i v jiných modelech bylo potřeba určitých zjednodušení: 1. jednotlivec se jednorázově rozhodne pro abstinenci při vstupu do modelu (následné pokusy nejsou uvažovány); 2. extrapolace jednoletého podílu abstinence celoživotně (při zohlednění míry relapsů); 3. pacient mohl být pouze v jednom stavu zdraví v daném čase. Model BENESCO tedy představuje určitou simplifikaci v porovnání s realitou. Další limitaci předsta-

vuje zahrnutí pouze komorbidit s jasně prokázanou závislostí na kouření cigaret a vynechání důsledků pasivního kouření. Dlouhodobě lze předpokládat, že abstinující kuřáci se dožívají vyššího věku. Tím obecně roste jejich potřeba zdravotní péče vzhledem k výskytu onemocnění podmíněných věkem. Byť tyto náklady nebyly do modelu BENESCO zahrnuty, je studiemí prokázáno, že nákladová efektivita protikuřáckých intervencí je zachována i při započtení těchto, kouřením podmíněných onemocnění. Limitace nezohledněné v modelu však zmenší nalezené přínosy.

Závěr

Vareniclin představuje v porovnání s bupropionem, NRT nebo s farmakologicky nepodporovaným odvykáním kouření nákladově efektivní přístup. Výsledky této ekonomické studie dokazují, že vareniclin by měl být první volbou při odvykání kouření i v České republice. S ohledem na nezanedbatelnou ekonomickou a sociální zátěž a vysokou prevalenci kouření v České republice by poskytovatelé zdravotní péče měli zvážit větší pozornost věnovanou farmakologicky podporovaným léčebným strategiím.

Práce byla podpořena grantem společnosti Pfizer.

Literatura

- Bolin K, Lindgren B, Willers S. The cost utility of bupropion in smoking cessation health programs: simulation model results for Sweden. *Chest* 2006;129:651–60.
- Bolin K, Mork AC, Willers S, et al. Varenicline as compared to bupropion in smoking-cessation therapy-Cost-utility results for Sweden 2003. *Respir Med* 2008;102:699–710.
- Cornuz J, Pinget C, Gilbert A, et al. Cost-effectiveness analysis of the first-line therapies for nicotine dependence. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:201–6.
- Godfrey C, Fowler G. Pharmacoeconomic considerations in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002;62 Suppl 2:63–70.
- Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47–55.
- Hall SM, Lightwood JM, Humfleet GL, et al. Cost-effectiveness of bupropion, nortriptyline, and psychological intervention in smoking cessation. *J Behav Health Serv Res* 2005;32:381–92.
- Hoogendoorn M, Welsing P, Rutten-van Molken MP. Cost-effectiveness of varenicline compared with bupropion, NRT, and nortriptyline for smoking cessation in the Netherlands. *Curr Med Res Opin* 2008;24:51–61.
- Howard P, Knight C, Boler A, et al. Cost-Utility Analysis of Varenicline versus Existing Smoking Cessation Strategies using the BENESCO Simulation Model: Application to a Population of US Adult Smokers. *Pharmacoeconomics* 2008;26:497–511.
- Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction* 2004;99:29–38.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
- Javitz HS, Swan GE, Zbikowski SM, et al. Cost-effectiveness of different combinations of bupropion SR dose and behavioral treatment for smoking cessation: a societal perspective. *Am J Manag Care* 2004;10:217–26.
- Jha P, Chaloupka FJ. The economics of global tobacco control. *BMJ* 2000;321:358–61.
- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56–63.
- Krall E, Garvey A, Garcia R. Smoking relapse after 2 years of abstinence: findings from the VA normative aging study. *Nicotine Tob Res* 2002;4:95–100.
- O'Regan CP, Baker C, and Marchant N. The cost-effectiveness of the novel prescription therapy varenicline in Scotland. *13th Annual Meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. Austin, Texas 2006.
- Orme ME, Hogue SL, Kennedy LM, et al. Development of the health and economic consequences of smoking interactive model. *Tob Control* 2001;10:55–61.
- Parrott S, Godfrey C. Economics of smoking cessation. *BMJ* 2004;328:947–9.
- Pfizer. Update of meta-analysis using Pfizer trial data: three way comparison varenicline vs bupropion vs placebo. Data on file.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000146.
- Stapleton JA, Lowin A, Russell MA. Prescription of transdermal nicotine patches for smoking cessation in general practice: evaluation of cost-effectiveness. *Lancet* 1999;354:210–5.
- Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA* 2000;284:706–12.
- Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007;29:390–417.
- Vollset SE, Tverdal A, Gjessing HK. Smoking and deaths between 40 and 70 years of age in women and men. *Ann Intern Med* 2006;144:381–9.
- Wasley MA, McNagny SE, Phillips VL, et al. The cost-effectiveness of the nicotine transdermal patch for smoking cessation. *Prev Med* 1997;26:264–70.
- Wetter D, Cofta-Gunn L, Fouladi R, et al. Late relapse/sustained abstinence among former smokers: a longitudinal study. *Prev Med* 2004;39:1156–63.
- Woolacott NF, Jones L, Forbes CA, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:1–245.

Náklady na karcinom prsu – literární přehled

Ester Suchánková, Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Úvod

Karcinom prsu je nejčastější nádorové onemocnění u žen. Každoročně postihuje více než 1 000 000 žen na celém světě a tvoří 23 % všech nově diagnostikovaných onkologických případů. Je také nejčastější příčinou úmrtí žen v důsledku nádorového onemocnění. V roce 2007 zemřelo na karcinom prsu 465 000 žen na celém světě (1).

Celoživotní riziko výskytu karcinomu prsu u žen je přibližně 13 % v USA (2) a Americká onkologická společnost (ACS) odhadovala, že se v ženské populaci v roce 2007 vyskytne 178 480 nových případů invazivního karcinomu prsu a 62 030 případů karcinomu *in situ* a že na karcinom prsu zemře přibližně 40 460 žen (3).

Klíčový faktor, který hraje úlohu ve výši celkových nákladů, je incidence karcinomu (3). Incidence má celosvětově vzestupný trend a je úměrná stoupajícímu věku (2). Tato malignita představuje obrovskou finanční zátěž pro ekonomiku vyspělých zemí. Například v USA výdaje na karcinom prsu dosáhly v roce 1990 částky 6,6 miliard USD (4) a tvořily 15–20 % z celkových nákladů na nádorové onemocnění, 1 % celkového zdravotního rozpočtu a 0,15 % hrubého domácího produktu (5). Vzhledem ke stárnutí populace bude toto nádorové onemocnění v budoucnosti způsobovat ve vyspělých zemích ekonomický problém (6).

Péče o nemocné s karcinomem prsu má velký dopad na rozpočet, proto je prioritou veřejného zdravotnictví podporovat efektivní preventivní programy, které by mohly být z dlouhodobého hlediska „cost-saving“ tím, že by redukovaly výskyt karcinomu, nebo terapeutické intervence, které by zvyšovaly šanci pacientek na přežití a tím snižovaly nepřímé náklady plynoucí z morbidit a mortality (7,8). „Costing“ karcinomu prsu slouží k porozumění rozsahu finančních a produktivních zdrojů, které musejí být mobilizovány efektivně na péči o onkologické pacienty (7), a ke zhodnocení návratnosti investic vynalo-

žených na výzkum ve smyslu sociálních přínosů (9).

Užitečným nástrojem při rozhodování mohou být studie nákladovosti onemocnění (cost-of-illness), počítající náklady relevantní jednotlivým stadiím nemoci. Ty poskytují základní informace pro provedení farmakoekonomických analýz nákladové efektivity preventivních programů (5).

Studie zabývající se touto tematikou jsou však značně heterogenní, liší se použitou metodikou, perspektivou a zahrnutím nepřímých nákladů. Výsledky jednotlivých studií nelze jednoduše zevšeobecnit a využít přímo v prostředí odlišných zdravotnických systémů (5).

Cílem tohoto článku je poskytnout čtenářům ucelený přehled publikovaných studií, které by měly vytvořit určitou představu o faktorech určujících výši nákladů na karcinom prsu, a o limitech jednotlivých metodik „cost-of-illness“ studií. Pro vyhledání anglicky psaných článků publikovaných v letech 1990–2007 byly použity databáze Medline, Cochrane Library a EBSCO. Do vyhledávače byla vložena klíčová slova *breast, cancer, cost*.

Karcinom prsu

Prognóza pacientek s karcinomem prsu závisí na stadiu nemoci, velikosti nádoru a věku v době stanovení diagnózy (5,10–12). U časně detekovaných nádorů dosáhne pětiletého relativního přežití 98 % pacientek s lokalizovaným karcinomem, 84 % s regionálním rozsevem a 27 % pacientek s metastázami (12).

Stadium nemoci v době diagnózy neovlivňuje pouze klinické výstupy, ale i náklady na terapii (13). Terapie pozdních stadií karcinomu prsu je nákladnější než u časněho karcinomu prsu (14). Výše finančních nákladů je přímo úměrná pokročilému stadiu nemoci, především z důvodu vyšších nákladů na hospitalizaci pacientek diagnostikovaných s po-

kročilým karcinomem prsu ve srovnání s časně diagnostikovanou malignitou (15,16). Včasnou diagnózou pacientky lze významně zlepšit prognózu, prodloužit dobu přežití a tím snížit náklady (2,17,18).

Doba od stanovení diagnózy do smrti je rozdělena do tří odlišných fází, které reflektují přirozený vývoj nemoci, a terapeutické přístupy zpravidla odpovídají jistým zákonitostem. Distribuce celkových nákladů na jednotlivé terapeutické fáze připomíná křivku U (19). Náklady na terapeutické fáze jsou nejvyšší v iniciálním stadiu léčby a při terminální péči. Tento jev je pozorován, i když jsou pacientky rozděleny do skupin podle délky přežití napříč všemi věkovými skupinami a stadii (20). V kontinuální fázi jsou náklady na péči nižší (19).

