

# farmako eKO nomika

# 1

květen 2010  
ročník 4  
číslo 1

## fórum z ČFES

***Diskusi o systému úhrad je třeba depolitizovat*** 1  
Radim Petráš

***Umíme utrácet. Umíme i šetřit?*** 2  
Emil Zörner

## přehledová práce

***Analýza senzitivity a její místo ve farmakoeconomické studii*** 4  
Michal Prokeš

## původní práce

***Farmakoeconomika inzulínových analog adaptací modelu CORE Diabetes na specifika České republiky*** 10  
Ester Suchánková, Tomáš Doležal, Karel Rychna, Marek Honka, Dagmar Bartášková

***Výskyt hyperaktivního močového měchýře u pacientů s benigní hyperplazií prostaty v České republice: studie HYPPO – HYPeRplasia of Prostate and Overactive bladder*** 16  
Tomáš Hanuš, Libor Zámečník, Tomáš Doležal, Zuzana Karmazínová

***Hodnocení kvality farmakoeconomických studií v rámci procesu stanovování výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v České republice*** 21  
Alena Petříková, Tomáš Doležal, Ester Suchánková

***Farmakoeconomika linezolidu v terapii methicillin-rezistentních infekcí Staphylococcus aureus*** 29  
Ester Suchánková, Tomáš Doležal, Petr Hájek, Pavel Kovář

***Studie BURDEN (Burden and Quality of Life in ChRonic Obstructive BP Disease Exacerbation)*** 34  
Jana Skoupá, Markéta Bláhová, Viktor Kašák, Václava Černá, Marek Malý, Ester Suchánková

***Klinické a ekonomické aspekty druhé linie biologické léčby revmatoidní artritidy – zaměření na abatacept*** 37  
Jana Skoupá, Václava Černá, Lucie Kutíková, Jan Uhlíř

## Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

vím, že už jste tomu také nevěřili, ale stalo se to skutečností – právě vychází nové číslo časopisu Farmakoekonomika. Navazujeme na mladou tradici, která byla v minulém roce přerušena. V plánu máme vydat v letošním roce minimálně ještě jedno číslo, může však jich být i více, pokud nás podpoříte svými odbornými příspěvky.

Věřím, že farmakoekonomika se jako disciplína používaná k hodnocení nákladů a přínosů léčiv v České republice již začíná usazovat, ale před námi je stále mnoho metodické a výzkumné práce. Čekají nás volby, a protože i tak odborný a apolitický proces, jako je stanovování cen a úhrad léčiv, bývá u nás politickým tématem, můžeme se dočkat mnohých změn. Nezbyvá, než si držet palce, že míra odbornosti a standardních mezinárodních principů v celém procesu spíše poroste. Česká farmakoekonomická společnost otevírá k diskusi průběžně některá aktuální témata a v tomto čísle si můžete přečíst názor asociací farmaceutických výrobců na celou problematiku. V následujících číslech se pokusíme oslovit další účastníky procesu. Je realitou, že jakákoliv významnější změna systému stanovování cen a úhrad léčiv bude vyžadovat legislativní kroky, a z tohoto pohledu bude klíčové složení nové poslanecké sněmovny parlamentu. Již dnes bychom se měli ptát politiků, jaké změny plánují, a především zda je mají promyšlené a kam ve své koncepci směřují.

Ještě o něco smutnějším příběhem je diskuse kolem Health Technology Assessment (HTA). Odborná diskuse prakticky neprobíhá, přitom současná praxe hodnocení medicínských a ekonomických aspektů zdravotních technologií – včetně léčiv – po zavedení principů HTA přímo prahne. Byl jsem šokován, když po zadání klíčového slova „HTA“ do české verze vyhledávače Google byl relevantní odkaz na Health Technology Assessment až na 8. místě. Je poměrně ilustrativní, že první místo obsadil odkaz na Hockey Talent Academy (rovněž HTA). Potom se nedivme, že Češi jsou vnímáni jako národ, který umí honit kus gumy klackem po ledě, ale v oblasti racionálního hodnocení zdravotnických technologií první ligu určitě nehrajeme. Na téma HTA plánuje ČFES v průběhu podzimu 2010 širší diskusní fórum, které by mělo definovat výhled v této oblasti na delší časový horizont.

Kvapem se blíží významná událost – 13. výroční Evropský kongres ISPOR, který se bude konat 6–9. listopadu 2010 v Praze. Je to poprvé, kdy se tento evropský kongres koná v některé z bývalých komunistických zemí. Za to, že to bude právě v Praze, vděčíme spíše její turistické atraktivitě než věhlasu farmakoekonomiky a outcomes research v České republice. Nicméně bezpochyby je to příležitost, jak by mohla tato disciplína u nás zapustit hlubší kořeny. Proším tímto všechny členy České farmakoekonomické společnosti, aby šířili povědomí o Pražském kongresu ISPOR ve svém okolí a dali mu co největší publicitu. Výbor ČFES se pokusí na kongres pozvat zástupce zdravotních pojišťoven a státní správy. Rovněž je důležité, aby čeští farmakoekonomové v co největší míře prezentovali své práce formou přednášek či posterů. Termín pro zaslání abstrakt končí 22. června, takže ještě máme nějaký čas.

Bližší událostí je ovšem již 5. Slovenská a česká farmakoekonomická konference, tentokrát 17. června v Bratislavě. Jako nosná témata byly vybrány Kvalita života, Léková politika a Farmakoekonomika v praxi. Všichni jste srdečně zváni – nejen proto, že je velmi zajímavé souběžně sledovat racionalitu a efektivitu českého a slovenského systému regulace cen a úhrad léčivých přípravků.

Krásné jarní dny

**Tomáš Doležal, šéfredaktor**

### Redakční rada:

MUDr. Jana Skoupá  
*Pharma Projects, s.r.o., Brno*  
MUDr. Martin Anders, Ph.D.  
*Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha*  
PhDr. Lucie Antoňová  
*Institut ekonomických studií FSV UK, Praha*  
Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.  
*Léková komise SZPČR*  
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*  
Prof. 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, Ve Žlíbku 1800/77, 193 00 Praha 9  
SMS 777 333 370, email send@send.cz, 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.

© 2010 Farmakon Press, spol. s r.o.

## ***Diskusi o systému úhrad je třeba depolitizovat***

**Radim Petráš**

Výkonný ředitel Asociace inovativního farmaceutického průmyslu

Jako asociace reprezentující zájmy inovativního farmaceutického průmyslu jsme s nadějí sledovali změny, které do České republiky přinesla novelizace zákona o veřejném zdravotním pojištění týkající se stanovování cen a úhrad léků. Ta vstoupila v platnost od 1. ledna 2008 a vytyčila si bezesporu velmi ambiciózní cíle.

Členské společnosti AIFP si od přijetí této novely slibovaly především jasné stanovení pravidel pro posuzování léčiv včetně jejich cen a úhrad, které by zajistilo objektivitu a vedlo k zefektivnění a zprůhlednění celého systému. Naše volání po změně bylo částečně vyslyšeno. Uvítali jsme, že byla stanovena konkrétní pravidla a lhůty a že každá společnost získala možnost projednávat svou žádost v rámci individuálního správního řízení. Zároveň jednotlivé společnosti získaly formální prostředky, jak vyjádřit svůj případný nesouhlas s rozhodnutím Státního ústavu pro kontrolu léčiv, který od roku 2008 nově převzal veškeré pravomoci týkající se rozhodování o cenách léků a jejich úhradách ze zdravotního pojištění.

Asociace inovativního farmaceutického průmyslu však zároveň od počátku upozorňovala na některá úskalí související se změnou celého systému. Státní ústav pro kontrolu léčiv jako garant započal nejdříve s revizí maximálních cen, která českému zdravotnímu systému bezesporu zajistila okamžité úspory a odrazila se i na nižších doplatcích pacientů za léky. Poněkud komplikovanější však byly některé další kroky SÚKL týkající se celkové revize systému úhrad formou správního řízení. V jeho rámci Ústav kromě přehodnocení stanovené výše a podmínek úhrady posuzuje i zařazení lékového přípravku do tzv. referenčních skupin. Konkrétně je třeba z hodnověrných zdrojů prozkoumat cenu léků (v celé referenční skupině) ve všech 26 zemích Evropské unie, posoudit způsob používání

léku u nás či stanovit, kteří lékaři budou moci lék předepisovat pacientům s určitým druhem a stupněm onemocnění.

Je nesporné, že současný systém stanovování úhrad, založený na vyhledání nejnižší aktuální ceny pro alespoň přibližně stejný lék ve všech zemích EU, má významný dopad na českou lékovou politiku. Tak, jak je v současné době nastaven, staví Českou republiku, pokud jde o ochotu hradit pacientům jejich léky, na úroveň zemí, jako je Rumunsko či Bulharsko.

Řešením by mohlo být přehodnocení pohledu na šíři referenčních skupin, změna v posuzování dostupnosti přípravku či vyloučení „cenově extrémních“ zemí na obou koncích spektra při stanovování úhrad. Zároveň bychom uvítali zjednodušení modelu pro zacházení se směnnými kursy (delší fixace) a nalezení jednoduššího rámce pro administrativní proces, než v současné době nabízí správní řád. Navrhovaný rámec by měl přitom zachovávat individuální přístup či možnosti odvolání a soudního přezkumu. Věříme, že ke zlepšení situace na českém farmaceutickém trhu by přispěl i rychlý a jednoduchý proces pro vstup dalších generik do již generifikovaných molekul a změna v povinnosti provést kompletní revizi cen a úhrad „nejméně jednou ročně“.

AIFP se domnívá, že je třeba problematiku úhradového systému odpolitizovat a přenést ji výhradně do odborné roviny. Opakovaně proto nabízíme své zkušenosti a znalosti s cílem přispět konstruktivním způsobem k této debatě. Jsme zároveň připraveni kdykoliv vstoupit v jednání s dalšími zainteresovanými stranami a řešit situaci, která je velmi nepřehledná a pro českého pacienta nevýhodná.

Praha, 26. února 2010

## Umíme utrácet. Umíme i šetřit?

**Emil Zörner**

Výkonný ředitel, Česká asociace farmaceutických firem

Od zavedení nového systému v roce 2008 si svého času všichni účastníci slibovali větší transparentnost a předvídatelnost. Pokud považujeme za transparentnost systém správních řízení a dostupnost spisových materiálů, pak systém takový je. Nicméně je nutno zdůraznit, že je zcela nepředvídatelný – jak pro výrobce, tak i pro další účastníky, zejména pro pacienty.

Za více než dva roky od zavedení nových pravidel jsme dospěli do situace, kdy systém vykazuje závažná pochybení ohrožující stabilitu celého sektoru. Jeho největším selháním jsou odlišné úhrady plně srovnatelných léků a nedodržování zákonem stanovených lhůt provádění řízení.

Běžné jsou odlišné úhrady u plně ekvivalentních přípravků se stejnou účinnou látkou, stejným obsahem této účinné látky a stejnou velikostí balení. Takové rozdíly se pohybují ve výši desítek procent, výjimkou však nejsou ani stovky procent. To vede na jedné straně k závažnému porušování konkurenčního prostředí, kdy jsou firmám dány odlišné finanční podmínky, na straně druhé zcela chybí podpora pro systém i plátce cenově výhodnějších léků. V případě levnějšího přípravku je lékárník za jeho vydání „trestán“ nižší marží. Je-li pak úhrada extrémně nižší než u konkurenčních přípravků, třeba i desetkrát nižší, lze předpokládat, že takový přípravek zodpovědně hospodařící firma nemůže uvést na trh nebo jej na trhu udržet.

Další velmi závažný nedostatek systému se projevuje v tom, že SÚKL nemůže provést všechna zadaná hodnocení podle požadovaných termínů. Zadání, která měla být splněna již v roce 2008, nebyla naplněna dodnes a většina revizních řízení nebyla dosud uzavřena. Přitom zákon požaduje, aby revize byla prováděna minimálně jedenkrát ročně. Podle našeho názoru nespočívá problém pouze v nedostatečné aktivitě SÚKL, ale především v přílišné složitosti systému a metody hodnocení, a tedy v časové náročnosti procesu. Jsou výrazně překračovány lhůty určené pro stanovení cen a úhrad. To má za následek opožděný vstup generických přípravků na český trh, na což doplácí především zdravotní pojišťovny a pacienti.

I bez opožděného vstupu generických přípravků jsou v daném právním a obchodním uspořádání pouze velmi omezeně využívány generické přípravky, jelikož systém v řetězci lékař – lékárník – pacient neposkytuje žádnou motivaci k předepsání, vydání a použití levnějšího léku. Léková politika je neúplná, neboť se zaměřuje pouze na stranu nabídky (ceny a úhrady) a zanedbává zcela stranu poptávky, tedy ty, kteří o volbě léku rozhodují.

Ve snaze přizpůsobit stanovování cen a úhrad požadavkům Evropské unie byl vytvořen systém, který se v praxi ukázal jako chybný a nesplňující původní záměry. Je možné, že při novelizaci zákona tento dopad nebyl zřejmý. Nicméně je nepochopitelné, proč za posledních 27 měsíců nebyla přijata opatření k nápravě. Již během roku 2008 byly nedostatky a omyly systému zřejmé. Vzhledem k tomu, že se nejedná o problém politický, ale o záležitost ekonomickou se závažným dopadem na celou společnost, bylo jistě možné i přes všechny okolní politické neshody najít cestu, jak systém opravit. Proč k tomu dodnes nedošlo, nelze pochopit.

Podle názoru České asociace farmaceutických firem je nyní nutné co nejdříve provést alespoň jednu jednoduchou a neproblematickou změnu systému, která by umožnila generickým přípravkům urychlený vstup na trh pomocí zkráceného řízení a znamenala by pro systém úspory a zefektivnění výdajů v řádu miliard. Přitom by se cena a úhrada stanovovaly v analogii k lékům již zavedeným na českém trhu. Vyloučilo by se tak určování podle velmi rychle proměnlivých a nespolehlivých cen v zahraničí. Paragrafované znění jednoduché legislativní změny Česká asociace farmaceutických firem připravila a od začátku roku je marně předkládá zodpovědným orgánům a zákonodárcům.

Dalším krokem pak musí být důkladná revize všech slabín a nedostatků systému a s ní spojený nový návrh zákona o veřejném zdravotním pojištění. Na vytvoření takovýchto změn by se měly podílet všechny subjekty a odbornosti, jichž se léková politika týká. Jen tak bude možné se vyhnout selhání systému v praxi.