Dalším faktorem hrajícím roli v nákladovosti je typ léčby (21,22). Terapie karcinomu prsu je představována chirurgií, chemoterapií a radioterapií. Výběr léčby závisí na různých faktorech: stadiu nemoci, přítomnosti estrogenových a progesteronových receptorů, histologickém grade karcinomu, věku pacientky. Stav receptorů nelze vždy odhalit z databáze, a proto se náklady na terapeutické algoritmy stanovují podle věku v čase diagnózy pro dvě skupiny pacientek – mladších a starších 50 let (23). Chirurgická léčba je terapií volby u stadia I a II a výběr částečné nebo celkové mastektomie závisí na věku a stadiu onemocnění. Celková mastektomie je spojena s delší dobou hospitalizace než částečná mastektomie a generuje větší náklady. Typ a intenzita adjuvantní terapie má vliv na celkové náklady v prvním roce po stanovení diagnózy. Z hlediska nákladů je v iniciální fázi nemoci nejméně nákladná mastektomie ve srovnání s prs zachovnou operací, což je dáno menší potřebou následných mnohočetných chirurgických výkonů a adjuvantní terapie (22).

Metastazující karcinom je inkurabilní a péče spočívá v paliaci. „Costing“ je důležitý základ pro hodnocení nákladové efektivity terapeutických intervencí, jako je adjuvantní terapie a screening, jejichž přínos vyplývá ze snížení mortality na karcinom prsu (24).

Náklady na pacientky ve stadiu metastazujícího onemocnění se liší také podle místa metastázy a věku. V jedné kanadské studii byly průměrné náklady na léčbu pacientek s metastazujícím viscerálním karcinomem prsu 5 545 CAD, v případě kostních metastáz 3 801 CAD a v případě metastáz měkkých tkání 4 172 CAD (25).

Z jedné britské studie vyplývá, že největší skupinou nákladů v terapeutické fázi jsou kromě terapie laboratorní vyšetření, scan a ambulantní vyšetření sledující progresi nemoci. Ve fázi podpůrné péče je důraz kladen spíše na úlevu od symptomů, převážně od bolesti, a největší množství nákladů je spotřebováno na hospitalizaci, péči poskytovanou v hospicích a ambulantní péči. Pro srovnání – tyto náklady na péči poskytovanou ve zdravotnických zařízeních tvoří 23,4 % průměrných měsíčních nákladů v terapeutické fázi a 61 % v podpůrné fázi terapie. V terminální fázi již tyto náklady činí více než 96 % nákladů (26).

Jedna kanadská studie zjistila, že jednotlivé náklady jsou rozdílně distribuovány ve třech věkových kategoriích: 40–49, 50–69 a 70–79 let. Náklady na hospitalizaci tvořily přibližně polovinu celkových nákladů ve všech věkových kategoriích, nejvyšší sumy však bylo dosaženo ve věkové skupině 70–79 let (58,5 %) stejně jako v případě nákladů na domácí péči (19,4 %). Náklady na radioterapii a hormonální léčbu nebo chemoterapii se lišily a byly nejnižší u pacientek ve věku 70–79 let. To lze vysvětlit tím, že u karcinomu prsu ve stadiu metastáz byla v mladších věkových skupinách častěji používána chemoterapie, zatímco u starších pacientek byla dávána přednost levnější hormonální terapii. Náklady na paliativní systémovou léčbu jsou nejvyšší v nižších věkových kategoriích. Pacientky ve vyšší věkové kohortě jsou více léčeny ambulantně nebo jsou umístěny v domácí péči (21). Celkové náklady na metastazující karcinom prsu se liší mezi jednotlivými pacientkami a korelují s délkou přežití (21). Náklady na metastazující karcinom prsu představují významnou ekonomickou zátěž, která bude narůstat se zvyšující se dostupností nových poměrně nákladných terapeutických intervencí, zvláště v mladších věkových skupinách (27).

Všechny terapeutické přístupy ovlivňují kvalitu života pacientek především spektrem nežádoucích účinků. Náklady na léčbu nežádoucích účinků chemoterapeutických režimů jsou nezanedbatelné, a také výskyt nežádoucích účinků je vyšší, než vyplývá z údajů klinických studií (28). Italská studie sledovala četnost výskytu nežádoucích účinků chemoterapie u nově diagnostikovaných případů karcinomu prsu v kohortě žen mladších 69 let v době od 1. 1. 1999 do 31. 12. 2002. Hospitalizace v důsledku závažných nežádoucích účinků chemoterapie a skóre komorbidit byly identifikovány z registru nemocničního zařízení. Průměrné náklady na hospitalizaci na jednu pacientku s minimálně jedním závažným případem nežádoucího účinku chemoterapie byly 12 000 EUR ve srovnání s nemocnými bez nežádoucích účinků (29). Inkrementální výdaje na závažné nežádoucí účinky chemoterapie činily v USA 1 271 USD na jednu pacientku léčenou chemoterapií za rok ve srovnání s pacientkami neléčenými chemoterapií (30).

Snížená kvalita života je způsobena také zhoršeným psychologickým stavem pacientek. Mnohé z nich trpí úzkostí, osamělostí, depresí, vinou, zlostí, obavami z relapsu a tělesných změn. Často tyto pocity souvisí s problémy v partnerských vztazích, izolací a se změnou společenského postavení (5). Mor a spol. studovali psychosociální dopad nemoci a zjistili, že mladší ženy jsou více postiženy negativními faktory nemoci, zejména emocionální složkou, navzdory lepšímu ekonomickému a sociálnímu zázemí (31). Pohybové funkce a celková kvalita života se zvyšujícím se věkem pacientek s karcinomem prsu klesají, zatímco emocionální, kognitivní a sociální funkce se s vyšším věkem zlepšují (32,33). Mladší pacientky také více pocítují finanční problémy v důsledku nemoci (33).

Tato nemoc nevytváří pouze náklady plátcům zdravotní péče a pacientkám, ale má také psychosociální a ekonomický dopad na rodinné příslušníky a osoby pečující o nemocné. Tato

zátěž je nejvýznamnější v zemích, kde proběhla restrukturalizace zdravotnických zařízení, jako je např. Kanada. Tento jev měl za následek přesun péče z nemocničních zařízení do ambulantní sféry a zkrácení hospitalizace při provádění chirurgických výkonů. V těchto oblastech je zvýšenou měrou poskytována domácí péče (34). Tyto náklady jsou nejčastěji způsobeny spoluúčastí na platbách za předepsaná léčiva a ztrátou příjmu vinou absence v zaměstnání. Strategie zaměřená na podporu osob ošetřujících pacientky v terminálním stadiu by mohla ulevit těmto lidem od psychosociálního stresu a usnadnit jim zaměřit se na péči o nemocné (35).

Náklady na nemoc jsou úměrné věku (24), který hraje důležitou roli v intenzitě léčby (36). Náklady na péči v iniciálním stadiu a v terminálním stadiu karcinomu prsu se s věkem snižují (37). Jedna kanadská studie, která se zabývala modelováním nákladů na léčbu pacientek podle věku při stanovení diagnózy, zjistila, že náklady na terapii pacientek mladších 50 let jsou vyšší ve srovnání s náklady u starších žen, často léčebných levnější hormonální terapií. Léčba relapsu je rovněž méně nákladná u starších pacientek, které jsou v menší míře léčeny lokální terapií. Mladší pacientky, především v metastatickém stadiu, jsou častěji podrobeny agresivnější terapii, adjuvantní léčbě, rekonstrukci prsu po mastektomii a autologní transplantaci kostní dřeně (38). U starších žen není taková léčba doporučována z důvodu vysoké toxicity, špatné snášenlivosti a často horšího zdravotního stavu (24). Hodnota celkových a fázově specifických nákladů na časný karcinomu prsu klesá s rostoucím věkem pacientky. Průměrné náklady na pacientky starší 65 let byly 27,897 USD, kdežto v nižší věkové skupině činily 72,594 USD (39). Další studie zjistila, že náklady na léčbu pacientek starších 65 let jsou nižší u všech čtyř iniciálních léčebných strategií (mastektomie; kombinace operace šetřící prs [breast conserving surgery – BCS] a radiační léčby; kombinace mastektomie a adjuvantní systémové chemoterapie; kombinace BSC, radiace a adjuvantní systémové chemoterapie) (40). Výslednou hodnotu nákladů mohou ovlivnit další faktory, jako např. předpokládaná délka života pacientky, implementace klinických doporučení (guidelines) a profil lékaře (40). Náklady na pokračující léčbu nemoci se ale u starších pacientek zvyšují, což je dáno částečně větším výskytem přidružených onemocnění (19).

Náklady jsou ovlivněny také socioekonomickou charakteristikou pacientek, zejména příjmem, dále typem zdravotního pojištění, dostupností sociální podpory a geografickými zvyklostmi (41).

Použitá metodika

Jednotlivé farmakoekonomické studie jsou heterogenní. Liší se použitou metodikou, perspektivou, zahrnutím nepřímých nákladů (5). Některé studie nezohledňují stadium v době diagnózy. Náklady na hospitalizaci mohou, nebo nemusejí zahrnovat náklady na ambulantní péči. Ostatní studie mohou uvádět pouze náklady na iniciální terapii a jiné pouze náklady

na metastatické stadium, někdy zahrnují nespecifické časové období (42).

Malý počet studií se zabývá hodnocením nepřímých nákladů. Mezi odborníky probíhá diskuse, zda je etické zahrnout do analýzy nepřímé náklady, protože osoby nezaměstnané a v penzi by byly negativně ovlivněny ve smyslu monetárního vyjádření jejich hodnoty života (43). Názory expertů na metodiku vyčíslení nepřímých nákladů nejsou jednotné (44–47).

V současnosti jsou nejvíce doporučovány dva přístupy, a oba mají své výhody a nevýhody. Nejpoužívanější je metoda založená na teorii lidského kapitálu (HCA – human capital approach) a alternativním přístupem costingu je metoda „friction cost“ (FC) (48,49). Metoda HCA počítá ztrátu produktivity podle mzdy pacienta nebo jeho poskytovatele zdravotní péče (50–52).

Jelikož u metody HCA jsou při kalkulacích používány platové vklady a mzdy zaměstnanců (lišící se podle pohlaví, rasy a věku), skupiny obyvatelstva s nižší mzdou mají nižší hodnoty nepřímých nákladů (43,50,53). Metoda „friction cost“ měří pouze náklady na ztrátu produktivity do doby obsazení pracovní pozice novým zaměstnancem. Tato doba je dlouhá asi 2 měsíce, ale liší se v jednotlivých státech. Tento přístup se opírá o myšlenku, že na trhu pracovních příležitostí se objeví osoba adekvátní pro danou pozici. Tudíž náklady jsou počítány pouze během frikční periody, kdy je nový pracovník přijat a zaučen (49,54,55). Hodnocení ztráty produktivity je následně komplikováno možností využití vnitřních rezerv zaměstnavatele během frikční periody, což lze počítat obtížně (54,56,57).

Vždy je nutné ve studii zmínit, jaký typ metodiky byl používán k počítání nepřímých nákladů, protože jednotlivé přístupy se liší ve výsledných hodnotách. Ze studií srovnávajících obě metodiky vyplývá, že teorie HCA poskytuje vyšší výsledné hodnoty nepřímých nákladů. Hodnoty nepřímých nákladů zjištěných metodou FC činí přibližně 12 % nepřímých nákladů počítaných metodou HCA (48,55).

Jednotlivé studie se liší metodikou počítání nákladů. Jedním z přístupů je počítání nákladů na základě prevalence onemocnění v definovaném období. Tento postup se využívá ke zjišťování ročních nákladů a je používán nejčastěji, protože je nenáročný na množství dat (58). Data jsou sbírána pouze jeden rok, doba přežití nemusí být známa. Studie, v nichž jsou počítány náklady reflektující průběh onemocnění, jsou založené na incidenci. Sledují náklady na morbiditu, mortalitu a terapii pro incidentní kohortu v určité časové periodě (53,58,59). Některé studie počítají přímé zdravotní náklady na základě dat z populace. Všeobecně tyto farmakoekonomické analýzy využívají spojení dat z onkologických registrů a administrativní databáze pojišťoven organizací (Health Maintenance Organization [HMO], Medicare) za účelem identifikace všech případů karcinomu prsu vyskytujících se v pojištěné populaci. Metoda byla vyvinuta za účelem využití administrativních údajů

o těchto pacientkách pro potřeby počítání průměrných celkových a relevantních nákladů na karcinom prsu pro plátce zdravotní péče během určitých fází nemoci i nákladů od stanovení diagnózy do konce života (celoživotní náklady – „lifetime costs“) (60–62). Celoživotní náklady lze počítat z ročních nákladů za podmínky stabilní incidence nemoci, progresu, přežívání a léčby, ale hodnoty nejsou tak přesné jako při použití aktuálních longitudinálních dat o průběhu nemoci kvůli potenciálnímu budoucímu vědeckému pokroku v terapii (59). Onkologické registry nejsou schopny vždy poskytnout kompletní informace, a databáze nezahrnují všechny pacienty s nádorovým onemocněním, nebo nezahrnují informaci o stadiu onemocnění u každého registrovaného pacienta (62,26).

Navzdory těmto omezením poskytují četné metody užitečné náklady pomocí ročních dat s předpokladem, že struktura budoucích nákladů bude odpovídat nynějšímu stavu a poté je lze diskontovat. Roční incidenci karcinomu prsu je možno získat ze statistické databáze onkologických registrů. Průměrná incidence získaná z několika center je poté dělena celkovým počtem registrovaných v každém registru. Pro ověření číselných údajů z národní databáze lze kontaktovat zdravotnické profesionály (onkology, chirurgy, radiology a ostatní lékaře) za účelem získání odborného stanoviska o terapeutických a diagnostických přístupech v běžné klinické praxi. Panel expertů reflektuje skutečně poskytovanou terapii v nemocnici, která se může lišit mezi jednotlivými lékaři. Je zde riziko selekční bias. Počítají se průměrné náklady na pacientku spolu s průměrnou délkou léčby, jež jsou poté kombinovány s hodnotou mediánu přežívání a jsou získány průměrné celoživotní náklady na pacientku od stanovení diagnózy metastázy až do úmrtí pacientky (55).

Některé studie neodpovídají současným trendům v terapii, jsou zaměřeny na starší pacientky a nezohledňují zlepšující se možnosti léčby pacientek s karcinomem prsu ve stadiích I–IV jakéhokoliv věku. Vzhledem k tomu, že existují nesrovnalosti mezi optimální a skutečnou léčbou, je nutné identifikovat jednotlivé významné položky nákladů („drivery“) spojené s terapeutickými intervencemi (63). Některé studie se zaměřují na metodiku „top-down“, kdy se využívá statistických nebo onkologických databází pro počítání nákladů na celou prevalentní populaci (64).

Některé studie počítající přímé náklady na karcinom prsu se zabývají hodnocením nákladů odpovídajících karcinomu prsu ve srovnání s náklady u kontrolní skupiny, složené z žen stejného věku a se stejnými přidruženými onemocněními bez této diagnózy. Pacientky lze identifikovat pomocí kódů ICD (International Classification of Diseases) a PCT (Common Procedure Terminology) (24). V takových případech je nutné definovat stadia, pokud využíváme především databázi plátce. Je obtížné určit příčinu vyloučení z databáze, protože to nemusí být způsobeno pouze úmrtím pacientky, a je také problém s určením doby terminálního stadia (41). Primární zdroje dat jsou limitovány z hlediska nákladů, které zahrnují např. pouze informace o ambulantní péči nebo obsahují údaje pouze z určitého regionu či zařízení, nebo zahrnují pouze pacientky určitého

věku a pojištěné u určité zdravotní pojišťovny (20). Pokud je analýza nákladů provedena u specifické populace např. zaměstnanců, pak věková struktura pacientek s karcinomem prsu neodpovídá národnímu onkologickému registru, jedná se o mladší nemocné (18).

Dalším způsobem, jak počítat náklady na karcinom prsu, je provést audit vzorku lékařských záznamů pacientky a počítat náklady na čerpané zdroje individuálně. Výpovědní hodnota dat o cenách poskytovaných nemocnicemi je totiž neuspokojivá, stejně jako účtované ceny, nereflakující pravé náklady na terapii (65). Identifikace pacientek s karcinomem prsu může být prováděna podle databáze pojišťovny a lékařské záznamy mohou být revidovány onkologem s cílem identifikovat nově vzniklé případy a terapeutické přístupy k pacientkám.

Dalším způsobem costingu je farmakoekonomické modelování, jež vyžaduje epidemiologická data pro konstrukci zdravotních stavů a údaje o čerpaných zdrojích na určitou pacientku v definovaném časovém období. Čerpané zdroje lze identifikovat z administrativní databáze nemocnice a ještě zkontrolovat s onkologickou databází. Při počítání pětiletých nákladů pro potřeby analýzy dopadu na rozpočet (BIA) je dobré kalkulovat náklady od prvního dne výskytu události, např. relapsu (66).

Při počítání nákladů také záleží na tom, kde jsou náklady generovány. V prostředí HMO (Medicare Health Maintenance Organization) jsou používány méně nákladné technologie, je prováděno více návštěv lékaře, je zde tendence k nižším počtům hospitalizací (5). Velké množství studií je založeno na epidemiologické databázi SEER (Surveillance Epidemiology and End Results, onkologický registr National Cancer Institute, USA), která je spojena s databází Medicare za účelem hodnocení poskytované péče v čase. Nevýhodou těchto databází je to, že neodrážejí celou populaci, jsou v nich mezery z neznámé příčiny úmrtí a neodrážejí plně přežití incidentní kohorty. Není v nich také zahrnuta veškerá péče, zejména náklady na domácí péči poskytovanou ošetřovatelkami a nezdravotní náklady na domácí péči (62).

Náklady, které se vyskytnou v budoucnosti, je potřeba diskontovat. Ve většině guidelines je doporučována diskontní sazba 3 % nebo 5 % (68). Je potřeba zmínit, že většina nákladů je počítána na základě násobení množství cenou. Ceny jsou kalkulovány často na základě plateb, místo pravého čerpání zdrojů. Platby ale nemohou reflektovat skutečně čerpané zdroje (65). Z perspektivy společnosti je nutné hodnotit pravé náklady se zahrnutím např. technického zázemí zdravotnického zařízení a času personálu. Nepřízůsobené platby mohou být použity pouze při použití perspektivy plátce péče, ale nemohou pravděpodobně nahradit dobře provedené vyšetření nákladů na skutečně všechny čerpané zdroje. Některé se přizpůsobí na bázi poměru cost-to-charge (poměr, který slouží k úpravě nemocničních plateb na poskytnutý servis pacientovi na skutečné náklady, je počítán na základě ročních zpráv nákladovosti nemocnice vyžadované pojišťovnou) (58).

Karcinom prsu je chronické onemocnění s dlouhým průběhem. Analýzy nákladů by se měly zaměřit i na hodnocení výdajů na péči při relapsu, terapii komplikací a náklady na následnou péči (69,70). Celkové náklady na péči o pacientky, které prodělaly relaps, jsou vyšší než na ty, které nerelabují. U žen s relapsem průměrné platby během šestiměsíčního období po relapsu byly vyšší než v období šestiměsíční iniciální léčby po stanovení diagnózy (50,355 USD vs 38,254 USD) (69). Nejvyšší ekonomickou zátěž představují pacientky s relapsem do metastazujícího stadia. Nicméně u všech typů relapsu byly platby za období po relapsu významně vyšší než v období před relapsem (69). Roční náklady na iniciální léčbu kontralaterálního a lokoregionálního karcinomu jsou vysoké u pacientek, jejichž zdravotní stav zůstává stejný. V následujících letech jsou náklady na pacientky, u nichž choroba neprogreduje, velmi malé a stabilní, zatímco náklady na distální relaps klesají nižší rychlostí a dospějí do fáze platů 4–5 let od stanovení diagnózy. Výsledky těchto studií jsou důležité z hlediska hodnocení přínosu nových terapeutických intervencí, které mohou snížit riziko výskytu relapsu (69,70).

Parametry sledované ve studiích

Perspektiva studie odráží její cíl a určuje relevantní náklady. Komplexní jsou studie provedené z pohledu společnosti. Takové studie se snaží odhalit nejen ekonomický dopad nemoci na zdravotní rozpočet, ale berou v úvahu i zátěž pro sociální systém a vliv na kvalitu života pacientky (58). Problémy, se kterými se tyto studie potýkají, jsou zejména nedostupnost validních dat a nesnadnost vyčíslení nákladů na čas vynaložený na následnou péči a nákladů na neformální péči poskytovanou příbuznými nebo ošetřujícím personálem, protože je obtížné zjistit monetární hodnotu času, který mohl být vynaložen jiným způsobem („opportunity cost“) (71). Většina studií je proto omezena na počítání nákladů na terapii daného onemocnění z pohledu plátce zdravotní péče. Takové studie nezahrnují náklady na služby nehranené daným subjektem a nezajímají se o náklady vynaložené pacientem.