## **Intenzivní kurs aplikované farmakoekonomiky**

### **Blok 1 (září 2010)**

#### **Základy farmakoekonomiky – 25. 9.**

Úvod do farmakoekonomiky; základní pojmy a analýzy, zdroje dat o účinnosti a bezpečnosti, evidence-based medicine, data z reálné klinické praxe, hierarchie důkazů; analýza nákladů (costing), přímé a nepřímé náklady; farmakoekonomika jako součást HTA a procesu market access

(+ interaktivní seminář: **Současná situace HTA v regionu střední Evropy** – T. Tesař, Z. Kalo)

### **Blok 2 (říjen 2010)**

#### **Analýza nákladové efektivity I – 23. 10.**

Plánování analýzy nákladové efektivity a její provedení, správnost vložených údajů, volba typu analýzy, analýza typu cost-minimisation, analýza typu cost-effectiveness, analýza typu cost-benefit, statistické postupy ve farmakoekonomických analýzách, hranice ochoty platit (WTP), hodnocení kvality farmakoekonomických analýz

(+ interaktivní seminář: **Klinické vstupy do farmakoekonomických analýz – pohled odborných společností** – J. Švihovec, M. Kvapil)

### **Blok III (listopad 2010)**

#### **Analýza nákladové efektivity II – 20. 11.**

Metodika měření kvality života, kalkulace utility a její použití, analýza typu cost-utility, úvod do farmakoekonomického modelování, dlouhodobé vs krátkodobé výsledky, analýza senzitivity, specifika orphan drugs a vysoce inovativních produktů.

Zadání praktických úloh

(+ interaktivní seminář: **Specifika procesu market access v České republice** – A. Kmínek, A. Kutahov)

### **Blok IV (prosinec 2010)**

#### **Analýza dopadu na rozpočet – 11. 12.**

Zdroje dat pro analýzu dopadu na rozpočet, epidemiologická data, současné požadavky v ČR a SR, rozdíly mezi ambulantními a nemocničními produkty, modely sdílení rizika mezi výrobcí a plátcí, praktické příklady

(+ interaktivní seminář: **Jaké jsou praktické požadavky plátců?** – T. Soharová, K. Němeček)

### **Blok V (leden 2011)**

#### **Praktická aplikace farmakoekonomických analýz v systému ČR a SR – 22. 1.**

Současný legislativní rámec pro nákladovou efektivitu, požadavky SÚKL a zdravotních pojišťoven, situace a požadavky pro Slovensko, řešení praktických úloh (kazuistik) ve správním řízení

(Pohled ze Slovenska – D. Tomek)

**Řešení praktických úloh**

\* Každý blok tvoří 6 hodin intenzivní výuky obsahující přehled dané problematiky + praktická cvičení a interaktivní seminář.

\* Program je plánován vždy na sobotu mezi 9. a 15. hodinou.

\* Kurs je zakončen certifikátem.

\* Počet účastníků je omezen na 20.

**Cena:** 49 000 Kč bez DPH

pro státní a veřejné instituce 39 000 Kč (tj. sleva 20 %)

### **Lektoři**

Tomáš Doležal – Institut pro zdravotní ekonomiku

Tomáš Tesař – Farmaceutická fakulta Bratislava

Dominik Tomek – Slovenská farmakoekonomická společnost

Dalibor Svoboda – Pharmtest

Jan Švihovec – Česká lékařská společnost JEP

Milan Kvapil – Česká diabetologická společnost

Zoltan Kalo – Health Economics Research Centre, Budapešť

Aleš Kmínek – Astra Zeneca ČR

Jana Skoupá – Pharma Projects

Alexey Kutahov – Novartis CEE



**Kontakt pro zájemce:**

dolezal@farmakoterapie.cz

# Analýza senzitivity a její místo ve farmakoekonomické studii

Michal Prokeš

Infopharm a.s., Praha

## Úvod

Někteří lidé stále ještě nemají k farmakoekonomickým studiím důvěru. Jednou z příčin je nedůvěra k informaci, jejíž validitu si člověk nemůže jednoduše ověřit. Přečteme si například, že je třeba vynaložit 333 333 Kč na nový lék, abychom získali jeden rok kvalitního života (QALY). Člověka napadne, že ta suma je příliš přesná na to, aby byla pravdivá, a zeptá se: Jak moc se mohou výdaje na 1 QALY u mých pacientů lišit od uvedeného čísla? Dokážeme u našich pacientů dosáhnout zlepšení o 1 QALY za 300 000 Kč, nebo spíše za 400 000 Kč, nebo budeme muset vynaložit mnohem vyšší sumu? Nedokáže-li studie alespoň základním způsobem odpovědět na tyto otázky, je pravděpodobné, že výsledky příslušné práce nebude nikdo brát vážně. Proto je vhodné, aby nejistota údajů předkládaných čtenáři ve studii byla náležitým způsobem zohledněna. To znamená, že výpočty nákladové efektivity by měly být zopakovány pro skupiny pacientů, kteří se v určitých parametrech liší od průměrných hodnot, jež byly použity k výpočtu základního (průměrného) případu (base-case). Analýza senzitivity spočívá v následujícím:

- v identifikaci proměnných, které mohou být v reálné praxi odlišné od údajů použitých při výpočtu nákladové efektivity u základního případu;
- v kvantifikaci dopadu běžných odchylek od průměru na výsledky farmakoekonomické analýzy.

Odchylky je třeba vyhledávat a kvantifikovat jak na straně nákladů na léčbu, tak i na straně výsledků léčby. Je žádoucí, aby se analýza senzitivity stala samozřejmou součástí každé farmakoekonomické studie, a proto guidelines ČFES její provádění doporučují. Znamená to sice, že sestavování studie bude časově náročnější, rozdíl však není výrazný a čas strávený navíc se vyplatí. V tomto článku je popsán návod, jak pro farmakoekonomickou studii se-

stavit jednoduchou analýzu senzitivity typu „tornado graf“. Dále je vysvětleno, jak porozumět grafům často užívaných typů pravděpodobnostních analýz senzitivity (PSA) typu Monte Carlo a Cost-effectiveness acceptability curve, neboť ty jsou často publikovány v zahraničních studiích.

## Nejistota a variabilita výsledků

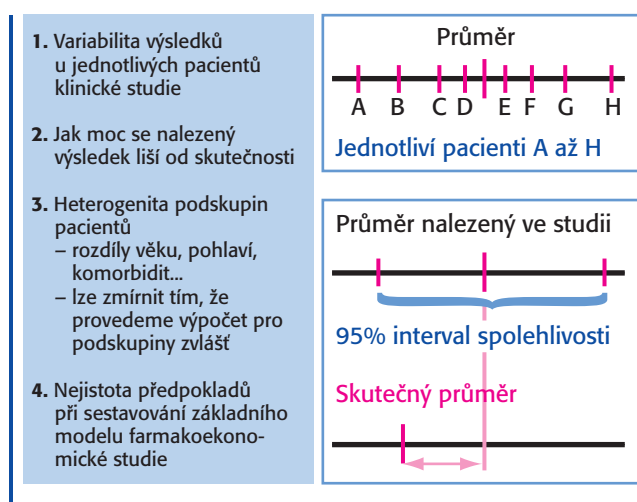
Farmakoekonomická studie bývá založena na klinické studii nebo na studii, která popisuje reálnou klinickou praxi. Většinou se jedná o zahraniční studie, jejichž výsledky jsou automaticky akceptovány v jiných zemích. To je v zásadě správné, neboť snižuje-li určitý inhibitor ACE krevní tlak u pacientů v Kanadě, lze očekávat, že jej bude snižovat i u českých pacientů.

Pro farmakoekonomu je sice důležité, že krevní tlak klesá nebo že se život pacienta prodlužuje, ale důležitější je, o kolik, protože s těmito hodnotami pak dále pracuje. Zjistíme-li ze studie, že v Kanadě byl v jedné studii pokles mortality 10 %, můžeme předpokládat, že v ČR bude pokles mortality podobný (u pacientů s tímž onemocněním léčeným identicky), nikoli však úplně stejný. Ani při opakování stejné studie na stejně definované populaci nedosáhneme zcela shodného výsledku, ale výsledku, který se bude od předchozího poněkud lišit. Jinak řečeno, při opakování prováděných studií na totožné populaci se budou výsledky pohybovat v určitém rozmezí (např. Greenhalgh T, 2003 [1]), které je více či méně široké. Jak poznáme, že odchylka výsledku není náhodná, respektive že účinnost léku A oproti léku B je skutečně vyšší? Důležitá je hodnota  $p$ , vyjadřující pravděpodobnost, zda určitý výsledek vznikl náhodou, či nikoliv. Je-li  $p = 0,05$ , znamená to, že máme 95% pravděpodobnost, že rozdíl výsledků léčby lékem A a B není náhodný, a je-li  $p = 0,01$ , máme 99% „jistotu“. Je výhodné, pokud jsou výsledky klinické studie vyjádřeny též rozptylem, například: „Počet přežívajících

pacientů po půl roce při terapii lékem A je o 10 % (95% CI: 5 % až 15 %) vyšší než při terapii lékem B". To znamená, že budeme-li opakovat stejný pokus se stejnou populací dvacetkrát, dostaneme devatenáctkrát výsledek v intervalu 5% až 15% rozdílu přežití pacientů. My však budeme mít poněkud odlišnou populaci pacientů, s nimiž se bude poněkud jinak zacházet. I když odlišnosti (z hlediska medicíny) nebudou velké, může být skutečná variabilita výsledků vyšší.

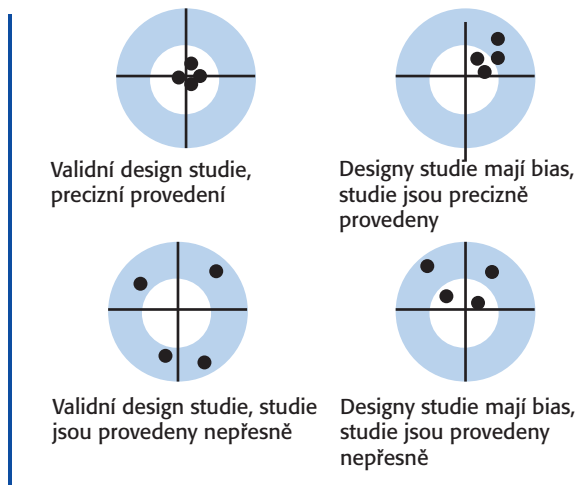
Při provádění studie, respektive při interpretaci jejich výsledků, se potýkáme s několikerou nejistotou a variabilitou výsledků (viz též **obrázek 1**).

**Obrázek 1** Nejistota a variabilita výsledků



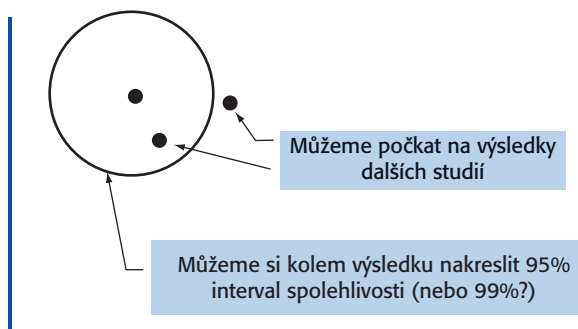
1. Variabilita výsledků u jednotlivých pacientů klinické studie: Je-li hodnota průměrného přežití pacientů 3 roky, je zřejmé, že někteří pacienti zemřeli dříve a jiní později. Rozdíly výsledků jednotlivých pacientů jsou výzkumníkům známy a tento rozptyl je možno dobře popsat.
2. Rozdíl mezi zjištěným výsledkem a skutečností: zjistili jsme, že popsaná skupina pacientů měla průměrné přežití 3 roky, avšak tento výsledek byl ovlivněn i určitými bias. Pokud by všechny bias byly odhaleny a zohledněny (ideální případ), výsledná hodnota (tedy skutečný průměr přežití) by byla např. 3,5 roku, to ovšem výzkumník (ani nikdo jiný) v okamžiku ukončení příslušné studie neví.
3. Heterogenita podskupin pacientů: rozdíly věku, pohlaví, komorbidit, kopreskripce aj. Lze identifikovat při analýze podskupin.
4. Nejistota předpokladů při sestavování základního modelu studie, respektive farmakoekonomické studie (jak přesně popisuje skutečnost rozhodovací strom nebo Markovův model, zda badatel nezapomněl na nějakou důležitou „větév“ vývoje onemocnění).

**Obrázek 2** Provádění studie vyžaduje zručnost jako při střelení na terč



Provádění studie v něčem připomíná střelbu na terč, neboť se také snažíme zasáhnout cíl s co největší možnou přesností. Cílem je zjistit skutečnou hodnotu výsledků léčby, respektive co možná nejvíce minimalizovat odchylky od objektivní reality. Při provádění studie však nesledujeme celou populaci (např. osoby se srdečním selháním NYHA III v určité zemi), ale jen osoby vybrané do studie. V zásadě se můžeme dopustit dvojí chyby: vnést do studie určité systémové zkreslení (bias), nebo provádět výběr pacientů nebo měření „nepřesně“, respektive „nedbale“. „Nepřesný výběr“ může být neúmyslně způsoben např. tím, že do studie jsou vybráni pacienti s různými komorbiditami a dalšími léky, přičemž některé z chorob nebo léků mohou interagovat s lékem A nebo s lékem B, jejichž účinky jsou ve studii zkoumány. Proto při velkém rozptýlu hodnot je vhodné provést analýzu podskupin, ze které mohou vyplynout příčiny neúspěchu. **Obrázek 2** dokresluje možné vztahy mezi bias a „nepřesným“ provedením studie (2). Výzkumník studie i čtenář však jsou v mnohem obtížnější situaci, neboť střelec i rozhodčí střeleckých závodů přesný střed terče vidí, my však nikoliv – my vidíme jen výsledky jedné či více studií, z nichž pak můžeme odvozovat, kde se asi bude nacházet

**Obrázek 3** Ve skutečnosti vidíme pouze výsledek studie, nikoli střed terče

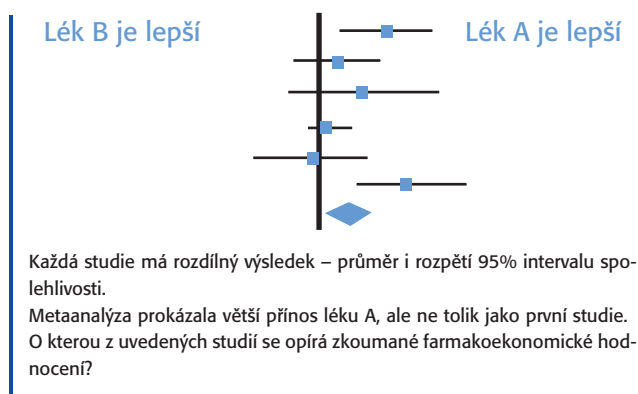


## přehledová práce

„skutečný“ výsledek vlivu léků A a B na přežití pacientů. Přitom se snažíme odhadnout, jak by asi dopadla studie, kdyby byla prováděna v ČR (další zásah do pomyslného terče, který též nebude zacílen zcela přesně – **obrázek 3**).

Nejistota výsledků jednotlivých studií je znázorňována v metaanalýze prováděné např. Cochrane Collaboration způsobem uvedeným na **obrázku 4**. Místo jednotlivých bodů, které označují zásahy do terče, vidíme úsečky vyjadřující rozptyl a vyznačené průměrné hodnoty zjištěné v jednotlivých studiích.

**Obrázek 4** Příklad metaanalýzy Cochrane Collaboration



### Jednocestná analýza senzitivity

Při analýzách senzitivity se snažíme namodelovat, jak velký vliv mají jednotlivé faktory na přesnost výsledku našich výpočtů a na naši předpověď, že právě takové nákladové efektivity bude dosaženo v ČR.

Při jednocestné analýze senzitivity vždy měníme jen jednu proměnnou, kterou jsme zadali do výpočtu nákladové efektivity. Zpravidla to bývá účinnost léčby, nebo počet komplikací vedoucích k hospitalizaci, nebo cena léčby apod. Jako příklad

vezměme fiktivní farmakoekonomickou studii, která prokazuje nákladovou efektivitu u léku Alfin oproti léku Betin. Tato studie je založena na (fiktivní) klinické studii trvající půl roku, která prokázala, že podání léku Alfin přináší lepší výsledky na přežívání pacientů než podání dosud užívaného léku Betin. Z jiné studie jsme čerpali údaj o celkovém přežívání pacientů se shodným zdravotním stavem, zjistili jsme, že průměrné přežití je 3 roky, a odhadli jsme, že poslední pacient zemře za 6 let (**obrázek 5**). Počet let, které jsme podáním Alfinu získali oproti podání Betinu, je rozdíl ploch pod křivkou, tedy rozdíl mezi 2,535 roku u pacientů s Alfinem a 2,210 roku u pacientů s Betinem, což činí 0,325 roku.

Z číselníku léků zjistíme, že cena Alfinu je 31 000 Kč a cena Betinu 1 000 Kč.

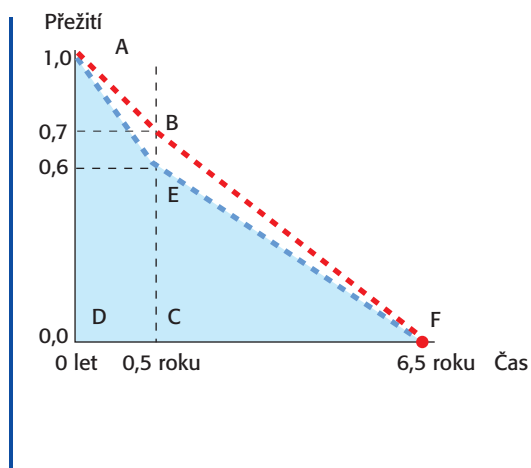
Nákladovou efektivitu Alfinu oproti Betinu vypočteme následujícím způsobem:

$$\text{ICER} = \frac{31\,000 - 1\,000}{2,535 - 2,21} = \frac{30\,000}{0,325} = \mathbf{92\,307,69\,Kč}$$

za jeden rok zachráněného života navíc.

Jelikož nelze předstírat, že jsme nákladovou efektivitu dokázali vypočítat s přesností na haléře, provedeme jednoduchou analýzu senzitivity. K tomu potřebujeme rozbor klinické studie, odkud jsme čerpali údaje o zachráněných letech života, i rozbor zdrojů, odkud jsme čerpali náklady na léčbu. Pečlivě si též projdeme seznam předpokladů, na základě kterých jsme jednotlivé hodnoty nákladů i užitků zadali do výpočtu. U každého důležitého údaje, který může ovlivnit výsledek, zhodnotíme, s jakou přesností je dotýčný údaj zjištěn a jaké reálné odchylky je možno očekávat. Kromě hlubokého zamyšlení je též nezbytné třeba čerpat z další dostupné odborné literatury, výhodné je také poradit se s odbornými lékaři, kteří u nás léčí pacienty s příslušným onemocněním.

**Obrázek 5** Fiktivní farmakoekonomická studie



	Cena 1 léčebné kúry v ČR	Roky života (viz klinická studie)
Alfin	31 000 Kč	2,535
Betin	1 000 Kč	2,210
<b>Rozdíl</b>	<b>30 000 Kč</b>	<b>0,325</b>

**Cena 1 roku zachráněného života navíc při používání Alfinu místo Betinu:**

$$30\,000 : 0,325 = 92\,307,69$$

**ICER pro LYS: 92 307,69 Kč.  
Jak přesný výsledek jsme získali?**



**Tabulka 1** Změny nákladové efektivity Alfinu oproti Betinu při změně čtyř parametrů

Proměnná	Základní případ	Změna 1	Výsledek 1	Změna 2	Výsledek 2
Cena Alfinu minus cena Betinu	30 000 Kč	22 000 Kč	-24 615 Kč	35 000 Kč	15 385 Kč
Počet hospitalizací za rok	10 %	7 %	-12 000 Kč	15 %	21 600 Kč
Průměrné celkové přežívání pacientů	3 roky	4 roky	-21 719 Kč	2 roky	41 026 Kč
Rozdíl v účinnosti Alfinu oproti Betinu, respektive pokles mortality	10 %	15 %	-30 769 Kč	5 %	92 308 Kč

Jaké parametry mohou být v reálné české praxi rozdílné od parametrů zahraniční studie? **Účinnost** Alfinu, respektive rozdíl mortality při léčbě Alfinem oproti Betinu za půl roku, **délka přežití** pacientů (viz rozptyl, který je jistě zmíněn v příslušné studii), jiná **četnost následných hospitalizací** (důležité pro náklady na péči), jiný počet ambulantních vyšetření apod. Výrobce Alfinu jistě do analýzy senzitivity započte i možnost, že rozdíl v přežívání pacientů bude trvat, a že tedy celkové průměrné přežití bude po Alfinu delší (to znamená, že křivky přežívání se na grafu neseťkají v bodě F, ale protnou osu X v různých bodech).

Jaké parametry mohou být změněny v oblasti nákladů? Snížení cen léků, jiná diskontní sazba (nezapomínejme, že farmakoekonomickou studii provádíme z časové perspektivy 6 let), jednotková cena za den hospitalizace apod.

**Tabulka 1** znázorňuje vybrané proměnné, které mohou ovlivnit výsledek farmakoekonomické studie. Pro každou proměnnou uvádíme hodnoty použité pro výpočet základního případu a hodnoty změněné (změna 1 a změna 2). Změněné hodnoty jsme též dosadili do vzorečku pro výpočet ICER. Nově vypočtené hodnoty ICER jsou v tabulce znázorněny jako rozdíl oproti výsledku základního případu (base-case), u kterého je ICER 92 308 Kč za jeden rok života navíc. V prvním řádku tabulky při změně 1 nepočítáme s rozdílem cen Alfinu a Betinu 30 000 Kč, ale pouze 22 000 Kč (k tomu může dojít, zlevní-li výrobce Alfin), ve druhé změně naopak počítáme s tím, že se v ČR nepodaří dojednat s výrobcem tak významnou slevu jako v Kanadě, odkud studie pochází. V posledním řádku při změně 2 (úplně dole vpravo) počítáme s podstatně nižší účinností Alfinu (rozdíl od Betinu jen 5 %), což má za ná-

sledek dvojnásobné náklady na rok zachráněného života navíc, konkrétně tedy 92 308 Kč (základní případ) plus 92 308 Kč rozdílu, celkem tedy 184 616 Kč.

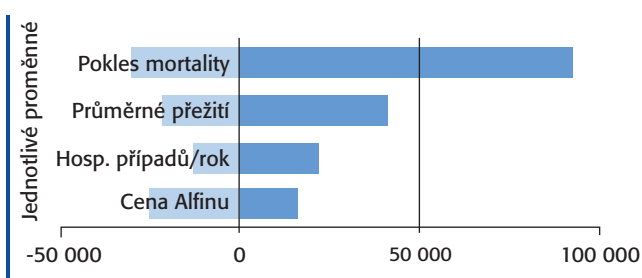
Pro větší přehlednost se tato data prezentují ve formě průhového grafu, kdy odchylky pro každou proměnnou jsou hodnoceny zvláště (**obrázek 6**). Tento typ grafu se nazývá „tornado diagram“ (viz též [3]), protože hodnoty bývají uspořádány od té, která nejvíce ovlivní výsledek ICER, až po tu nejméně významnou, čímž výsledný graf připomíná nálevku nebo tornado.

### Pravděpodobnostní analýza senzitivity – PSA

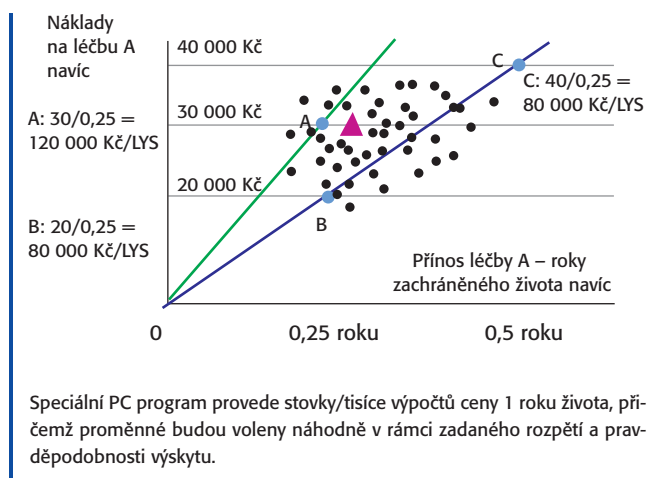
Při pravděpodobnostní analýze měníme při jednom výpočtu najednou více proměnných, které jsme použili při výpočtu nákladové efektivity. Například počítáme s nižší účinností léčby, zároveň i s nižší cenou léčby a současně i s vyšším počtem komplikací vedoucích k hospitalizaci apod.

Často je užívána metoda Monte Carlo (4), která vyžaduje vybavení určitým softwarem. Do počítače pak musíme zadat nejen průměrné hodnoty jednotlivých parametrů, ale i jejich rozptyl, údaj o rozložení dat a podobná upřesnění. Počítač pak pro výpočet vybírá hodnoty podle nastavených parametrů a s využitím náhodně generovaných čísel produkuje jednu modelaci fiktivních pacientů za druhou. Výsledek je znázorněn v grafu na **obrázku 7**.

Na ose x je vyneseno přínos léčby Alfinem oproti Betinu, na ose y jsou uvedeny náklady vynaložené na léčbu Alfinem navíc oproti Betinu. Červený trojúhelník označuje základní případ (base-case), respektive průměrného pacienta, u něhož za získání jednoho roku života navíc (LYS) zaplatíme právě 92 308 Kč. Jednotlivé puntíky označují jednotlivé namodelované případy fiktivních pacientů. Takových modelací počítač automaticky provádí několik set i tisíc, podle toho, jak přesné odhady chceme a kolik času počítače na modelování máme. Bod A označuje pacienta, u něhož získáme 0,25 roku života a zaplatíme 30 000 Kč, za 1 LYS tedy zaplatíme 120 000 Kč. Bod B označuje pacienta, u něhož též získáme pouze 0,25 roku života, ale zaplatíme pouze 20 000 Kč, pro pacienta C získáme sice 0,5 roku života, ale zaplatíme 40 000 Kč. Jak pro pacienta B, tak i pro pacienta C tedy 1 LYS stojí 80 000 Kč. Řekněme, že komise určující úhradu léků stanoví práh pro

**Obrázek 6** Analýza senzitivity – vliv změn jednotlivých proměnných na cenu 1 roku zachráněného života; base-case 92 308 Kč/LYS

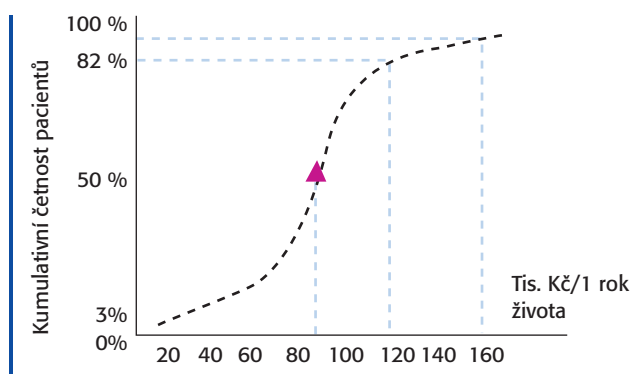
**Obrázek 7** Metoda Monte Carlo



nákladovou efektivitu ve výši 120 000 Kč. V grafu je tento práh vyznačen čárkovanou čarou procházející nulou a bodem A. Vidíme, že většina namodelovaných pacientů leží pod takto definovaným prahem nákladové efektivity, a že je tedy možno navrhovanou úhradu Alfinu přijmout jako nákladově efektivní. Kdybychom si stanovili práh pro nákladovou efektivitu ve výši 80 000 Kč, zjistili bychom, že většina pacientů se nachází nad takto definovaným prahem, a tedy léčba Alfinem (pro většinu pacientů) není nákladově efektivní. Práh nákladové efektivity ve výši 80 000 Kč za LYS je v grafu na **obrázku 7** znázorněn přímkou protínající nulou a body B i C.