Při navrhování studie je nutné stanovit cílovou populaci. Předpokládaný výskyt nových případů karcinomu prsu u mužů je přibližně 2 030 v roce 2007, což představuje přibližně 1 % všech karcinomů prsu v populaci v USA (72). Většina studií se tudíž zaměřuje na počítání nákladů u žen.

Z hlediska nákladů je nutné sledovat rasu a příslušnost k etnické skupině. Incidence karcinomu prsu a mortalita s ním spojená se liší u bělošek a žen ostatních ras a etnických skupin (38). Waren a spol. popsali rozdíly mezi náklady u odlišných ras a byla vyslovena hypotéza, že Afroameričanky jsou častěji diagnostikovány v pokročilém stadiu nemoci a terapeutický přístup k těmto ženám může být odlišný (39). Příčinou je především rozdílná návštěvnost screenin- gového vyšetření, která roste s vyšším vzděláním a příjmem pacientky (38).

V zemích s odlišnými geografickými oblastmi je nutné zmínit, kde je čerpána zdravotní péče, protože se mohou institucionálně lišit náklady na cenu léku a péči v dané oblasti (73).

Pro výpočet ztráty produktivity je důležité zhodnotit pracovní status pacienta – zda se jedná o osobu v penzi, či pracovně aktivní. Údaj o počtu dní nepřítomnosti v zaměstnání je následně využit k výpočtu ztráty produktivity.

Důležité je uvést, zda studie počítá náklady pouze na hlavní diagnózu karcinomu prsu. Většina studií nebere v potaz náklady, které se vztahují k případům, kdy je prs místem sekundárních metastáz. Většina studií také ignoruje karcinom *in situ* a zabývá se pouze invazivními formami.

Pokud jsou analyzovány náklady na základě údajů pacienta, je nutné rozlišit mezi náklady na hlavní diagnózu a náklady na komorbidity, protože komorbidita ovlivňuje čerpání zdrojů a nadhodnocuje celkové náklady (63).

V některých studiích se počítá s Charlesonovým indexem komorbidity, který se kalkuluje na základě lékařských diagnóz získaných ze zdravotnické databáze pro každou pacientku ve studii v období před stanovením diagnózy karcinomu a po jejím stanovení (74). Pokud lze náklady na pacientku rozdělit podle stupně komorbidity, náklady na terapii se zvyšují s rostoucím stupněm komorbidity (20).

Přímé náklady

Přímé náklady jsou náklady na diagnostiku, terapii, prevenci, rehabilitaci a následnou péči. V teorii lze počítat všechny relevantní zdravotní a nezdravotní náklady, ale v praxi je limitováno, jaký typ nákladů lze identifikovat a hodnotit. Lze počítat pouze zdroje čerpané na diagnózu kódovanou pomocí ICD. Chyby v kódování při stanovení diagnózy a v administrativě mohou ovlivnit validitu výsledných hodnot. Většina studií se zaměřuje na počítání nákladů na hospitalizaci, ambulantní péči a léčiva (63,75).

Některé studie zahrnují do přímých nákladů i nezdravotnické náklady, jako je např. transport pacienta do zdravotnického zařízení, čímž se hodnoty přímých nákladů zjištěné jednotlivými studiemi liší. Mezi přímé náklady patří např. náklady na diagnostická a laboratorní vyšetření při stanovení stadiu. Průměrné náklady na vyšetření ke stanovení stadiu byly ve studii 142 USD pro pacientky ve stadiu I, 257 USD pro pacientky ve stadiu II a 334 USD ve stadiu III (23).

Největší položkou přímých nákladů jsou náklady na hospitalizaci. Náklady na léky zahrnují nejen cenu léku, ale i náklady na jeho aplikaci (např. i. v. infuze). Náklady na pacientky s metastazujícím karcinomem prsu závisí na místě, kde se poskytuje terminální péče. Náklady na hospic jsou počítány násobením průměrné doby pobytu průměrnou cenou za den péče v hospici. Náklady na poskytování terminální péče v pro-

středí domova nemají nulovou hodnotu, ale jsou obtížně zjištěitelné (65).

„Time costs“ jsou definovány jako čas investovaný pacientem na dopravu do zdravotnického zařízení a z něj, čekání na výkony, na aplikaci chemoterapie, doba konzultace s lékařem a poskytovaného servisu. Tento čas mohl pacient strávit jinými aktivitami včetně práce a odpočinku. Náklady na ztracený čas pacientky představují významnou složku zátěže nemoci z pohledu společnosti a z perspektivy pacientky a zaměstnavatele. Náklady se liší podle fází onemocnění a jsou také odrazem stadia v době diagnózy a intenzity léčby. Náklady spojené s cestováním a poskytováním onkologické péče v iniciační fázi karcinomu prsu činily v roce 2005 v USA 239 757 USD (76).

Náklady na následnou péči u pacientek, které prodělaly karcinom prsu, nejsou zanedbatelné, v jedné studii medián nákladů na následnou péči na přežívající pacientku byl 630 USD (rozsah 0–10,817USD), což bylo dáno vyššími náklady při poskytování následné péče specialistou onkologem, nižším příjmem a mladším věkem postižené. Roční náklady na následnou péči se však liší a jsou způsobeny převážně nadužíváním rutinních testů ke stanovení hladin nádorových markerů (77).

Nepřímé náklady

Nepřímé náklady jsou náklady na ztrátu produktivity v důsledku morbidit, nežádoucích účinků terapie nádorového onemocnění a mortality. Z perspektivy společnosti ztráta produktivity generuje významné ekonomické náklady (78), jež tvoří více než polovinu celkových nákladů na diagnózu. Karcinom prsu postihuje převážně ženy v produktivním věku, proto nepřímé náklady představují hlavní položku v celkových nákladech (78). V nedávné švédské studii nepřímé náklady činily 70 % celkových nákladů. Náklady v důsledku mortality tvořily největší část celkových nákladů (asi 52 %), následovaly náklady na nemocenskou (29 %) a předčasný odchod do penze (18 %) (75). Ve studii Arozullaha a spol. asi 50 % finanční zátěže žen s karcinomem prsu představovala ztráta příjmu, při průměrné měsíční částce 727 USD, a tato hodnota může být ještě vyšší, pokud bereme v úvahu aktuální ztrátu příjmu pacientek, které přestaly pracovat po stanovení diagnózy, a ne v době získávání údajů formou rozhovoru. Hodnota závisela na výši příjmu pacientek. Tyto výsledky jsou ovšem založeny na odpovědích pacientek a mohou být zdrojem bias (79). Stommel a spol. zjistili, že průměrné výdaje pacientek a ztráta příjmu jsou rovnocenné nákladům na ošetrovatelskou službu během tříměsíčního období (4 563 vs 5 704 USD pro ošetrovatelskou péči) (80).

Lidgren a spol. zjistili, že nepřímé náklady v důsledku ztráty produktivity jsou významné ve všech stádiích onemocnění a ve všech věkových skupinách. Průměrný počet hodin ztracené produktivity pacientek s karcinomem prsu je všeobecně

vyšší ve věkové skupině žen mladších 50 let ve srovnání s věkovou kategorií 50–64 let. Se zvyšujícím se věkem klesá účast na pracovním procesu. Progredující stav onemocnění a iniciační fáze léčby po stanovení diagnózy onemocnění mají za následek významný pokles pracovní kapacity. Absence v práci je především kvůli nežádoucím účinkům terapie. Nepřímé náklady činí více než 50 % celkových nákladů u nemocných mladších 65 let (76,81). Agresivní postup léčby karcinomu prsu, který se skládá z mnoha terapeutických modalit, přispívá ke zvyšování absence v zaměstnání z důvodu nežádoucích účinků nebo iniciační terapie (82). U pacientek, které jsou bez známek nemoci, se absence v pracovním procesu snižuje ve druhém roce, a třetí rok tyto ženy nezaměstnávají v zaměstnání více hodin než ženy bez diagnózy karcinomu prsu. Ženy podnikatelky si však nedovolily tolik pracovní neúčasti, protože ztráta finančního příjmu je pro tyto ženy zdrojem stresujících obav a negativním aspektem zkušenosti s karcinomem prsu (34,83).

Nepřímé náklady sice neovlivňují zdravotnický rozpočet, ale představují významné ekonomické náklady, jejichž ignorování by mohlo vést k nesprávným politickým rozhodnutím z hlediska společnosti (75). Nepřímé náklady vznikají také v důsledku ztráty příjmu a nákladů generovaných rodinnými příslušníky pečujícími o nemocné. Tyto náklady nabývají na významu se zvyšující se orientací na poskytování péče v domácím prostředí a ambulantní péči (34).

Porovnání jednotlivých zemí

Studie byly převážně observační a longitudinální, používaly administrativní databázi a v některých případech onkologické registry pro identifikaci pacientek a počítaly platby nebo údaje o čerpání zdrojů za účelem hodnocení nákladů na nemoc. Zabývaly se hodnocením celkových nákladů, nákladů na jednotlivá stadia a terapeutické fáze. V **tabulce 1** jsou stručně prezentovány výsledky jednotlivých studií provedených ve Španělsku, Švédsku, USA, Velké Británii a v Kanadě od 90. let. Některé studie počítaly celoživotní náklady a některé náklady na jednotlivé terapeutické fáze nemoci. Ty byly nejčastěji rozděleny do kategorií iniciační terapie, kontinuální terapie a terminální péče. Zvolené délky jednotlivých úseků byly většinou 3 a 6 měsíců. Všechny studie měly založenu identifikaci diagnózy podle kódu ICD. Některé studie také obsahovaly demografické variability a počítaly náklady podle věku. Studie jsou heterogenní z hlediska sledované populace, stadia onemocnění, metodiky měření nákladů a typu nákladů. Zdravotnické náklady se v různých oblastech světa liší kvůli rozdílnosti zdravotnických systémů a odlišné politice. Rozdíly v nákladech zjištěných jednotlivými zeměmi jsou způsobeny rozdíly v agresivitě terapeutických přístupů, v povaze zdravotnických systémů a v populaci pacientek zahrnutých ve studiích, to jest rozdíly v incidenci onemocnění (25). Různé metodologie braly v úvahu délku iniciační a terminální fáze nemoci, různé měny, různé věkové skupiny. Incidence onemocnění je v jednotlivých zemích odlišná a liší se

typ zdrojů dat. V případě metastazujícího karcinomu prsu hraje roli v určení nákladů doba přežití, která je v rozsahu od několika měsíců až po několik let. Terapeutické zvyklosti se liší v jednotlivých zemích a časových obdobích.