Pro rozhodování o úhradě je důležitá nejen průměrná cena za QALY, ale i procento pacientů nacházejících se pod prahem stanoveným pro nákladovou efektivitou. Tento práh je v řadě zemí stanoven (nyní i v Polsku a na Slovensku), v ČR však nikoliv. Předkladatelé farmakoekonomické studie se dokáží vypořádávat i s tím, a to prostřednictvím grafu s křivkou nákladové efektivitativy („cost-effectiveness acceptability curve“). Tato křivka znázorňuje kumulativní podíl pacientů (osa y) splňujících kritéria určité nákladové efektivitativy, která je na ose x (graf na **obrázku 8**,

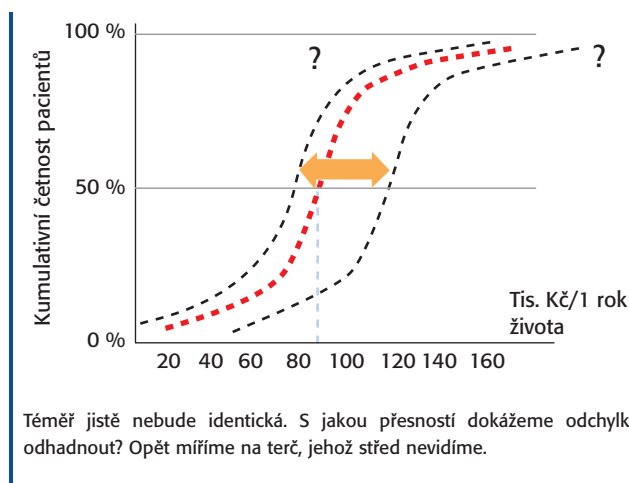
**Obrázek 8** Probabilistic sensitivity analysis: cost-effectiveness acceptability curve. Kolik procent pacientů se dostane pod fiktivní práh nákladové efektivitativy?



sestaveno na základě přednášky Sculpher M, 2004 [5]). Graf začneme číst vlevo dole (osa x). Splnění prahu nákladové efektivitativy 20 000 Kč/rok života by dosáhlo pouze 3 % pacientů, o něco více pacientů by splnilo kritérium ve výši 40 000 Kč a 60 000 Kč/rok. Kolem hodnoty 80 000 Kč/rok života se křivka „láme“ a strmě stoupá, červený trojúhelník vyznačuje hodnotu nákladové efektivitativy 92 000 Kč, kdy toto kritérium splňuje právě 50 % pacientů.

Postupujeme-li dále doprava, můžeme z grafu odečíst, že při prahu pro nákladovou efektivitativu ve výši 120 000 Kč tuto podmínku splní 82 % namodelovaných případů (v této oblasti pozorujeme druhé „zalomení“ křivky) a dále pak při prahu 160 000 Kč splňuje tuto podmínku 92 % namodelovaných případů. Díky této metodě tedy nemusíme počítat v grafu Monte Carlo puntíky nad čarou a pod čarou příslušné nákladové efektivitativy, výsledek je vypočten automaticky a automaticky se kreslí i příslušná křivka (pokud uživatel vlastní příslušný software).

**Obrázek 9** Jak moc bude křivka v ČR odlišná od křivky ve Velké Británii, v Kanadě ...?



Téměř jistě nebude identická. S jakou přesností dokážeme odchytku odhadnout? Opět míříme na terč, jehož střed nevidíme.

Tak jako při hodnocení tornado diagramu, i zde je třeba se ptát, jaké hodnoty předkladatel studie pro výpočty zadal a jaké důvody jej vedly k tomu, že zvolil právě zvolený rozptyl, míru šikmosti a další statistické parametry. V některých případech předkladatel může využít analýzu podskupin základní klinické studie nebo výsledky jiných studií, jindy však tato data nejsou dostupná, a pak je vhodné použít názor příslušných lékařů specialistů. Čím více objektivních podkladů je použito, tím silnější důkazy modelace přináší, neboť názor expertů je obecně považován za slabší důkaz než výsledek klinické studie. Je třeba znovu připomenout, že jde o „střelbu do terče, jehož střed nevidíme“ (viz výše). Pokud předkladatel studie prezentuje „cost-effectiveness acceptability curve“ založenou na výsledcích analýzy v Kanadě, je pravděpodobné, že v ČR bude křivka vypadat podobně, ale že bude posunuta doprava či doleva (**obrázek 9**).

## Závěr

Analýza senzitivity je důležitou součástí farmakoekonomické studie, přičemž zvyšuje důvěryhodnost údajů, které jsou čtenáři předkládány. Hodnotitel studie by měl prověřit jak data, ze kterých vychází výpočet pro základní případ (base-case), tak i data, která byla užita pro analýzu senzitivity, a samozřejmě i fakt, zda byly v rámci analýzy senzitivity modelovány dopady všech důležitých proměnných. Ověřování správnosti tornado

diagramu je možné provádět i na základě publikované klinické a farmakoekonomické studie doslova „s kalkulačkou v ruce“, avšak ověřování správnosti a validity pravděpodobnostních analýz je mnohem obtížnější. V dohledné době však v ČR nepochybně vystačíme s „obyčejným“ tornado diagramem, jehož tvorba je jednoduchá a který je schopen poskytnout dobrou představu o významnosti variability jednotlivých proměnných pro nákladovou efektivitu zkoumané zdravotnické technologie v naší zemi.

---

## Literatura

- 1 Greenhalgh T. Jak pracovat s vědeckou publikací. Praha: Grada Publishing, 2003:
- 2 Voko Z. Statistické aspekty PRO. Přednáška. II. mezinárodní konference ISPOR Slovak Chapter, 6. dubna 2009, Bratislava.
- 3 Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, et al, autoři slovenského vydání Tesař T, Foltán V. Zdravotná starostlivost. Náklady, kvalita a výsledky. Výkladový terminologický slovník ISPOR, 2003;207.
- 4 Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, et al, autoři slovenského vydání Tesař T, Foltán V. Zdravotná starostlivost. Náklady, kvalita a výsledky. Výkladový terminologický slovník ISPOR, 2003;144
- 5 Sculpher M: The use of a Probabilistic Sensitivity Analysis for Decision Making: The example of Drug-Eluting Stents. Seminar at Harvard Clinical Research Institute, 17th August 2004, <http://www.york.ac.uk/inst/che/pdf/teehtacosteff04.pdf>.

# Farmakoekonomika inzulinových analog adaptací modelu CORE Diabetes na specifika České republiky

Ester Suchánková<sup>1</sup>, Tomáš Doležal<sup>1,5</sup>, Karel Rychna<sup>2</sup>, Marek Honka<sup>3</sup>, Dagmar Bartášková<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha; <sup>2</sup>Novo Nordisk s.r.o, Praha; <sup>3</sup>Diabetologické centrum FN, Ostrava;

<sup>4</sup>Interní klinika FN Motol, Praha; <sup>5</sup>Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment, Praha

## Úvod

Diabetes mellitus je chronické progredující onemocnění, které je charakteristické výskytem mikro- a makrovaskulárních komplikací, jež přispívají ke zvýšené morbiditě a mortalitě. Vzhledem k vysoké prevalenci a výskytu pozdních komplikací jsou s touto klinickou jednotkou spojeny významné náklady v rámci zdravotního rozpočtu ekonomik vyspělých států.

Studie CODE-2 byla celoevropská farmakoekonomická studie, jejímž cílem bylo zjistit náklady na diabetes. Při adaptaci studie na specifické podmínky jednotlivých zemí se závěry analýzy nelišily. Dominantní položku nákladů na diabetes mellitus tvořily náklady na komplikace – např. v Německu tvořily přibližně 73 %, přičemž náklady na diabetickou medikaci přispívaly k celkové sumě pouze 7 % (1). Podobné závěry vyplývají i z výsledků studie cost-of-illness provedené v České republice (2). Liebel a spol. uvádějí, že přítomnost mikrovaskulárních nebo makrovaskulárních komplikací znamená dvojnásobný nárůst ročních přímých nákladů na diabetes, a současný výskyt zvyšuje náklady více než trojnásobně (1). Redukcí této skupiny nákladů lze tedy významně snížit dopad této diagnózy na zdravotní rozpočet.

Diabetes mellitus je onemocnění, u něhož navzdory doporučením nebývá léčba dostatečná. Z epidemiologických výzkumů vyplývá, že navzdory dostupnosti rozličných terapeutických přístupů v klinické praxi většina pacientů není dostatečně kompenzována (3,4). Hlavním markerem korelujícím s výskytem komplikací je glykovaný hemoglobin, jehož hodnoty by ideálně měly být nižší než 4,5 podle IFFC % podle guidelines České diabe-

tologické společnosti (5). Toto doporučení vychází z předpokladu, že redukcí uvedeného markeru lze minimalizovat riziko incidence pozdních komplikací diabetu. Tato fakta jsou podpořena výsledky britské prospektivní studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), z nichž vyplývá, že snížením hodnot glykovaného hemoglobinu o 1 % lze dosáhnout až 37% snížení výskytu mikrovaskulárních komplikací a 21% poklesu specifické mortality (6–8).

Podle platných doporučení jsou humánní inzuliny a inzulinová analoga indikovány u pacientů s diabetem 2. typu, u nichž selhává terapie perorálními antidiabetiky (PAD). Těsnější kompenzace diabetu však může být spojena s vyšším rizikem hypoglykemií. V porovnání s humánními inzuliny mají inzulinová analoga příznivější farmakokinetické vlastnosti, lépe reflektují hladinu bazálního inzulinu, a nižší intraindividuální variabilita snižuje riziko hypoglykemií (9,10). Z klinických studií vyplývá, že dlouhodobě působící analog inzulin detemir (IDet) kontroluje dostatečně glykémii a má lepší bezpečnostní profil, nižší riziko hypoglykemie a má také minimální vliv na nárůst hmotnosti diabetického pacienta ve srovnání s humánním NPH inzulinem (neutral protamin Hagedorn insulin) (10–13).

Studie PREDICTIVE (Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: An International Variability Evaluation) byla 26týdenní multicentrická mezinárodní otevřená observační studie navržená za účelem hodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti inzulinu detemir u pacientů s diabetem 1. i 2. typu nedostatečně kompenzovaných současnou terapií (PAD, NPH, kombinace PAD a NPH inzulinu, ostatní terapie). Byli do ní zahrnuti i čeští

pacienti, což umožnilo získat unikátní národně specifická data (14,15).

Z výsledků nedávné klinické studie vyplývá, že terapie bifázickým inzulínem aspart 30 přináší větší prospěch ve srovnání s bifázickým humánním inzulínem u pacientů s diabetem 2. typu. Za tímto účelem byla koncipována observační prospektivní otevřená 24týdenní multicentrická studie bez kontroly placebem s cílem zhodnotit u českých pacientů nedostatečně kompenzovaných stávající terapií dopad změny terapie z bifázického humánního inzulínu 30 (BHI 30) na bifázický inzulín aspart 30 (BIAsp30). V porovnání s humánním inzulínem snižoval inzulín aspart riziko nočních hypoglykemií a závažných hypoglykemických příhod (16).

Naším cílem bylo hodnotit nákladovou efektivitu terapie inzulínem detemir u diabetiků 2. typu v porovnání s monoterapií PAD nebo s kombinací humánního NPH inzulínu s perorálními antidiabetiky u nemocných, u nichž selhává současná terapie. Dále jsme se zabývali hodnocením nákladové efektivité terapie BIAsp 30 u nemocných s diabetes mellitus 2. typu nedostatečně kompenzovaných stávající terapií bifázickým humánním inzulínem BHI 30.

## Metodika

Model CORE Diabetes je validovaný počítačově simulovaný program, který byl vytvořen speciálně pro diagnózu diabetes mellitus 1. a 2. typu a pro registrované uživatele je dostupný online. Umožňuje kombinovat data z různých zdrojů (randomizované klinické studie, observační studie, nákladové studie apod.) a na základě krátkodobých účinnostních studií predikovat dlouhodobé klinické přínosy jednotlivých terapeutických intervencí a náklady na ně, a tak reflektovat celoživotní povahu onemocnění. Skládá se z 15 submodelů, které umožňují modelovat progresi pozdních komplikací diabetu (angina pectoris, infarkt myokardu, chronické srdeční selhání, konečné stadium nefropatie, cévní mozková příhoda, onemocnění periferních cév, diabetická retinopatie, okulární edém, katarakta, hypoglykemie, ketoacidóza, laktátová acidóza, nefropatie, neuropatie, vřed a amputace) a byl validován výsledky mnoha rozsáhlých prospektivních kontrolovaných randomizovaných studií, jako je UKPDS a DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). V praxi je využíván především k analýzám nákladové efektivité a dopadu na rozpočet (17,18).

Výsledky studie PREDICTIVE získané u českých diabetiků sloužily jako vstupní data do modelu CORE Diabetes. Modelování probíhalo ve třech terapeutických liniích – PAD plus NPH vs PAD plus IDet vs samotná PAD. Simulace probíhala metodikou neparametrického bootstrapu, hypotetická kohorta 1 000 pacientů byla modelována 100 roků a kalkulovány byly průměrné hodnoty včetně směrodatných odchylek očekávané délky života (LE – life expectancy), délky života přizpůsobené kvalitě života (QALY – quality-adjusted life years) a náklady z per-

spektivy plátce zdravotní péče. Časový horizont simulace byl nastaven na dobu 35 let, která reflektuje celoživotní povahu onemocnění a senzitivně detekuje výskyt dlouhodobých komplikací, zejména kardiovaskulárních změn a selhávání ledvin působené pokročilou nefropatií.

Základní charakteristiky modelovaných kohort (věk, délka trvání diabetu, pohlaví, BMI, hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA<sub>1c</sub>) jsou shrnuty v **tabulce 1**.

**Tabulka 1** Charakteristika kohorty pacientů studie PREDICTIVE

Charakteristika (průměr ± SD)	PAD/detemir	NPH/detemir
Věk	58,6 (±12,1) roku	58,8 (±10,6) roku
Trvání diabetu	7,9 (±7,2) roku	9,7 (±6,9) roku
Podíl mužů	42,4 %	47 %
HbA <sub>1c</sub>	8,45 (±1,33) %	7,85 (±1,84) %
BMI	30,6 (±4,7) kg/m <sup>2</sup>	31,7 (±5,0) kg/m <sup>2</sup>

Výsledky klinické studie znázorněné v tabulce 1 byly použity jako vstupní data pro hodnocení nákladové efektivité terapie bifázickým inzulínem aspart 30 u pacientů s diabetem 2. typu v celoživotní perspektivě. Česká subpopulace byla složena z 831 diabetiků 2. typu, sloužila jako modelová kohorta a její charakteristika je znázorněna v **tabulce 2**.

**Tabulka 2** Charakteristika kohorty diabetiků 2. typu léčených BIAsp 30

Charakteristika	Průměr (± SD)
Věk	66,45 (±10,39) roku
Trvání diabetu	12,77 (±7,00) roku
Podíl mužů	44,8 %
HbA <sub>1c</sub>	8,98 (±1,44) %
BMI	30,33 (±4,84) kg/m <sup>2</sup>

Informace o pravděpodobnostech výskytu jednotlivých mikro- a makrovaskulárních komplikací a jejich nákladovosti pocházely z průřezového průzkumu provedeného v České republice v roce 2007.

Údaje o nákladech na terapii včetně aplikace, aplikačních pomůcek a self-monitoringu glykemie pocházely z aktuálních seznamů léčiv hrazených z prostředků veřejného zdravotního pojištění a platných národních dat v roce 2009. Náklady a klinické přínosy byly ročně diskontovány sazbou 3,5 % podle České farmakoekonomické společnosti (19). Výsledky byly vyjádřeny jako inkrementální podíl nákladů na 1 QALY či rok získaného života (LYG – life-year gained). Za účelem hodnocení robustnosti výsledků byla provedena analýza senzitivity klíčových parametrů analýzy (změna hodnot HbA<sub>1c</sub>, incidence hypoglykemií, délka trvání diabetu).

**Tabulka 3** Srovnání účinnosti terapeutických režimů PAD/PAD + IDet, NPH/IDet (průměr ± SD)

	PAD/PAD + IDet	NPH/IDet
Změna HbA <sub>1c</sub>	-1,70 (±1,51) %	-0,84 (±1,71) %
Změna BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0,193 (±0,6) %	-0,325 (±0,5) %
Počet závažných hypoglykemických příhod* abs/diff	0/26	105/0
Celkový počet hypoglykemických příhod*	52/91	1 152/252

\*100 pacientů/1 rok

## Výsledky

### Klinická účinnost inzulínu detemir

Přechod pacientů nereagujících adekvátně na terapii perorálními antidiabetiky na kombinační léčbu s inzulínem detemir je spojen se signifikantním poklesem hodnot HbA<sub>1c</sub> v obou terapeutických scénářích a významným poklesem BMI v komparaci s NPH inzulínem. Tento účinek zaznamenaný v randomizované klinické studii se tedy potvrdil i v podmínkách běžné klinické praxe. Výsledky klinické účinnosti jsou sumarizovány v tabulce 3.

Po převedení pacientů z perorálních antidiabetik na kombinovanou terapii s inzulínem detemir se zvýšil celkový počet hypoglykemických příhod. Při přechodu z humánního inzulínu NPH na inzulín detemir se incidence hypoglykemií signifikantně snížila, což se projevilo vyšším rozdílem v kvalitě života pacientů v tomto terapeutickém rameni ve srovnání s OAD plus IDet.

### Nákladová efektivita inzulínu detemir

Přechod na kombinační léčbu inzulínem detemir je spojen s nárůstem očekávané délky života v obou terapeutických scénářích. Léčba IDet + PAD oproti PAD vykázala zlepšení prognózy očekávané délky života (LE – life expectancy) o přibližně 0,53 roku (9,33 vs 8,80 roku) a oproti NPH + PAD o přibližně 0,26 roku (9,27 vs 9,01 roku), QALY (quality-adjusted life expectancy) o 0,29, resp. 0,68 QALYs (quality-adjusted life years). Nižší rozdíl v očekávané délce života koresponduje s menším vlivem přechodu terapie z inzulínu NPH na inzulín detemir na hladiny glykovaného hemoglobinu ve srovnání se switchem z PAD. Nižší rozdíl v kvalitě života byl pozorován v terapeutickém rameni PAD + inzulín detemir z důvodu vyšší incidence hypoglykemických příhod, což nepříznivě ovlivnilo výsledný rozdíl hodnot QALY. Celkové náklady pro zbytek života spojené s léčbou IDet byly oproti PAD vyšší o 76 862 Kč (260 628 Kč/QALY) v důsledku vyšších nákladů na aplikaci inzulínového režimu, a nižší oproti NPH + PAD o 151 409 Kč (Kč/QALY), ve druhém případě se jedná o dominanci, kdy terapie inzulínem detemir je levnější a efektivnější. Je to způsobeno především nižšími náklady na terapii pozdních komplikací diabetu, které jsou největšími drivers nákladů.

Výsledky analýz jsou shrnuty v tabulkách 4 a 5.

### Klinická účinnost bifázického inzulínu aspart BIAsp 30

Terapie bifázickým inzulínovým analogem inzulínem aspart 30

**Tabulka 4** Srovnání nákladové efektivity terapie IDet + PAD vs PAD

	IDet + PAD	PAD
Očekávaná délka života	9,332 roku	8,803 roku
QALE (QALYs)	5,752	5,457
Přímé náklady	723 242 Kč/pac.	646 380 Kč/pac.
Rozdíl v očekávané délce života	+0,529 roku	
Rozdíl v QALY	+0,295	
Rozdíl v nákladech	+76 862 Kč	
ICER na podkladě očekávané délky života	145 296 Kč/1 získaný rok života	
ICER na podkladě QALY (Kč/QALY)	260 628	

**Tabulka 5** Srovnání nákladové efektivity terapie IDet vs NPH

	IDet + PAD	PAD
Očekávaná délka života	9,266 roku	9,005 roku
QALE (QALYs)	6,022	5,340
Přímé náklady	449 534 Kč/pac.	600 943 Kč/pac.
Rozdíl v očekávané délce života	+0,261 roku	
Rozdíl v QALY	+0,682	
Rozdíl v nákladech	-151 409 Kč	
ICER na podkladě očekávané délky života (Kč/1 získaný rok života)	IDet dominantní	
ICER na podkladě QALY (Kč/QALY)	IDet dominantní	

je spojena s lepší kompenzací diabetu ve srovnání s bifázickým humánním inzulínem 30, ve studii byl zaznamenan pokles glykovaného hemoglobinu v kohortě pacientů léčených BIAsp 30 z 8,98 ± 1,44 % na hodnoty 7,91 ± 1,19 %. Snížily se rovněž hodnoty BMI, což je důsledkem nižšího vlivu inzulínových analogů na přírůstek tělesné hmotnosti, a počet mírných hypoglykemických příhod klesl z 97 % na 80 %, což je dáno lepší farmakokinetikou inzulínových analogů, jež v po-

**Tabulka 6** Porovnání klinické účinnosti terapeutických režimů BIAsp 30 versus BIH 30 (průměr ± SD)

	BIAsp 30/BIH 30
Změna HbA <sub>1c</sub>	-1,07 (±1,51) %
Změna BMI	-0,26 (±1,36) kg/m <sup>2</sup>
Počet závažných hypoglykemických příhod*	3/92
Celkový počet hypoglykemických příhod*	196/983
*100 pacientů/1 rok	

rovnání s humánními inzulinu lépe reflektují hladinu bazálního inzulinu a mají lepší intraindividuální variabilitu. Výsledky klinické účinnosti jsou shrnuty v **tabulce 6**.

**Nákladová efektivita bifázického inzulinu aspart BIAsp 30**

Přechod na terapeutický režim podávání bifázického inzulinu aspart je spojen s nárůstem očekávané délky života přizpůsobené kvalitě (QALY) o 0,493 let (4,191 ± 0,090 vs 3,698 ± 0,078). Celkové náklady na terapii z celoživotního hlediska jsou v případě terapie bifázickým inzulinem aspart nižší o 122 594 Kč (534 259 ± 19 925 vs 657 212 ± 21 908). Nejvyšší položkou nákladovosti byly náklady na medikaci a na terapii pozdních komplikací diabetu. Výsledky nákladové efektivity jsou shrnuty v **tabulce 7**. Jedná se tedy o terapii, která je účinnější a zároveň šetří náklady.

**Analýzy senzitivity**

Klíčovými faktory s nejvyššími vlivy na výsledky analýzy terapie PAD versus IDet byly délka trvání diabetu a vliv terapeutického režimu na hodnoty glykovaného hemoglobinu. Při modelaci pětiletého časového horizontu náklady vzrostly na 1 495 000 Kč/QALY, což bylo způsobeno výrazně vyššími náklady na aplikaci inzulinu ve srovnání s perorální léčbou,

**Tabulka 7** Srovnání nákladové efektivity terapie BIAsp 30 vs BIH 30

	BIAsp 30	BIH 30
Očekávaná délka života	7,120 roku	6,674 roku
QALE (QALYs)	4,191	3,698
Přímé náklady	534 259 Kč/pac.	657 212 Kč/pac.
Rozdíl v očekávané délce života	+0,446 roku	
Rozdíl v QALY	+0,493	
Rozdíl v nákladech (Kč)	-122 594	
ICER na podkladě očekávané délky života (Kč/1 získaný rok života)	BIAsp 30 dominantní	
ICER na podkladě QALY (Kč/QALY)	BIAsp 30 dominantní	

**Tabulka 8** Analýza senzitivity PAD versus IDet

	Kč/QALY
5letý časový horizont	1 495 000
10letý časový horizont	267 675
35letý časový horizont (base-case)	260 628
Bez zlepšení HbA <sub>1c</sub>	PAD dominantní
Bez vlivu na hypoglykemii	IDet dominantní

**Tabulka 9** Analýza senzitivity NPH versus IDet

	Kč/QALY
5letý časový horizont	IDet dominantní
10letý časový horizont	IDet dominantní
35letý časový horizont (base-case)	IDet dominantní
Bez zlepšení HbA <sub>1c</sub>	265 396
Bez vlivu na hypoglykemii	22 068

a příznivý vliv na snížení výskytu dlouhodobých komplikací se nemohl v tak krátkém časovém horizontu plně projevit. Cílem farmakoekonomického modelování je zhodnotit nákladovou efektivitu terapeutických intervencí z dlouhodobého hlediska, krátkodobá projekce není vzhledem k celoživotnímu charakteru nemoci dostatečnou argumentací v procesu rozhodování o získání úhrady léčivého přípravku pro kompetentní decision-makers a není v souladu s guidelines farmakoekonomických společností ani regulačních orgánů.

V případě, že budeme brát v úvahu pouze snížení počtu hypoglykemických příhod, dospějeme k závěru, že terapie perorálními antidiabetiky bude dominantní volbou, což je způsobeno nárůstem incidence hypoglykemických příhod při přechodu na inzulinové režimy. Výsledky analýz senzitivity jsou uvedeny v **tabulkách 8 a 9**.

Komparace s inzulinem NPH je významně ovlivněna těmito parametry – vlivem na hodnoty HbA<sub>1c</sub> a incidencí hypoglykemií. V tomto případě se projeví vyšší náklady na aplikaci inzulinu detemir ve srovnání s tradičním NPH inzulinem. Tyto výsledky se shodují i se závěry studie Palmera a spol. kdy náklady na terapii byly vyšší u inzulinu detemir (€14,129 IDet vs NPH €12,230), ale celkový cost-saving efekt se projevil v němec-

**Tabulka 10** Analýza senzitivity BIAsp 30 versus BIH 30

	Kč/QALY
5letý časový horizont	BIAsp dominantní
10letý časový horizont	BIAsp dominantní
35letý časový horizont (base-case)	BIAsp dominantní
Bez zlepšení HbA <sub>1c</sub>	22 068
Bez vlivu na hypoglykemii	125 625

kém prostředí hlavně ve smyslu snížení výskytu pozdních komplikací, které byly vyjádřeny na částku (€38,246, €40,242) (20).

Největší vliv na výsledky nákladové efektivity bifázického inzulínu aspart měla změna glykovaného hemoglobinu, zkracování časového horizontu nemělo na výsledky analýzy žádný vliv. Výsledky analýzy senzitivity jsou shrnuty v **tabulce 10**.

### Diskuse

Optimální výběr terapie by měl být proveden na základě robustních klinických a farmakoekonomických důkazů. Preference intervence s prokázanou klinickou účinností a zároveň nákladově efektivní z perspektivy plátců zdravotní péče za účelem optimalizace nákladů je dlouhodobým trendem, uplatňovaným na zdravotní péči ve všech zemích s vyspělou ekonomikou. Správným výběrem lze totiž omezit nárůst výdajů na terapii u narůstající populace diabetických pacientů.

Díky vědeckému pokroku jsme svědky vstupu inovativních, leč nákladných technologií do klinické praxe a vzrůstá potřeba hodnotit zdravotnické intervence nejen z hlediska terapeutického přínosu, ale také stanovit jejich nákladovou efektivitu. Tento klíčový faktor je předmětem zájmu plátců zdravotní péče a regulačních orgánů participujících v procesu stanovování úhrady terapie z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Užitečným nástrojem v procesu decision-making mohou být s ohledem na limitaci farmakoekonomické modely.

V modelu CORE Diabetes jsou výsledky analýzy nákladové efektivity založeny na kvalitě vstupních dat. Účinnost a bezpečnost inzulínu detemir (IDet) v reálné klinické praxi byla sledována v rámci rozsáhlé mezinárodní multicentrické observační studie PREDICTIVE (13). Řada zemí (Německo, USA, Rakousko) již provedla adaptaci subanalýzy hodnotící dopad převedení pacientů, u nichž selhává léčba perorálními antidiabetiky nebo humánním inzulínem NPH podávaným spolu s perorálními antidiabetiky, na kombinovanou terapii perorálními antidiabetiky a inzulínem detemir. Z výsledků studií vyplývá dostatečná nákladová efektivita režimu s inzulínem detemir, především díky lepší klinické účinnosti, a tím prevenci výskytu dlouhodobých komplikací diabetu (14–16). Limitujícím faktorem naší analýzy může být skutečnost, že vstupní data pocházela z observační studie, avšak studie PREDICTIVE zahrnovala více než 35 000 pacientů a cílem naší analýzy bylo hodnotit nákladovou efektivitu terapie v reálné klinické praxi, a ne v umělých podmínkách randomizované studie.

Je také potřeba farmakoekonomicky hodnotit terapeutické intervence s ohledem na lokálně specifické podmínky klinické praxe a úhradového systému. V našich analýzách nákladové efektivity byly zařazeny modelované kohorty českých pacientů

a studie nákladovosti diabetu, které rovněž odrážely české podmínky, což jistě podporuje validitu výsledných závěrů.