Pacientka s diagnózou karcinomu prsu je léčena v mnoha typech zdravotnických zařízení, jako je např. nemocnice či ordinace ambulantního lékaře, nebo využívá služeb ošetřujícího personálu třeba i v domácí péči. Vztahy mezi těmito typy zdravotnických služeb jsou v jednotlivých fázích nemoci různé. Navzdory odlišnostem v jednotlivých studiích je patrně největší položkou nákladů hospitalizace, zejména v prvním roce od stanovení diagnózy a v terminální péči (19). Náklady na terapii karcinomu prsu jsou vyšší v USA ve srovnání s ostatními vyspělými státy. Je to dáno částečně vyšším počtem léčených pacientek, použitím technologicky vyspělejších terapeutických přístupů a velmi vysokou cenou léčby v USA (5).

Obecně lze shrnout, že k největšímu nárůstu nákladů dochází v prvním roce po stanovení diagnózy a posléze v terminální fázi onemocnění; v období mezi těmito dvěma jevy jsou náklady stabilní, pokud nedojde k relapsu. Limity jednotlivých studií spočívají především v tom, že data pocházejí z jednoho zdravotnického zařízení, geografické oblasti, jedná se o pacientky určitého zdravotního pojištění (71).

Závěr

Náklady na karcinom prsu tvoří významnou část výdajů na zdravotní péči ve vyspělých zemích světa. Vzhledem k vysoké incidenci karcinomu prsu, stárnutí populace a příchodu nákladných zdravotních technologií bude toto onemocnění představovat významnou ekonomickou zátěž. Pokud je karcinom prsu diagnostikován v časném stadiu, život pacientky

Tabulka 1 Náklady v jednotlivých zemích (řazeno podle data publikace)

Země a rok	Typ nákladů Přímé/nepřímé	Časový horizont	Stadium onemocnění	Náklady (lokální měna, převáděno na EUR)*	Poznámka
USA, 2007; Managed care organization (63)	Přímé plus doplatky pacientek	1. 6.– 31. 12. 2004	Bez ohledu na stadia	Celkové (attributable) průměrné náklady na pacientku 2 896 USD, (1 833,20 EUR); 34 800 USD (22 028,75 EUR) za rok	Náklady nejsou diskontovány
Švédsko, 2007 (75)	Přímé/ nepřímé	1958– 31. 12. 2002	Všechna stadia	Celkové náklady 3,0 miliard SEK (318 milionů EUR); přímé náklady 895 milionů SEK (4,9 milionů EUR); nepřímé náklady 2,1 miliardy SEK (228 milionů EUR)	„Top-down“ prevalentní přístup; přímé náklady činily 30 % cel- kových nákladů; hlavní položkou nákladů byla ztráta produkti- vity (52 % nepřímých nákladů)
Švédsko, 2007 (78)	Přímé/ nepřímé	1. 4.– 1. 5. 2005	Iniciální fáze, relaps, metastáza	Celkové roční náklady na pacientku s metastázami 334 000–122 000 SEK (35 445,50–12 947,16 EUR); na pacientku s relapsem 51 000 –92 000 SEK (37 249,62– 9 763,43 EUR); první rok od diagnózy 280 000– 80 000 SEK (29 714,79– 8 489,94 EUR).	U pacientek mladších 65 let nepřímé náklady činí více než 50 % celkových nákladů
Velká Británie, 2007 (69)	Přímé 5leté	1991– 2004	Kontralaterální, distální, lokoregionální relaps, terminální péče	Separované náklady na relaps pro kontralaterální a lokoregionální relaps 10 000–40 000 liber (12 624,85–50 499,40 EUR), pro distální relaps 15 000– 20 000 liber (18 937,28– 25 249,70 EUR)	3,5% diskont

Tabulka 1 Náklady v jednotlivých zemích (řazeno podle data publikace) – pokračování ze strany 20

Země a rok	Typ nákladů Přímé/nepřímé	Časový horizont	Stadium onemocnění	Náklady (lokální měna, převáděno na EUR)*	Poznámka
Španělsko, 2005 (48)	Nepřímé Ztráta produktivity	2000	Bez ohledu na stadia	Roční náklady byly 288,7 milionů EUR a 11,6 milionů EUR	HCA x FC
USA, 2005 (69)	Přímé 6leté	1996– 2002	Kontralaterální, lokoregionální relaps, metastáza	Celkové průměrné náklady na kontralaterální 43 803 USD (27 727,74 EUR), lokoregionální 66 927 USD (42 365,46 EUR) a distální relaps 102 504 USD (64 886,06 EUR)	
Velká Británie, 2004 (26)	Přímé/ celoživotní		IV	12 502 liber/pacientku (15 783,59 EUR)	Terapeutické fáze
USA, 2004; Medicare (24)	Přímé	1. 4. 1997 –31. 12. 1997	IV	Průměrné náklady 35 000 USD (22 155,35 EUR)	Terapeutické fáze (diagnostická, terapeutická, terminální); největší podíl nákladů byly náklady na hospitalizaci a s věkem kle- sají náklady na terapii; termi- nální fáze je nejdražší
Kanada, 2001 (21)	Přímé	1. 7. 1995 –31. 12. 1996	Relaps/metastáza	Průměrné náklady 36 474,33 USD/ pacientku (23 088,62 EUR)	
Kanada, 2000 (25)	Přímé/ celoživotní	1995	Všechna stadia	Celkové náklady na kohortu 454 milionů CAD (28,10 milionů EUR); průměrné náklady na případ 25 661 CAD (15 883,90 EUR)	Všechny fáze, iniciální léčba, relaps, terminální fáze; modelo- vání; iniciální léčba 34 %, terminální léčba 26,8 % tvořily 60,8 % celkových nákladů; hospi- talizace 63 % celkových celoživotních nákladů
Velká Británie, 1999 (65)	Přímé	1991–1995	Všechna stadia	Celkové roční náklady 243 milionů liber (307 milionů EUR), průměrné náklady na případ 7 247 liber (9 101,19 EUR)	

*Místní měny byly převedeny na eura dne 7. 4. 2008 podle <http://www.dhl.cz/publish/cz/cz/tools/currency.high.html>

může být prodloužen a emocionální, sociální a ekonomické náklady kvůli morbiditě mohou být minimalizovány. Je v zájmu politiků určit, jaké preventivní programy budou hrazeny a do jaké výše. V podpoře rozhodování jim mohou posloužit farmakoekonomické analýzy. Zmapování nákladů na nemoc představuje první krok pro vytvoření představy o tom, jakou finanční zátěž generuje dané onemocnění pro zdravotnický systém. Výsledky studií z jednotlivých zemí jsou

nepřenositelné vzhledem k významným rozdílům v preferencích lékaře a pacientky i ve zdravotnických systémech, systémech financování zdravotní péče v jednotlivých státech. Proto je nutné vytvářet vlastní farmakoekonomické studie typu „cost-of-illness“, které budou vycházet z prostředí jednotlivé země, a také revidovat studie stávající, jež nemusejí odrážet současné vědecké poznatky začleněné do péče o onkologické pacientky.

Literatura

- 1 Ferlay J, et al. Globocan 2002. IARC Cancer base no. 5, Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004
- 2 Ries LAG, Kosary CL, Hankley BF, et al. SEER cancer statistics review, 1973–1993: tables and graphs. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 1998:96–2789
- 3 American Cancer Society. Breast cancer facts and figures, 2007–2008. Atlanta: American Cancer Society, 2007
- 4 Schuette HL, Tucker TC, Brown ML, et al. The costs of cancer care in the United States: implications for action. *Oncology* 1995;9:19–22.
- 5 Radice D, Redaelli A. Breast cancer management. Quality of life and cost considerations. *Pharmacoeconomics* 2003;21:383–96.
- 6 Blackman DK, Bennett EM, Miller DS. Trends in self-reported use of mammograms and Papanicolaou tests behavioral risk surveillance system. *MMWR Morb Mortal WKLY Rep* 1999;48:1–123.
- 7 Gold MR, Siegel JE, Russell LB. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
- 8 Brown ML, Lipscomb J, Synder C. The burden of illness of cancer: economic cost and quality of life. *Annu Rev Public Health* 2001;22:91–113.
- 9 Berndt ER, Cutler DM, Frank RG, et al. Price indexes for medical care goods and services: an overview of measurement issues. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research, 1998, 11 CB.
- 10 Ferlay J, Autier P, Bonioli M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
- 11 Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer* 2002;95:713–23.
- 12 Warwick J, Tabar L, Vitak B, et al. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer* 2004;100:1331–36.
- 13 Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer statistics review, 1975–2004. Bethesda: National Cancer Institute, based on november 2006 SEER data submission, posted to the SEER Website, 2007.
- 14 Legoretta AP, Brooks RJ, Leibowitz AN, et al. Cost of breast cancer treatment. A 4-year longitudinal study. *Arch Intern Med* 1996;156:2197–201.
- 15 Baker MS, Kessler LG, Urban N, et al. Estimating the treatment costs of breast and lung cancer. *Med Care* 1991;29:40–9.
- 16 Long SH, Gibbs JO, Crozier JP, et al. Medical expenditures of terminal cancer patients during the last year of life. *Inquiry* 1984;21:315–27.
- 17 Riley GF, Potosky AL, Lubitz JD, et al. Stage of cancer at diagnosis for Medicare HMO and fee-for-service enrollees. *Am J Public Health* 1994;84:1598–2004.
- 18 Fireman B, Quesenberry C, Somkin C, et al. Cost of care for cancer in a health maintenance organization. *Health Care Finance Rev* 1997;18:51–76.
- 19 Yabroff RK, Brown R, Halpern M. Breast cancer epidemiology, prevention and costs of care. Implications for disease management programmes. *Dis Manage Health Outcomes* 2000;4:197–210.
- 20 Yabroff RK, Warren LJ, Brown ML. Costs of cancer care in the USA: a descriptive review. *Natural Clinical Practice Oncology* 2007;11:643–56.
- 21 Wai ES, Trevisan CH, Taylor Su Malfairet, et al. Health system costs of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2001;65:233–40.
- 22 Bradley CJ, Given C, Baser O, et al. Influence of surgical and treatment choices on the cost of breast cancer care. *Eur J Health Econom* 2003;4:96–101.
- 23 Will BP, le Petit C, Berthelot J-M, et al. Diagnostic and therapeutic approaches for nonmetastatic breast cancer in Canada and their associated costs. *Br J Cancer* 1999;79:1428–36.
- 24 Rao S, Kubisiak J, Gilden D. Cost of illness associated with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treatment* 2004;83:25–32.
- 25 Will BP, Berthelot JM, Petit C, et al. Estimates of life – time costs of breast cancer treatment in Canada. *Eur J Cancer* 2000;36:724–35.
- 26 Remák E, Brazil L. Cost of managing women presenting with stage IV breast cancer in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2004;91:77–83.
- 27 Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin to first line chemotherapy for HER-2 over-expressing metastatic breast cancer markedly increases anticancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:98(abstract 377).
- 28 Du XL, Osborne C, Goodwin JS. Population-based assessment of hospitalizations for toxicity from chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4636–42.
- 29 Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Re: Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1826–27.
- 30 Hassett MJ, O Malley AJ, Pakes JR, et al. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1108–17.
- 31 Mor V, Malin M, Allen S. Age differences in the psychosocial problems encountered by breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst Mongr* 1994;16:191–7.
- 32 Edlund B, Sneed NV. Emotional responses to the diagnosis of cancer: age-related comparisons. *Oncol Nurs Forum* 1989;16:691–7.
- 33 Arndt V, Merx H, Stürmer T, et al. Age-specific detriments to quality of life among breast cancer patients one year after diagnosis. *Eur J Cancer* 2004;40:673–80.
- 34 Lauzier S, Maunsell E, De Koninck M, et al. Conceptualization and sources of costs from breast cancer: Findings from patient and caregiver focus groups. *Psycho-oncology* 2005;14:351–60.
- 35 Grunfeld E, Doung C, Whelean T, et al. Family caregiver burden: results of longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers. *Can Med Ass J* 2004;170:1795–801.