Bohužel předložení důkazu o nákladové efektivitě medikace je jedním, ale zdaleka ne jediným faktorem, který hraje roli v procesu rozhodování o úhradě. Je potřeba definovat hranici tzv. ochoty platit (WTP – willingness-to-pay) v CZ/QALY, která by představovala limitující práh pro akceptaci financování terapeutických intervencí z rozpočtů zdravotních pojišťoven. Je naše společnost ochotna vynaložit prostředky na zdravotní péči ve výši 260 628 CZ/QALY? Zodpovědět tuto otázku není jednoduché, ale přesto doufáme, že tato analýza pomůže otevřít prostor pro diskusi s kompetentními institucemi. Bez ohledu na toto kritérium je těžké predikovat, zda daná terapeutická intervence je přijatelná pro plátce zdravotní péče.

### Závěr

Model CORE Diabetes představuje nástroj, který je schopen citlivě srovnávat charakteristiky jednotlivých terapeutických intervencí. V naší studii jsme zaznamenali, že přechod špatně kompenzovaných diabetiků z perorálních antidiabetik nebo NPH inzulínu na kombinační terapii inzulínem detemir se projevuje těsnější kontrolou glykemie, a tím i sníženým výskytem pozdních komplikací. Simulace terapie diabetiků 2. typu na podkladě studie PREDICTIVE v perspektivě 35 let prokázala přijatelnou nákladovou efektivitu léčby kombinací PAD + IDet v podmínkách České republiky. Léčba byla spojena s delší očekávanou délkou života, QALY, nižšími či přijatelnými náklady nebo úsporou nákladů ve srovnání s PAD nebo NPH + PAD. Terapie bifázickým inzulínem aspart přináší prospěch v porovnání s bifázickým humánním inzulínem, jak potvrdila otevřená placebem kontrolovaná prospektivní studie provedená na souboru českých diabetiků 2. typu. Tato léčba prodlužuje očekávanou délku a kvalitu přizpůsobenou délku života a snižuje náklady. Analýzy senzitivity potvrdily dostatečnou robustnost výsledků.

### *Tato studie byla podpořena výzkumným grantem Novo Nordisk*

Výsledky jednotlivých analýz byly prezentovány na Evropském kongresu ISPOR v Paříži v listopadu 2009 a na Mezinárodním výročním kongresu ISPOR v Orlandu v květnu 2009.

### Použité zkratky

PAD – perorální antidiabetika  
NPH – inzulín neutral protamin Hagedorn  
IDet – inzulín detemir  
BHI 30 – humánní bifázický inzulín  
BIAsp 30 – humánní bifázický inzulín aspart  
QALY – quality-adjusted life years  
QALE – quality-adjusted life expectancy



## Literatura

- 1 Liebl A, Spannheimer A, Reitberger U, Gortz A. Costs of long-term complications in type 2 diabetes patients in Germany. Results of the CODE-2 study [in German]. *Med Klin (Munich)* 2002;97:713–9.
- 2 Doležal T, PISAŘKOVÁ Z, Zemanová P, Bartášková D. Costs of type II diabetes in the conditions of the Czech Republic's medical care system. *Vnitřní Lek* 2009;55:342–4.
- 3 Resnick HE, Foster GL, Bardsley J, Ratner RE. Achievement of American Diabetes Association clinical practice recommendations among U.S. adults with diabetes, 1999–2002: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2006;29:531–7.
- 4 Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988–2002. *Ann Intern Med* 2006;144:465–74.
- 5 Česká diabetologická společnost – doporučený postup péče o diabetes 2. typu [http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm2\\_2009.pdf](http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm2_2009.pdf).
- 6 The UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
- 7 The UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–65.
- 8 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
- 9 Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analogue detemir. *Diabetes Care* 2005;28:1107–12.
- 10 Havelund S, Plum A, Ribel U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004;21:1498–504.
- 11 Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:475–92.
- 12 Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003;26:590–6.
- 13 Phillips-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin addend to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28:1569–81.
- 14 Luddeke HJ, Sreenan S, Azcel S, et al. PREDICTIVE Study Group. PREDICTIVE – a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European Cohort. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:428–34.
- 15 Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, et al. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. *Int J Clin Pract* 2007;61:523–8.
- 16 Analýza podle výsledků subanalýzy observační studie NN 304 3517 sponzorované společností Novo Nordisk.
- 17 Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, et al. The CORE diabetes model: projecting longterm clinical outcomes, costs and costeffectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004;20(8 suppl):5–26.
- 18 Palmer AJ, Roze S, Valentine W, et al. Validation of the CORE diabetes model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin* 2004;20(Suppl 1):S27–40.
- 19 Česká farmakoekonomická společnost. [www.farmakoekonomika.cz](http://www.farmakoekonomika.cz)
- 20 Palmer AJ, Goodal G, Aagren M, et al. Long-term cost-effectiveness analysis of modern insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes in the German setting, data from the PREDICTIVE observational study (poster). Prezentováno na ISPOR 2009, Orlando, USA.

# Výskyt hyperaktivního močového měchýře u pacientů s benigní hyperplazií prostaty v České republice: studie HYPPPO – HYPERplasia of Prostate and Overactive bladder

Tomáš Hanuš<sup>1,2</sup>, Libor Zámečník<sup>1</sup>, Tomáš Doležal<sup>3</sup>, Zuzana Karmazínová<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha; <sup>2</sup>Katedra urologie, IPVZ, Praha;

<sup>3</sup>Ústav farmakologie 3. LF UK a Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment, Praha; <sup>4</sup>Pfizer, Ltd., Praha

## Úvod

Hyperaktivní močový měchýř (OAB – overactive bladder) je syndrom charakterizovaný kombinací symptomů – urgencye, polakisurie s urgentní inkontinencí moči a nykturií nebo bez nich. Postihuje celosvětově miliony lidí a jeho prevalence roste s věkem (1). Stále velké množství pacientů zůstává neléčeno, často proto, že zatajují příznaky v mylném přesvědčení, že se jedná o přirozenou součást stárnutí a že dosud není dostupná účinná léčba. Populační studie EPIC, která sledovala výskyt symptomatologie u mužů i žen v pěti zemích, zahrnovala náhodný populační vzorek 19 165 jedinců a prokázala prevalenci hyperaktivního měchýře 11,8 % (11,1 % muži, 13,2 % ženy). Benigní hyperplazie prostaty (BHP) bývá mnohdy doprovázena symptomy OAB, které často ustupují po specifické farmakoterapii BHP. Přesná prevalence symptomů OAB a způsob léčby mužů s diagnostikovanou BHP zatím zůstávají neznámé (2). V předložené kohortové epidemiologické studii byla cílovou skupinou právě populace mužů s již diagnostikovanou benigní hyperplazií prostaty.

Cílem bylo zmapovat spektrum a změny farmakoterapie BHP, zjistit výskyt hyperaktiv-

ního močového měchýře v této populaci, jeho léčbu a závažnost symptomatologie podle standardizovaného dotazníku a zodpovědět následující otázky:

- Kolik pacientů s BHP je urologem léčeno farmakologicky?
- Jaké léky jsou používány k terapii BHP?
- Jak často je tato farmakoterapie změněna?
- Jaká je prevalence OAB u pacientů s BHP?
- Kolik pacientů má OAB podle standardizovaného dotazníku?
- Jaké léky se používají k terapii OAB?
- Jak často dochází k souběhu farmakoterapie BHP a OAB?

## Materiál a metody

Vlastní sledování se skládalo z **retrospektivní části** (část A), v níž byly získávány základní anamnestické údaje u pacientů s diagnózou BHP, a **prospektivní části** (část B), kde byly v rámci jedné návštěvy u urologa zaznamenány údaje o pacientech týkající se BHP a OAB (včetně vyplnění jednoduchého standardizovaného dotazníku symptomů OAB). Do projektu byli zařazeni pacienti s již stanovenou diagnózou BHP (minimálně jeden rok od stanovení diagnózy). Sběr dat probíhal v době od září do listopadu 2007 a účastnilo se na něm 43 urologů z celé České republiky. Výběr investigátorů, stejně jako výběr pacientů v jejich ordinacích, byl náhodný. Pacienti byli zařazováni do sledování tak, jak přicházeli do ordinace a splňovali podmínky průzkumu. V projektu bylo rozdáno celkem 654 záznamových listů, z nichž prošlo fází validace 98 % a jen 2 % musela být vyřazena pro nemožnost využití dat nebo nevěrohodnost předkládaných informací. Důvodem k vyřazení záznamových listů byla neúplnost nebo nesprávné vyplnění. Hodnocení projektu provedla firma VALUE outcomes, s.r.o.

**Tabulka 1** Věkové složení sledovaného souboru

Věk	Počet pacientů (n = 639)	Průměrná doba od stanovení diagnózy
30–39	1	23,0 měs.
40–49	23	25,7 měs.
50–59	139	35,6 měs.
60–69	229	49,1 měs.
70–79	187	62,2 měs.
80–89	57	66,3 měs.
90–99	3	73,7 měs.

## Výsledky

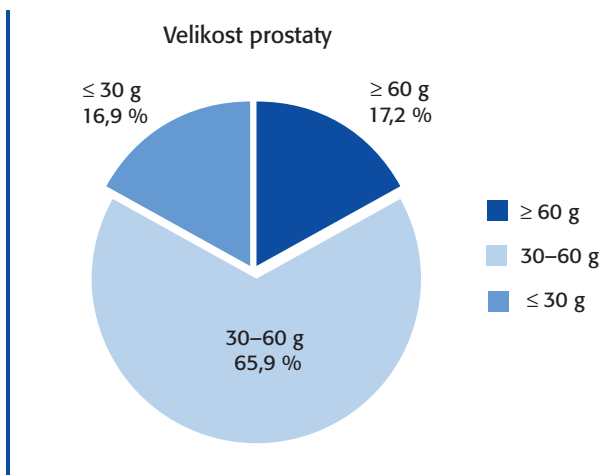
### Základní popis souboru

Bylo rozesláno 654 listů, zpět došlo 653 listů, vyřazeno bylo 14 listů (2 %) a zpracováno 639 (98 %). Podle typu pracoviště lékařů v observačním projektu HYPPO bylo 84,7 % (553) ze soukromých ambulantních praxí a 15,3 % z nemocničních zařízení (100).

### Charakteristika pacientů

Průměrný věk pacientů zařazených do projektu byl 66,7 roku (medián 67 let; 37–94 let). Ve sledovaném souboru bylo celkem 639 pacientů s BHP, z nichž 599 bylo léčeno farmakologicky (93,6 %) a ostatních 40 (6,3 %) léky neužívalo a byli pouze klinicky sledováni („watchful waiting“). Charakteristiky pacientů uvádí **tabulka 1** a **obrázek 1**.

**Obrázek 1** Podíl pacientů s různým stupněm závažnosti BHP



### Doba od stanovení diagnózy BHP a délka farmakoterapie

Průměrná doba od stanovení diagnózy BHP byla 50,7 měsíce (4,2 roku), s průměrnou odchylkou 26,8 měsíce. Medián doby od diagnózy BHP činil 43 měsíců. Nejkratší doba od stanovení diagnózy byla dva měsíce, nejdelší sledování dosahovalo 307 měsíců (25,6 roku).

Průměrná délka farmakoterapie BHP byla 47,6 měsíce (4 roky), s mediánem 40 měsíců. Přibližně u dvou třetin pacientů je farmakoterapie zahájena současně se stanovením diagnózy BHP a u dalších více než 20 % pak do 12 měsíců. Průměrná doba od stanovení diagnózy do zahájení farmakoterapie činí 3,9 měsíce.

### Léčba 1. volby

Nejčastěji byla terapie BHP zahajována léčivý ze skupiny  $\alpha$ -blokátorů (73 %), na druhém místě jsou fytofarmaka (19,9 %), a na třetím místě finasterid (5,5 %) (**tabulka 2**).

### Léčba 2. volby

Léky pro BHP jsou před převedením na následující terapii po-

užívány v průměru 28,3 měsíce (2,4 roku), s mediánem 23 měsíců (**tabulka 3**). V souboru byla nejkratší doba do „switchu“ (převedení na jiný lék) jeden měsíc a nejdelší 195 měsíců (16,3 roku). Z 266 pacientů, u kterých byla terapie změněna z 1. na 2. volbu, došlo v 30 % (80) případů k další změně, tentokrát na léky 3. volby, z nichž již bylo 28,9 % kombinací, opět v drtivé většině s finasteridem.

### Léčba 3. volby

Rozebírá léčbu 3. volby ukazuje převažující podíl  $\alpha$ -blokátorů (65 %), vzrůstající zastoupení finasteridu a pokles podílu fy-

**Tabulka 2** Zahajovací léčba u pacientů s BHP

Účinná látka	Počet pacientů (n = 266)	Počet pacientů (%)	Průměrná doba užívání
Tamsulosin	92	34,6 %	22,7 měs.
Doxazosin	62	23,3 %	27,5 měs.
Finasterid	55	20,7 %	30,8 měs.
Fytoterapie	20	7,5 %	35,7 měs.
Alfuzosin	16	6,0 %	43,7 měs.
Terazosin	18	6,8 %	22,7 měs.
Jiná	3	1,1 %	44,7 měs.

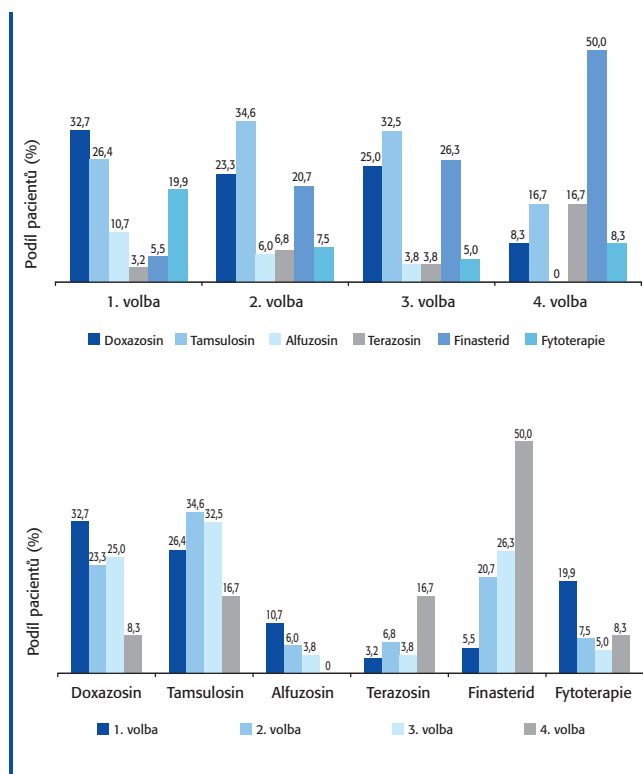
**Tabulka 3** Přehled léčby 2. volby u BHP

Účinná látka	Počet pacientů (n = 266)	Počet pacientů (%)	Průměrná doba užívání
Tamsulosin	26	32,5 %	27,9 měs.
Finasterid	21	26,3 %	29,5 měs.
Doxazosin	20	25,0 %	27,4 měs.
Fytoterapie	4	5,0 %	41,8 měs.
Alfuzosin	3	3,8 %	13,0 měs.
Terazosin	3	3,8 %	27,3 měs.
Jiná	3	3,8 %	26,7 měs.

**Tabulka 4** Přehled léčby 3. volby u BHP

Účinná látka	Počet pacientů (n = 12)	Podíl pacientů (%)
Finasterid	6	50,0 %
Tamsulosin	2	16,7 %
Terazosin	2	16,7 %
Doxazosin	1	8,3 %
Fytoterapie	1	8,3 %
Alfuzosin	0	0,0 %
Jiná	0	0,0 %

**Obrázek 2 A, B** Podíl léčiv v různých liniích terapie BHP



tofarmak na farmakoterapii BHP (**tabulka 4**). Průměrná doba podávání léků 3. volby byla v našem souboru 28,2 měsíce (2,4 roku) od stanovení diagnózy BHP, s mediánem 24,5, nejkratší dobou jeden měsíc a nejdelší 103 měsíců (8,6 roku).

#### Léčba 4. volby

Celkem u 12 pacientů ze souboru došlo v léčbě i ke změně farmakoterapie z 3. na 4. volbu. Z těchto 12 případů byla u 8 podávána kombinovaná léčba, tedy  $\alpha$ -blokátor + jiná účinná látka. Průměrná doba podávání léků ve 4. volbě byla 24,9 měsíce (2,1 roku), s mediánem 29 měsíců, nejkratší dobou terapie 2 měsíce a nejdelší dobou terapie 45 měsíců (3,8 roku).

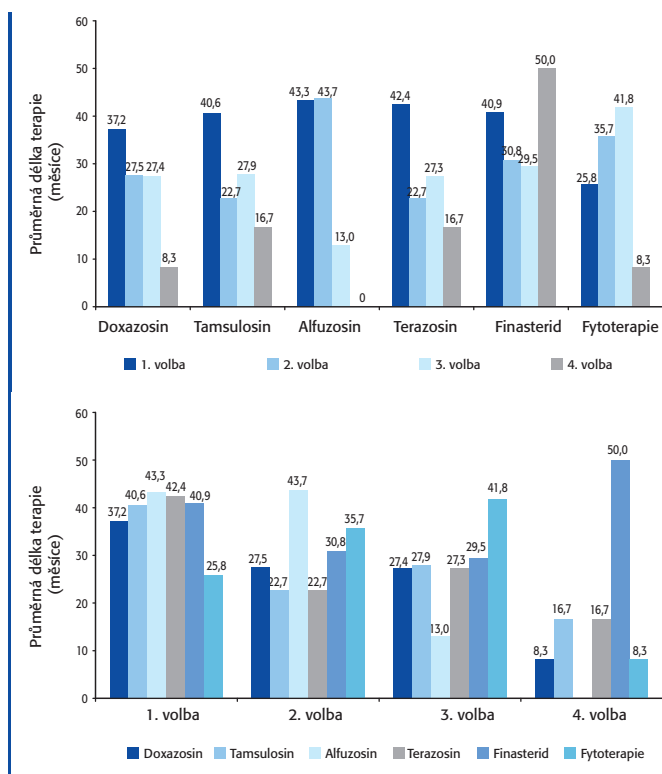
#### Používaná léčiva u farmakoterapii BHP, průměrná délka terapie

Podíl jednotlivých léčiv užívaných v různých liniích terapie BHP je znázorněn na **obrázku 2**, délku léčby uvádí **obrázek 3**.

**Tabulka 5** Setrvávání na léčbě a převedení na jinou terapii u pacientů s BHP

	Vstupuje do léčby	Zůstává	Převedeno na jinou terapii
1. volba	599	333 (56,6 %)	266 (44,4 %)
2. volba	266	186 (69,9 %)	80 (30,1 %)
3. volba	80	68 (85 %)	12 (15 %)

**Obrázek 3 A, B** Délka terapie BHP v 1.–4. linii léčby



#### Převádění („switch“) pacientů na jinou farmakoterapii

Podíl pacientů s BHP setrvávajících na zavedené léčbě, resp. převedených na jinou terapii, je v přehledu podán v **tabulce 5**.

#### Farmakoterapie v době návštěvy

Farmakoterapii pro BHP mělo v anamnéze v době návštěvy celkem 599 pacientů. V okamžiku zaznamenané návštěvy, a tedy i vyplnění údajů do záznamového listu, probíhala farmakoterapie u 584 pacientů, z nichž bylo 75 na kombinované léčbě (64 bylo na kombinované léčbě s finasteridem, ostatní s fyto-terapeutikem). Podíl jednotlivých léčiv je uveden v **tabulce 6**.

#### Diagnóza BHP + OAB

Podle údajů ošetřujících lékařů mělo podle dokumentace v době návštěvy hodnocené v rámci projektu HYPPO současně s diagnózou BHP také diagnózu hyperaktivního močového měchýře (OAB) 216 (33,8 %) pacientů z celkových 639 pacientů. Podle dokumentace mělo 180 pacientů z 216 aktuálně předepsanu farmakoterapii a pouze 169 pacientů tuto léčbu dodržovalo. Průměrná doba od stanovení diagnózy OAB byla 20,8 měsíce (medián 17 měsíců), s rozmezím 3 až 206 měsíců.

Urodynamickým vyšetřením byla potvrzena diagnóza hyperaktivního detruzoru u 25 % (54 pacientů z celkového počtu 216) s OAB, v ostatních případech se jednalo o diagnózu OAB (na základě symptomatologie).

**Tabulka 6** Podíl jednotlivých léčiv v terapii BHP

Účinná látka	Počet pacientů (n = 584)	Podíl pacientů	Průměrná doba užívání	Kombinovaná léčba s finasteridem + $\alpha$ -blokátořem (n = 64)
Tamsulosin	245	41,9 %	34,2 měs.	37
Doxazosin	226	38,7 %	37,3 měs.	20
Finasterid	36	6,2 %	42,7 měs.	0
Alfuzosin	29	5,0 %	56,4 měs.	2
Fytoterapie	24	4,1 %	35,0 měs.	0
Terazosin	23	3,9 %	42,0 měs.	5
Jiná	1	0,2 %	0 měs.	0

**Tabulka 7** Odstup mezi stanovením diagnózy a zahájením farmakoterapie

Trvání léčby	Počet pacientů (n = 216)
Léčba nasazena současně se stanovením diagnózy	143
Po 1–3 měsících	26
Po 4–6 měsících	10
Po 7–12 měsících	19
Po více než 12 měsících	18

### Zahájení terapie OAB ve vztahu k době stanovení diagnózy

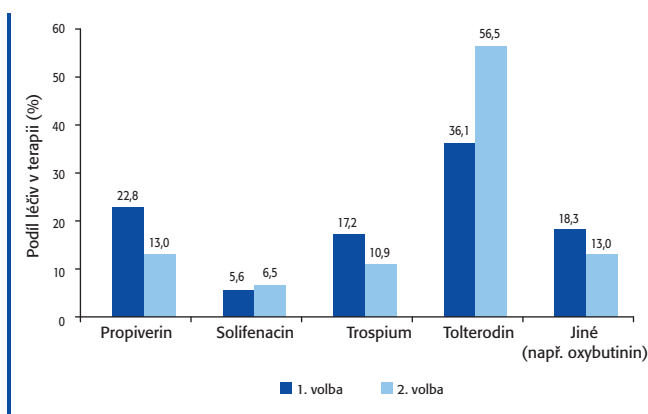
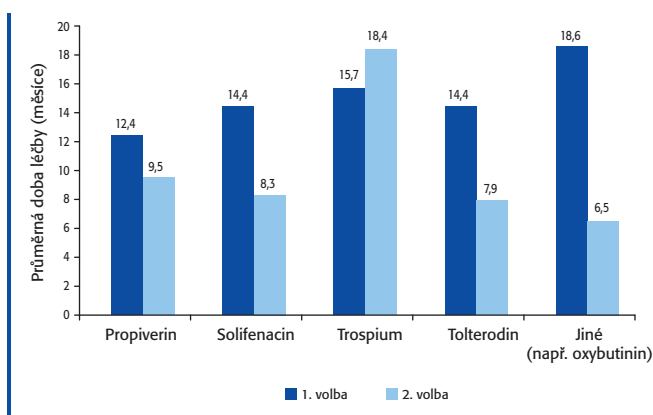
Farmakologicky bylo ve sledovaném souboru pro OAB léčeno 180 ze všech 216 pacientů s OAB, tedy 83,3 %. Průměrná doba zahájení farmakoterapie od stanovení diagnózy byla v souboru 4,6 měsíce (**tabulka 7**).

Průměrná délka farmakoterapie OAB byla 20,1 měsíce (medián 16 měsíců, rozmezí 2 měsíce až 123 měsíců). Průměrná doba, po kterou byli pacienti léčeni lékem OAB 1. volby, byla 14,9 měsíce (1,3 roku), s mediánem 10 měsíců. Nejkratší dobou léčby ve sledovaném souboru bylo jednoměsíční podávání a nejdelší 102 měsíců (8,5 roku).

U celkem 46 pacientů (25,6 %) došlo ke změně terapie OAB z léku 1. volby na lék 2. volby. Lékem 2. volby byl nejčastěji tolterodin (v 56,5 %). Průměrná délka terapie lékem 2. volby byla 9,1 měsíce (medián 6,5 měsíce), s nejkratším terapeutickým intervalem 1 měsíc a nejdelším 39 měsíců (3,3 roku). Ze skupiny pacientů léčených léky 2. volby byla v souboru u 19,6 % (9) pacientů změněna terapie na lék 3. volby. Lékem 3. volby byl v 7 z 9 případů tolterodin. U dvou pacientů došlo ještě ke změně z 3. léku na 4. lék.

### Léčiva 1. a 2. volby

Podíl jednotlivých léčiv v terapii 1. a 2. volby je znázorněn na **obrázku 4**, délku terapie 1. a 2. volby ukazuje **obrázek 5**.

**Obrázek 4** Podíl jednotlivých léčiv v terapii 1. a 2. volby OAB**Obrázek 5** Délka terapie OAB v 1. a 2. linii léčby

### Farmakoterapie v době návštěvy

Při návštěvě u ošetřujícího lékaře vyhodnocované v rámci projektu HYPPO byla diagnóza OAB stanovena po vypracování anamnézy nově u dalších 263 pacientů z 639 (41,2 %) u kterých dosud diagnóza OAB stanovena nebyla. Celkový počet pacientů s BHP, kteří v souboru mají nakonec stanovenou dia-

gnózu OAB, pak činí 479 (263 + 216), což je 75 % pacientů původně léčených jen pro diagnózu BHP (639 pacientů). K farmakoterapii OAB bylo z počtu 479 pacientů indikováno 418 (87,3 %). Při návštěvě pacient vyplnil dotazník zaměřený na zjišťování příznaků hyperaktivního močového měchýře. Tento dotazník vyplnilo celkem 629 subjektů. Na základě standardizovaného dotazníku příznaků (OAB-V8) bylo zjištěno, že 491 (78,1 %) pacientů má skóre  $\geq 8$ . Uvedené údaje prokazují, že diagnóza OAB byla podhodnocena u více než 50 % pacientů s příznaky OAB. Před tímto epidemiologickým průzkumem byla diagnóza učiněna u 216 (33,8 %) pacientů. Po vyplnění záznamového listu byla diagnóza určena u dalších 263 (41,2 %) z celkového počtu 639 pacientů.

### Změna terapie u pacientů s BHP i OAB

Podíl pacientů, u nichž byla provedena změna terapie, je uveden v **tabulce 8**. Z tabulky je zřejmé, že v terapii BHP je nejčastější změna z první na druhou linii léčby, podobně jako v terapii OAB. **Tabulka 9** uvádí průměrnou délku terapie před změnou („switchem“) na jiný lék. Zatímco u BHP je délka setrvávání na léčbě srovnatelná u každé volby, u OAB je např. doba ke 2. volbě kratší téměř o 50 %.

**Tabulka 8** Podíl pacientů se změnou terapie

	BHP	OAB
Změna z 1. na 2. volbu	44,4 %	25,6 %
Změna z 2. na 3. volbu	30,0 %	19,6 %
Změna z 3. na 4. volbu	15,0 %	22,2 %

**Tabulka 9** Průměrná délka terapie před změnou („switchem“) na jiný lék

	BHP	OAB
1. volba	34,5 měs.	15,1 měs.
2. volba	28,3 měs.	9,1 měs.
3. volba	28,2 měs.	11,3 měs.

### Literatura

- Geirsson G, Fall M, Lindstrom S. Subtypes of overactive bladder in old age. *Age Ageing* 1993;22:125–31.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the epic study. *Eur Urol* 2006;50:1306–14; discussion 1314–1305.
- Fourcade RO, Theret N, Taieb C. Profile and management of patients treated for the first time for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia in four european countries. *BJU Int* 2008;101:1111–1118.
- Morant SV, Reilly K, Bloomfield GA, et al. Diagnosis and treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of overactive bladder and bladder outlet obstruction among men in general practice in the UK. *Int J Clin Pract* 2008;62:688–94.
- Knutson T, Edlund C, Fall M, et al. Bph with coexisting overactive bladder dysfunction—an everyday urological dilemma. *Neurourol Urodyn* 2001;20:237–47.