- 36 Ballard Barbash R, Potosky AL, Harlan LC, et al. Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:716–26.
- 37 Crivellari D, Aapro M, Leonard Robert, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;14:1882–90.
- 38 Koh HK, Judge MCh, Ferrer B, et al. Using public health data systems to understand and eliminate cancer disparities. *Cancer Causes Control* 2005;16:15–26.
- 39 Warren J, Brown M, Fay M et al. Costs of treatment for elderly women with early-stage breast cancer in fee-for-service settings. *J Clin Oncol* 2002;20: 307–31.
- 40 Barlow WE, Taplin SH, Yoshida CK, et al. Cost comparison of mastectomy versus breast-conserving therapy for early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:447–55.
- 41 Chirikos Thomas N. Cancer Economics: On variations in the costs of treating cancer. *Cancer Economics* 2002;51:59–66.
- 42 Taplin SH, Barlow W, Urban N, et al. Stafe, age, comorbidity and direct costs of colon, prostate and breast cancer care. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:417–26.
- 43 Drummond M. Cost-of-illness studies: a major headache? *Pharmacoeconomics* 1992;2:1–4.
- 44 Mrozek JR, Taylor LO. What determines the value of life? A meta-analysis. *J Policy Analysis Management* 2002;21:253–70.
- 45 Rice DP, Hodgson TA. The value of human life revisited. *Am J Public Health* 1982;72:536–38.
- 46 Landefeld JS, Seskin EP. The economic value of life: linking theory to practice. *Am J Public Health* 1982;72:555–66.
- 47 Mishan EJ, Evaluation of life and limb: a theoretical approach. *J Political Economy* 1971;79:687–705
- 48 Oliva J, Lobo F, Lopez-Bastida J, et al. Indirect costs of cervical and breast cancers in Spain. *Eur J Health Econom* 2005;6:309–13.
- 49 Koopmanschap MA, van Ineveld BM. Towards a New Approach for Estimating Indirect Costs of Disease. *Soc Scie Med* 1992;34:1005–10.
- 50 Hodgson TA, Meiners MR. Cost of illness methodology: A guide to current practices and procedures. *Milbank Memorial Fund Quarterly* 1982;60:429–62.
- 51 Rice DP, Kelman S, Miller LS, et al. The economic costs of alcohol and drug abuse and mental illness, 1985 Rockville: National Institute on Drug Abuse, 1990.
- 52 Rice DP. Estimating the cost of illness. *Am J Public Health* 1967;57:424–40.
- 53 Hodgson TA. The state of the art of cost-of-illness studies. *Advances Health Economics Health Services Res* 1983;4:129–64.
- 54 Johannesson M, Karlsson G. *J Health Economics* 1996;16:249–55.
- 55 Koopmanschap MA, Rutten FFH, van Ineveld BM, et al. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Economics* 1995;14:171–89.
- 56 Pagano E, Brunetti M, Tediosi F, et al. Costs of diabetes: a methodological analysis of the literature. *Pharmacoeconomics* 1999;15:583–95
- 57 Rothermich EA, Pathak DS. Productivity-cost controversies in cost-effectiveness analysis: review and research agenda. *Clin Ther* 1999;21:255–67
- 58 Segel JE. Cost-of-illness studies-a primer. RTI-UNC Center of Excellence in a Health Promotion Economics, 2006. www.rti.org/pubs/CO/_Primer.pdf
- 59 Hodgson TA. Annual costs of illness versus lifetime costs of illness and implications of structural change. *Drug Information J* 1988;22:323–41.
- 60 Etzioni R, Riley GF, Ramsey SD, et al. Measuring costs: administrative claims data, clinical trials, and beyond. *Med Care* 2002;40:63–72.
- 61 Brown ML, Lipscomb J, Snyder C. The burden of illness of cancer: economic cost and quality of life. *Annu Rev Publ Health* 2001;22:91–113.
- 62 Brown ML, Riley GF, Schussler N, et al. Estimating health care costs related to cancer treatment from SEER-Medicare data. *Medical Care* 2002;40:104–17.
- 63 Barron John J, Quimbo Ralph, Nikam Prashant T, et al. Assessing the economic burden of breast cancer in a US managed care population. *Breast Cancer Res Treat* 2007;109:367–77.
- 64 Polder JJ, Meerding WJ, Bonneux L, et al. A cross-national perspective on cost of illness. *Eur J Health Econom* 2005;50:223–32.
- 65 Dolan P, Togerson DJ, Wolstenholme J. Costs of breast cancer treatment in the United Kingdom. *The Breast* 1999;8:205–07.
- 66 Cocquyt V, Moeremans K, Annemans L, et al. Long-term medical costs of postmenopausal breast cancer therapy. *Annals Oncol* 2003;14:1057–63.
- 67 Tabar L, Fagerberg G, Day NE, et al. Breast cancer treatment and natural history: new insights from results of screening. *Lancet* 1992;339:412–14.
- 68 Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996;276:1252–8.
- 69 Lamerato L, Havstad S, Gandhi S, et al. Economic burden associated with breast cancer recurrence. American Cancer Society, 2006.
- 70 Karnon J, Kerr GR, Jack W, et al. Health care costs for the treatment of breast cancer recurrent events: estimates from a UK-based patient-level analysis. *Br J Cancer* 2007;97:470–85.
- 71 Hayman JA, Langa KM. Estimating the costs of caring for the older breast cancer patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;255–60.
- 72 Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66
- 73 Huntingt. ???doplnit jméno??? Variations in Charles for two major breast cancer surgeries, US, 1996. *Oncology* 1998;12: 889,893–96,901–02.
- 74 Charleson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- 75 Lidgren M, Wilking N, Jonsson B. Cost of breast cancer in Sweden in 2002. *Eur J Health Econ* 2007;8:5–15.
- 76 Yabroff KR, Davis WW, Lamont EB, et al. Patient time costs associated with cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:14–23.
- 77 Martee L, Hensley L, Dowell J, et al. Economic outcomes of breast cancer survivorship: CALGB study 79804. *Breast Cancer Res Treatment* 2005;91:153–61.
- 78 Lidgren M, Wilking Nils, Jönsson B, et al. Resource use and costs associated with different states of breast cancer. *Int J Technology Assesment Health Care* 2007;23:2,223–31.
- 79 Arozullah MA, Calhoun EA, Wolf M, et al. The financial burden of cancer: estimates from a study of insured women with breast cancer *J Support Oncol* 2004;2:227–78.
- 80 Stommel M, Given CW, Given BA. The cost of cancer home care to families. *Cancer* 1993;71:1867–74.
- 81 Statistics Sweden. 331-Per cent of population in the labour force. Statistical Yearbook of Sweden 2006. Stockholm: Statistics Sweden. 2005.
- 82 Spelten ER, Verbeek JH, Uitterhoeve AL, et al. Cancer, fatigue and the return of patients to work: a prospective cohort study. *Eur J Cancer* 2003;39:1562–7.
- 83 Drolet M, Maunsell E, Mondor M, et al. Work absence after breast cancer diagnosis: a population-based study. *CMAJ* 2005;173 (7).

K reakci T. Doležala na komentář k jeho článku „Farmakoekonomické aspekty léčby anti-TNF léky v terapii revmatoidní artritidy“

Jiří Hladík¹, Michal Prokeš²

¹Abbot Laboratories, s. r. o., Praha; ²Infopharm, a. s., Praha

Kolegové Tomáš Doležal a Jiří Slíva v časopise Farmakoekonomika 3/2007 zveřejnili farmakoekonomickou studii, ze které vyplývalo, že léčba etanerceptem je z farmakoekonomického hlediska výhodnější než infliximabem či adalimumabem (1). Dopustili se řady nepřesností, na které jsme upozornili v čísle 1/2008. Zde byla uveřejněna i reakce T. Doležala na naše upozornění, ve které obhajoval užití parametru DAS28 a vyjadřoval se k dávkování adalimumabu, nevyjádřil se však k meritu našich připomínek.

Náš komentář (2) diskutoval nikoliv obecnou nevhodnost použití parametru DAS28 pro farmakoekonomické hodnocení léčby, ale celkový koncept použití výsledků Finckha a spol. (3) k farmakoekonomické analýze (FEA). Zatímco parametr DAS28 je zcela relevantním měřítkem klinické účinnosti při léčbě RA, výběr studie Finckha a spol. (a propočty pomocí skóre DAS28) je pro FEA nevhodný. Důvody byly uvedeny v našem komentáři a jsou jednoznačné: srovnávané skupiny pacientů byly na počátku sledování v řadě klinicky významných parametrů statisticky odlišné.

Souhlasíme s T. Doležalem, že z důvodu neexistence srovnávacích studií jsou registry pacientů vhodným zdrojem dat, zejména např. proto, že na rozdíl od klinických studií „...ukazují výsledky z reálného života na běžné populaci pacientů ...“ (4), a rovněž souhlasíme s tím, že „... pro hrubou analýzu nákladové efektivity mohou být s příslušným omezením použity...“ (4). Tato omezení by měl však autor respektovat a ve svém článku na ně zřetelně upozornit. Studie Finckha a spol. je již z principu pro FEA nevhodná, jelikož nelze ani s výhradami srovnávat nesrovnatelné. Primárním cílem této práce bylo sledování získané rezistence vůči protilátkám anti-TNF při léčbě RA, a asi jedině, co lze ze studie interpretovat, jsou závěry autorů:

- Míra intenzifikace komedikace tradičními DMARD v průběhu času byla signifikantně vyšší pro infliximab než pro ostatní dva léky.
- Infliximab ukázal signifikantní eskalaci dávky s průměrným zvýšením dávky o 12 % po 1 roce a o 18 % po 2 letech.
- Nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v ukončení léčby mezi třemi sledovanými léčivými.

Vývoj aktivity onemocnění v průběhu času ukazuje na nižší terapeutickou odpověď na infliximab ve srovnání s etanerceptem po 6 měsících léčby.

Rovněž souhlasíme s názorem T. Doležala, že pro nedostatek původních dat FEA umožňují kombinaci výchozích předpokladů (assumptions). Tyto kombinace by však měly být zasazeny do širšího rámce souvislostí, nejlépe formou metaanalýzy. Vytržené z kontextu mohou být kontraproduktivní a snižovat váhu předkládané analýzy. Za zvlášť významný prohřešek považujeme kombinaci výsledků jedné studie (eskalace dávky) s klinickými výsledky studie, která eskalaci dávky výslovně popírá. V původní práci T. Doležal a J. Slíva vycházeli z výsledků studie Finckha a spol., přičemž opomenuli užít informaci o dávkování léčiv během této studie (i když Finckha a spol. tuto informaci ve své práci uvedli) a hodnoty dávek odhadli podle jiných studií (a jak se ukázalo, dosti nepřesně). Jelikož lze předpokládat, že výše podané dávky má určitý význam pro výslednou účinnost léku, musíme konstatovat, že tímto počínem vnesli autoři T. Doležal a J. Slíva další nejistotu do kalkulace nákladové efektivity sledovaných léků, a to zcela zbytečně.

Významným prvkem, který by měl zvyšovat důvěryhodnost jakékoliv publikace, je výčet omezení, jež práce má. Zarážející však je, když autor uvede omezení FEA, která jsou v přímém rozporu s výchozími parametry původního článku. Takovýto konflikt kombinace výsledků není dle našeho názoru etický, zejména pokud o něm není nezasevěný čtenář autorem kompilace informován.

Již z principu a z povahy léčby protilátkami anti-TNF vyplývá, že se v průběhu léčby může u některých pacientů objevit rezistence na léčbu, vyžadující eskalaci dávky, nebo v krajním případě i změnu léčby. V žádném případě nechceme a nemůžeme popírat tento jev, popsany i pro adalimumab. Je to jedna z komplikací, se kterou se budoucí FEA biologické léčby budou muset čestně vypořádat. Na rozdíl od infliximabu, kde se zdá, že konsensus o eskalaci dávky již existuje, hodnocení adalimumabu a etanerceptu bude vyžadovat další sledování.

V Praze dne 28. července 2008

Literatura

- 1 Doležal T, Slíva J. Farmakoekonomické aspekty léčby anti-TNF léky v terapii revmatoidní artritidy v České republice. *Farmakoekonomika* 2007;2:82–85.
- 2 Prokeš M, Hladík J. Diskuse nad farmakoekonomickou studií hodnotící terapii anti-TNF léky u revmatoidní artritidy v ČR. *Farmakoekonomika* 2008;3:26–8.

- 3 Finckh A, Simard JF, Gabay C, et al. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:746–52.
- 4 Doležal T. Reakce na komentář M. Prokeše aj. Hladíka. *Farmakoekonomika* 2008;3:3. str. obálky.

Poznámky k původní práci „Nákladová efektivita bemiparinu v profylaxi v ortopedii v podmínkách České republiky – srovnání s enoxaparinem“

Michal Prokeš

Infopharm, a. s.

Tomáš Doležal, autor práce, jež byla publikována v minulém čísle (1), tvrdí, že výsledky analýzy ukazují, že tromboprofylaxe pacientů s náhradou kolenního kloubu je v podmínkách zdravotního systému České republiky nákladově efektivnější pro bemiparin ve srovnání s enoxaparinem a že náklady na jednoho pacienta jsou o 1 184,40 Kč nižší při užití bemiparinu než u enoxaparinu. Dále uvádí, že ve skupině 1 000 pacientů s bemiparinem bude zabráněno 42 tromboembolickým příhodám navíc v porovnání s enoxaparinem.

Tato práce vychází ze dvou předpokladů:

- že bylo prokázáno, že bemiparin je v ČR levnější (což po nahlédnutí do platného Číselníku VZP potvrzuji);
- že bylo prokázáno, že bemiparin přináší lepší výsledky v profylaxi tromboembolie než enoxaparin – což po prostudování práce Navarro-Quilise a spol. z roku 2003 (2) bohužel potvrdit nelze.

Farmakoekonomická studie vychází z výsledků klinické studie autorů Navarro-Quilis a spol. (2). V této studii byly vyhodnoceny výsledky léčby 324 pacientů, z nichž 160 bylo léčeno bemiparinem a 164 enoxaparinem. Primárním sledovaným parametrem byl počet případů hluboké žilní trombózy (HŽT) zjištěné venografií plus počet případů prokázaných symptomatických plicních embolií (PE) plus počet úmrtí z jakýchkoliv příčin u pacientů každé z větví studie. Dále byl sledován počet proximálních HŽT plus PE plus úmrtí. Sekundárními sledovanými parametry byly počet jednotlivých příhod (HŽT, PE nebo úmrtí) samostatně.

Výsledky této klinické studie byly následující:

Kombinovaná incidence HŽT + PE + úmrtí byla ve skupině s bemiparinem 32,1 % a ve skupině s enoxaparinem 36,9 %, rozdíl byl -4,8 %; 95% CI: -15,1 % až +5,6 %. Byla prokázána „non-inferiorita“ pro bemiparin ($p = 0,022$), ale nebylo prokázáno, že by bemiparin přinesl lepší výsledky než enoxaparin. Pro případnou superioritu bemiparinu byla totiž zjištěna hodnota $p = 0,36$ pro venograficky potvrzenou tromboembolickou nemoc (TEN) a $p = 0,174$ pro venograficky potvrzenou symptomatickou TEN. Lepší výsledky bemiparinu nebyly prokázány ani pro další parametr a ani pro sekundární parametry studie.

T. Doležal do výpočtů nákladové efektivity použil i rozdíly v pravděpodobnosti vzniku některých nežádoucích příhod,

i když ani tyto rozdíly nebyly statisticky významné (viz tabulka 7 jeho práce), přičemž kalkulace některých položek je nejasná (např. průměrný objem transfundované krve). Pro informaci přikládám tabulku 4 z originální práce Navarro-Quillis, kde autor vyhodnocuje bezpečnostní parametry léčby (tabulka 1).

Kromě toho je v textu zmíněn statisticky nesignifikantní rozdíl výskytu malé krevní podlitiny (bruising) v operační ráně (bemiparin: 18,9 %; enoxaparin: 22,3 %; $p = 0,41$) a výskytu mírné, přechodné trombocytopenie první pooperační týden (s tím, že 10. den po operaci se hodnoty spontánně upravily). Z tohoto hlediska se jeví hodnoty kalkulace nákladů těchto epizod (tabulky 4 a 5 práce T. Doležala, průměrně 2 670 Kč a 9 062 Kč) jako značně nejisté.

Z výše uvedených důvodů si dovoluji k tezi T. Doležala, že podávání bemiparinu je u pacientů s náhradou kolenního kloubu oproti enoxaparinu nákladově efektivnější, vyslovit antitezi: Podávání bemiparinu je stejně účinné, stejně bezpečné a stejně nákladově efektivní jako podávání enoxaparinu. Jediný „důkaz“ o rozdílu existuje v ceně obou léčiv, a ani ten není nezvratný, neboť v podmínkách zásobování výše uvedenými léčivy do nemocnic jsou uplatňovány zcela odlišné ceny.

Tímto ovšem neříkám, že pravdu musím mít nezbytně já, a ne T. Doležal, a dokonce připouštím, že kdybychom studii Navarro-Quilise a spol. (2) provedli např. 10x, většina výsledků by se mohla pohybovat blíže k průměrným hodnotám použitým T. Doležalem, a nikoli v krajních hodnotách rozptylu. V práci T. Doležala postrádám analýzu citlivosti, která by zohledňovala výše uvedené skutečnosti. Tyto skutečnosti podle mého názoru ukazují, že vypočtená hodnota rozdílu nákladů na jednoho pacienta nemusí být právě 1 184,40 Kč, že ani nemusí dosahovat hodnoty 118,40 Kč, a že dokonce může být i nulová. Síla důkazů pro hodnotu 1 184,40 Kč je totiž opravdu malá, což platí i o údajích, že léčba bemiparinem zabráni o 42 tromboembolických příhod na 1 000 pacientů s náhradou kolenního kloubu více než léčba enoxaparinem. Mám totiž pocit, že Navarro-Quilis a ostatní autoři jsou přesvědčeni, že klinický účinek bemiparinu je s účinkem enoxaparinu zcela shodný, neboť tak zní i závěr jejich práce.

Tabulka 1 Vyhodnocení bezpečnostních parametrů u pacientů léčených bemiparinem a enoxaparinem (tabulka 4 v práci Navarro-Quilis 2003)

Proměnná	Bemiparin (n = 189)	Enoxaparin (n = 191)	Rozdíl	95% CI rozdílu	Hodnota p
Krvácivé příhody celkem	7 (3,7 %)	7 (3,7 %)	0 %	-4,0 až 4,0	0,98
Krvácivé příhody velké	3 (1,6 %)	3 (1,6 %)	0 %	-2,5 až 2,5	1,00
Krvácivé příhody malé	4 (2,1 %)	4 (2,1 %)	0 %	-3,2 až 3,2	0,99
Průměr podaných transfuzních jednotek erytrocytů (SD)	1,2 (1,2 %)	1,1 (1,2 %)	0,1 %	-0,1 až 0,4	0,24
Počet pacientů s transfuzí	109 (58,6 %)	98 (52,1 %)	6,5 %	-3,6 až 16,5	0,21
Průměrný objem transfuzí (SD)	597 (612) ml	524 (609 ml)	73	-58 až 203	0,27
Průměrná ztráta krve drenáží (SD)	676 (371) ml	681 (369 ml)	5	-80 až 72	0,91
Počet pacientů s nežádoucími účinky, které byly spojeny se zkoumanou medikací	10 (5,3 %)	13 (6,8 %)	-1,5 %	-6,3 až 3,3	0,54
Počet pacientů se závažnými nežádoucími účinky spojenými se zkoumanou medikací	0	0	-	-	-
Úmrtí celkem	0	0	-	-	-

Literatura

1 Doležal T. Nákladová efektivita bemiparinu v profylaxi v ortopedii v podmínkách České republiky – srovnání s enoxaparinem. *Farmakoterapie* 2008;3:14:15–8.

2 Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, et al. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2003;1:425–32.

Poznámka redakce

V souvislosti se článkem MUDr. Tomáše Doležala, Ph.D., Nákladová efektivita bemiparinu v profylaxi v ortopedii v podmínkách České republiky – srovnání s enoxaparinem, uveřejněným: *Farmakoekonomika*, 2008;3(1):14–18, obdržela redakce další komentář PharmDr. Zdeňka Jučery, Ph.D., ze společnosti Sanofi Aventis.

Autor komentuje některé závěry srovnatelně s reakcí MUDr. M. Prokeše, zejména s ohledem na chybní analýzy citlivosti. Dále komentuje některé výchozí předpoklady (např. procento tromboembolických příhod a další). Závěrem komentáře je zpochybnění závěrů analýzy.

V této souvislosti zveřejňujeme opravu na str. 16: Výsledky ukazují, že... je u pacientů s náhradou kyčelního kloubu profylaxe bemiparinem... Správné znění věty je: Výsledky ukazují, že... je u pacientů s náhradou **kolenního kloubu** profylaxe bemiparinem... Za uvedenou chybu se omlouváme.

Jsme velmi rádi, že se na stránkách časopisu *Farmakoekonomika* začíná rozvíjet diskuse nad zveřejněnými výsledky analýz. I tato fakta nás vedou k úvahám o otevření diskusního fóra na webových stránkách společnosti.

Kvalita života u pacientů se srdečním selháním s implantovaným defibrilátorem

U pacientů s kompenzovaným, přesto však symptomatickým srdečním selháním není zavedení implantabilního kardiovertoru/defibrilátoru (ICD) spojeno se zhoršením jejich kvality života. Shodli se na tom autoři recentní studie SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), kteří prospektivně sledovali kvalitu života 2 521 pacientů se srdečním selháním, kterým byl implantován ICD anebo byli léčeni amiodaronem versus placebo. S ohledem na parametry srdeční funkce nebyl v horizontu 30 měsíců mezi skupinami pozorován žádný rozdíl. U pacientů s ICD byl sice pozorován určitý lepší pocit pohody oproti placebo, avšak rozdíl nebyl statisticky významný. Žádného rozdílu nebylo dosaženo ani v počtu dní strávených v neschopnosti. Přesto však s ohledem na krátké trvání studie je třeba tyto výsledky hodnotit prozatím spíše zdrženlivě.

Zdroj: Mark DB, et al. Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:999–1008.

Finančně výhodný solifenacin v léčbě OAB

Solifenacin, parasymptolytický působící látka využívaná v léčbě hyperaktivního močového měchýře (OAB), je v systému britského zdravotnictví nákladově efektivní. V tomto duchu je přinejmenším zmiňován v závěru jednoletého Markovova modelu vycházejícího z výsledků nedávné studie STAR (Solifenacin and Tolterodine as an Active comparator in a Randomised study), v níž byla porovnávána nákladová efektivita solifenacinu (5 či 10 mg) oproti tolterodinu (1R 2 mg či ER 4 mg) u nemocných s OAB. Náklady, s nimiž autoři ve svém modelu kalkulovali, odpovídají roku 2004/2005. Odhadnuté celkové roční náklady na 1 pacienta byly u léčby solifenacinem nižší (509 vs 526 £), a navíc právě solifenacin byl spojen i s mírně vyšší hodnotou QALY (+0,004). S přihlédnutím ke skutečnosti, že trvání modelu počítalo pouze s jednorocní extrapolací, označují autoři solifenacin jako nákladově efektivnější alternativu k léčbě tolterodinem.

Zdroj: Speakman M, Khullar V, Mundy A, et al. A cost-utility analysis of once daily solifenacin compared to tolterodine in the treatment of overactive bladder syndrome. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2173–9.

Paracetamol + ibuprofen jako nejlepší volba v pediatrii

Horečka je v dětském věku jedním z nejčastějších symptomů onemocnění. V této indikaci je v současnosti doporučováno užívání paracetamolu či ibuprofenu. V poslední době se však dokonce stále častěji setkáváme s využíváním kombinace obou těchto látek, nicméně dosud jsme neznali odpověď na otázku, zdali takové počínání je nákladově efektivní. Recentně však v časopise *British Journal of Medicine* byly publikovány výsledky cost-effectiveness analýzy, ze kterých je zřejmé, že kombinace obou látek je méně nákladná, a to jak v prvních dvou dnech onemocnění, tak i v 5denním horizontu (8,16 a 13,92 £). Náklady na samotný paracetamol po dvou dnech dosáhly částky 11,33 £ a za pět dnů dokonce 19,63 £. Ibuprofen byl levnější pouze z perspektivy rodičů, ovšem pouze během prvních 2 dnů. Při kalkulaci pěti dnů se díky kratšímu trvání nemoci urychlil návrat zpět do pracovního procesu a kombinace byla opět nejvýhodnějším léčebným přístupem.

Zdroj: Hollinghurst S, et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ* 337: Online first (8 pages), 2008. <http://www.bmj.com>.

Harned A. Antipyretic treatment for feverish young children in primary care: no persuasive evidence shows benefit of combining paracetamol and ibuprofen. *BMJ* 337: Online first (3 pages), 2008. <http://www.bmj.com>.

Kyselina zoledronová u žen s karcinomem prsu

Kyselina zoledronová je nákladově efektivní v prevenci úbytku kostní hmoty a výskytu fraktur u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu, které jsou léčeny inhibitory aromatázy. K tomuto závěru došli autoři studie s využitím Markovova modelu, již se zúčastnily ženy léčené inhibitory aromatázy po dobu 5 let ve věku nad 60 let, a sice společně s kyselinou zoledronovou v dávce 4 mg buď každého půl roku preventivně, anebo až v případě prokázaného úbytku kostní denzity. Průběžné podávání kyseliny zoledronové vedlo oproti oddálené aplikaci k dosažení přírůstku 0,052 QALY, přičemž cena za dosažené QALY odpovídala částce 25 515 £.

Zdroj: Logman JF, Heeg BM, Botteman MF, et al. Economic evaluation of zoledronic acid for the prevention of fractures in postmenopausal women with early-stage breast cancer receiving aromatase inhibitors in the United Kingdom. 2008 Breast Cancer Symposium: abstr. 177, 2008. <http://www.breastcasymposium.org>.

Paliativní chemoterapie a doba přežití u metastazujícího karcinomu střeva

Z výsledků recentní holandské studie je zřejmý jasný vliv chemoterapie na dobu celkového přežití u pacientů s metastazujícím karcinomem střeva. Studie byla přitom koncipována jako retrospektivní a v letech 1990–2004 její autoři sledovali mortalitní údaje u pacientů s diagnostikovaným metastazujícím karcinomem střeva ($n = 1\ 769$; 30,6 % nemocných bylo léčeno chemoterapií). Podání chemoterapie se v průběhu sledovaného období výrazně zvýšilo z původních 24 % v letech 1990–1994 na 58 % v letech 2000–2004 u osob do 70 let či ze 2 % na 23 % u osob starších. Podobně se lišil i medián celkového přežití: 26 týdnů v letech 1990–1994 vs 39 týdnů v letech 2003–2004. Na závěr je zdůrazněno zjištění, že u pacientů léčených chemoterapií byl medián přežití 57 týdnů, zatímco u pacientů bez této léčby pouze 22 týdnů.

Zdroj: Meulenbeld HJ, van Steenbergen LN, Janssen-Heijnen MLG, et al. Significant improvement in survival of patients presenting with metastatic colon cancer in the south of The Netherlands from 1990 to 2004. *Ann Oncol* 2008;19:1600–4.

Abatacept v léčbě anti-TNF rezistentní revmatoidní artritidy

Abatacept, jakožto selektivní imunosupresivní látka zabraňující aktivaci T-lymfocytů mechanismem kostimulační modulace, je nákladově efektivní léčbou u pacientů se středně těžkou až těžkou formou revmatoidní artritidy rezistentní na podání anti-TNF léčby. S využitím dat ze studie ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-tumor necrosis factor Inadequate responders) byl vytvořen model kohorty 1 000 žen ve věku 55–64 let, které byly léčeny abataceptem v dávce 500–1 000 mg v 1., 14. a 29. den a následně každé 4 týdny. Z perspektivy plátce bylo v porovnání s monoterapií DMARD zjištěno, že přidání abataceptu k této léčbě vedlo ke získání 1 QALY/1 pacient/10 let, respektive 1,6 QALY/1 pacient/zbytek života. Průměrná výše celkových nákladů spojených s léčbou (diskontace 3 %/rok) se podáním abataceptu navýšila o 45 497 \$ v uvažovaném 10letém horizontu a o 58 225 \$ po zbytek života. Přírůstkové náklady pro abatacept versus DMARD samotné dosáhly hodnoty 50 576/QALY/10 let, respektive 45 979 \$ doživotně.

Zdroj: Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, et al. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Rheumatol* 2008;35:1745–53.

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