### Diskuse

Příznaky dolních močových cest (LUTS – lower urinary tract symptoms) jsou obvykle více vyjádřeny u starších mužů, u nichž je příčinou subvezikální obstrukce. Důvody subvezikální obstrukce bývají multifaktoriální, stejně jako hyperaktivita detruzoru, která jí může doprovázet. V našem sledování byla terapie BHP zahajována nejčastěji léčivý ze skupiny  $\alpha$ -blokátorů (73 %), na druhém místě jsou fytofarmaka (19,9 %) a na třetím místě finasterid (5,5 %). Je to zcela v souladu s obdobnými výsledky evropského sledování, které uskutečnili Fourcade a spol. (3). V roce 2006 Morant a spol. provedli průzkum diagnostiky a léčby LUTS při podezření na OAB a subvezikální obstrukci. Jednalo se o retrospektivní analýzu více než 1 milionu mužů ve Velké Británii. Prevalence LUTS/subvezikální obstrukce dosahovala 2,2 % a prevalence LUTS/OAB byla jen 0,3 %. Pouhých 25 % mužů s diagnostikovanou hyperaktivitou měchýře užívalo antimuskarinika 12 měsíců před analýzou (4).

Vyšší stupeň obstrukce je obvykle spojen s výraznějšími projevy OAB (5,6). Vzhledem k tomu, že symptomatologie je podobná, je složitě obě příčiny diagnosticky rozlišit. Nejrozsáhlejší analýzu přinesla studie EPIC. S nejvyšší prevalencí je uváděna nykturie (u mužů ve 48,6 % a u žen v 54,5 %). Prevalence OAB byla 11,8 % (obdobně u mužů i u žen) (2). Tikkinen a spol. uvádějí prevalenci OAB 6,5 %, po vyloučení mužů s příznaky subvezikální obstrukce 5,6 % (7). Witjes a spol. prokázali, že urodynamické vyšetření neumožní predikovat účinnost  $\alpha$ -lytické terapie na subjektivní příznaky u pacientů s obstrukcí a bez obstrukce, ale spatřují jeho úlohu u pacientů s příznaky subvezikální obstrukce s příznaky OAB nebo bez nich před léčbou antimuskariniky (8). Asi polovina mužů s příznaky LUTS a subvezikální obstrukce má urodynamicky zjištěnu hyperaktivitu močového měchýře. Kombinovaná terapie ( $\alpha$ -lytika + antimuskarinika) je účinná u velké části mužů se subvezikální obstrukcí a příznaky hyperaktivity močového měchýře (6). Potvrzuje se, že kombinovaná terapie je vysoce účinná a bezpečná (9) a stává se terapií standardní (10).

**Tato studie byla podpořena společností Pfizer Česká republika**

- Lee JY, Kim HW, Lee SJ, et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004;94:817–20.
- Tikkinen KA, Tammela TL, Rissanen AM, et al. Is the prevalence of overactive bladder overestimated? A population-based study in Finland. *PLoS ONE* 2007;2:e195.
- Witjes WP, Rosier PF, Caris CT, et al. Urodynamic and clinical effects of terazosin therapy in symptomatic patients with and without bladder outlet obstruction: A stratified analysis. *Urology* 1997;49:197–205; discussion 205–196.
- Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: A prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003;169:2253–6.
- Gallegos PJ, Frazee LA. Anticholinergic therapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacotherapy* 2008;28:356–65.

# Hodnocení kvality farmakoekonomických studií v rámci procesu stanovování výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v České republice

Alena Petříková<sup>1</sup>, Tomáš Doležal<sup>2,3</sup>, Ester Suchánková<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ústav aplikované farmacie, Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno; <sup>2</sup>Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment, Praha; <sup>3</sup>Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

## Úvod

Počínaje 1. lednem 2008 byl v České republice zaveden nový systém cenotvorby. Jednalo se o přelomový krok, který byl podnícen výrokem Ústavního soudu a nesouladem s evropskou směrnicí (tzv. transparentní direktivou). Kompetence stanovování maximálních cen a podmínek a výše úhrady léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely byly převedeny z Ministerstva financí a Ministerstva zdravotnictví České republiky pod jedinou instituci, Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), na zcela nové oddělení cen a úhrad.

Součástí nové legislativy bylo oficiální ukotvení farmakoekonomického hlediska do žádosti o stanovení výše a podmínek úhrady léčivých přípravků. Pojem „nákladová efektivita“ však není v zákoně dostatečně definován a do současné doby, dva roky od zavedení nového systému, účastníci správního řízení stále postrádají podrobnější metodiku, která by určovala náležitosti a správnou odbornou praxi při tvorbě farmakoekonomické analýzy.

Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění (1), v §15 definuje nákladovou efektivitu následujícím způsobem: „Nákladovou efektivitou se rozumí určení poměru mezi celkovými náklady spojenými s použitím léčivého přípravku nebo potravin pro zvláštní lékařské účely a celkovými náklady spojenými s jiným způsobem léčby při dosažení srovnatelného výsledku ověřeného v podmínkách klinické praxe.“ Tato ne příliš přesná definice je záměrně překroucena jako poměr nákladů, nikoli poměr nákladů k přínosům (2). Ve skutečnosti se jedná o analýzu minimalizace nákladů, a hodnocení přínosu intervence se z legislativy zcela vytratilo. Podle mezinárodních farmakoekonomických standardů (ISPOR,

NICE) je nákladová efektivita vnímána jako poměr mezi náklady a přínosy (efekty), proto se také nazývá nákladová efektivita.

Cílem této studie je zhodnotit kvalitu farmakoekonomických studií, které jsou součástí žádostí o stanovení výše a podmínek úhrady léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely v rámci správních řízení vedených Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Byla hodnocena míra adherence ke zvoleným parametrům kvality, které byly vybrány na základě kontrolního listu hodnocení správnosti farmakoekonomických analýz uvedeného v Doporučených postupech pro farmakoekonomické analýzy v České republice České farmakoekonomické společnosti (ČFES) (3).

## Metodika

Farmakoekonomické studie byly získány prostřednictvím webových stránek Státního ústavu pro kontrolu léčiv, kde je umožněno nahlížet do dokumentace tvořící spis správních řízení, které se týkají maximální ceny, stanovení výše a podmínek úhrady. Pro vstup do aplikace je nutné se podepsat zaručeným elektronickým podpisem prostřednictvím kvalifikovaného certifikátu. Do hodnocení byly zahrnuty žádosti podané mezi 1. lednem 2008 a 31. prosincem 2008.

Vysoce inovativní léčivé přípravky (VILP) nebyly do hodnocení zahrnuty, protože se jedná o léčivé přípravky, jež se využívají pro léčbu onemocnění, která dosud nebyla ovlivnitelná jiným léčivým přípravkem, nebo jež představují zásadní zlepšení léčby. Vychází se z předpokladu, že u VILP není znám dostatek údajů

**Tabulka 1** Seznam parametrů hodnocení kvality farmakoekonomických studií

Č.	Parametr	Komentář
1	Perspektiva	Plátce, společnost, pacient, zdravotnické zařízení
2	Komparátor	Vhodnost volby
3	Časový horizont	Přiměřenost
4	Typ analýzy	CBA, CCA, CEA, CMA, CUA
5	Modelování nákladů a přínosů	Ano/ne, druh modelu
6	Zdrojová data účinnosti	Randomizované klinické studie, observační studie, retrospektivní sběr dat, klinické studie vs placebo, klinické studie vs komparátor
7	Zdrojová data nákladů	Literatura, data zdravotních pojišťoven, panely expertů, sazebník výkonů, číselník VZP aj.
8	Vyjádření nákladů	Kategorizace nákladů
9	Vyjádření přínosů	LYG, QALY, klinické parametry
10	Přírůstková analýza	Ano/ne, správnost použití
11	Analýza senzitivity	Ano/ne, použitá technika
12	Diskontace nákladů a přínosů	Ano/ne, míra diskontace

CBA – analýza prospěšnosti nákladů (cost-benefit analysis); CCA – analýza nákladů a dopadů (cost consequence analysis); CEA – analýza nákladové efektivity (cost-effectiveness analysis); CMA – analýza minimalizace nákladů (cost-minimisation analysis); CUA – analýza užitečnosti nákladů (cost-utility analysis); LYG – získané roky života (life years gained); QALY – získané roky zlepšené kvality života (quality-adjusted life years gained); VZP – Všeobecná zdravotní pojišťovna

o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi (1). VILP jsou přípravky inovativní – v klinické praxi tedy nejsou žádné léčivé přípravky srovnatelného účinku, a proto není údaj o nákladové efektivitě požadován.

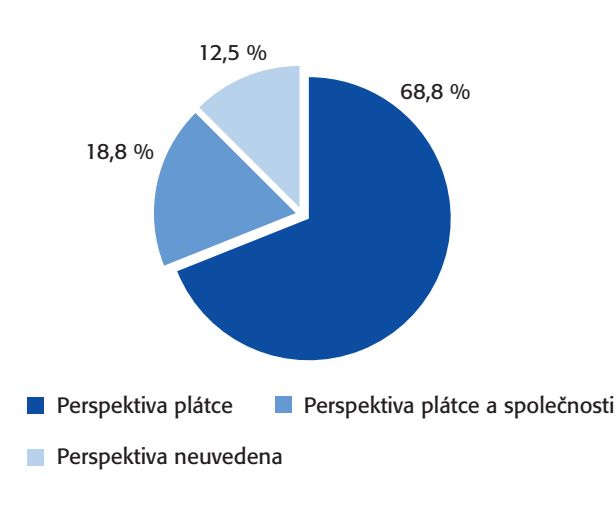
**Tabulka 1** shrnuje 12 zkoumaných parametrů kvality farmakoekonomických analýz, které byly vybrány z kontrolního listu správnosti farmakoekonomických analýz, uvedeného v Doporučených postupech (3).

*Pozn.: Pokud není v textu uvedeno jinak, procentuální vyjádření výsledků se vztahuje k celkovému počtu šestnácti zkoumaných studií. Jestliže bylo v hodnocení zjištěno, že některé studie využily více možností, jak daný parametr vyjádřit, byl tento fakt zohledněn při analýze. Ovšem procentuální podíl byl vždy vyhodnocen vzhledem k celkovému počtu hodnocených studií, a ne k celkovému počtu variant. Základ pro procentuální výpočet je pro větší přehlednost uveden v každém grafu.*

Míra adherence zkoumaných studií k Doporučeným postupům byla převzata z nizozemské studie Atthobariho a spol. (4). Jako vysoká adherence byla vyhodnocena shoda s Doporučenými postupy v padesáti a více procentech. Jako nízká adherence byla vyhodnocena shoda nižší než 50 %. Aspekty, které vzhledem ke své podstatě nebylo možné jednoznačně procentuálně hodnotit, byly uvedeny odděleně.

## Výsledky a diskuse

**Tabulka 2** uvádí přehled 22 léčivých přípravků, u nichž bylo zahájeno správní řízení o stanovení výše a podmínek úhrady v roce 2008. Šesti z nich byl přiřazen status vysoce inovativního léčivého přípravku (VILP), tudíž u nich nebylo vyžadováno doložení nákladové efektivity; tyto studie nebyly zahrnuty do celkového hodnocení.

**Obrázek 1** Perspektiva farmakoekonomické studie (n = 16)



**Tabulka 2** Seznam léčivých přípravků, u nichž byla podána žádost o stanovení úhrady v roce 2008

Účinná látka	Indikace
Abatacept	Revmatická artritida
Aliskiren	Esenciální hypertenze
Anidulafungin *	Invazivní kandidóza u dospělých pacientů bez neutropenie
Deferasirox *	Chronické přetížení organismu železem
Entecavir	HIV/AIDS
Exenatid	Diabetes mellitus 2. typu
Fesoterodin	Hyperaktivní močový měchýř
Idursulfase *	Hunterův syndrom (mukopolysacharidóza typu II)
Lapatinib	Pokročilý/metastazující karcinom prsu
Lenalidomid	Mnohočetný myelom
Maraviroc *	CCR5-tropní HIV1
Natalizumab	Roztroušená skleróza
Nelarabin *	Akutní lymfoblastická leukemie z T-buněk a lymfoblastický lymfom z T-buněk
Nilotinib	Chronická myeloidní leukemie
Omalizumab	Těžké perzistující alergické astma
Paliperidon	Schizofrenie
Palivizumab	Prevence závažného onemocnění dolních cest dýchacích způsobeného respiračním syncytiálním virem (RSV)
Panitumumab	Metastazující kolorektální karcinom
Ranibizumab	Neovaskulární forma věkem podmíněné makulární degenerace
Sitagliptin	Diabetes mellitus 2. typu
Vildagliptin	Diabetes mellitus 2. typu
Ziconotid *	Silná chronická bolest

\*Vysoce inovativní léčivé přípravky

Podle dostupných údajů žádná ze zkoumaných farmakoekonomických studií nebyla dříve publikována. Celkově bylo zahrnuto do hodnocení 16 žádostí.

**Parametr č. 1.** Perspektiva studie musí být jasně definována, protože od ní se odvíjí typ nákladů a přínosů, které budou s léčbou spojeny. Zásadně je třeba vycházet z hlediska veřejného zdravotního pojištění v České republice, proto je třeba započítat náklady čerpané z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pokud se předpokládá významná spoluúčast pacientů na platbách, je třeba toto zmínit a analýzu doplnit kalkulací z hlediska pacienta. Jsou definovány perspektivy z hlediska pacienta, zdravotní pojišťovny, zdravotnického zařízení nebo z pohledu celé společnosti.

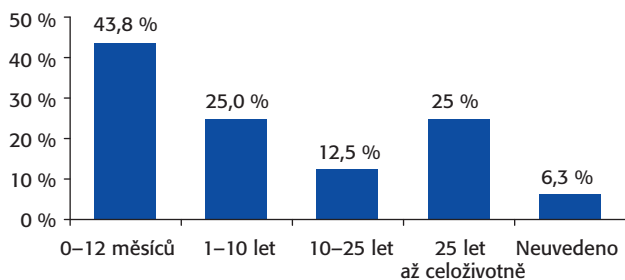
Ve zkoumaném souboru ( $n = 16$ ) bylo 11 žádostí podáno z pohledu plátce (68,8 %) a 3 žádosti zahrnovaly analýzy z pohledu plátce i společnosti (18,8 %) (**obrázek 1**) – to znamená, že perspektiva plátce byla celkově využita ve 14 studiích (87,5 %). U dvou žádostí nebylo možné perspektivu zjistit (12,5 %). Jednalo se o studie, které využily metodu analýzy minimalizace nákladů (CMA – cost-minimalisation analysis).

**Parametr č. 2.** Volba komparátoru významně ovlivňuje výsledek analýzy. Pokud je v praxi užíváno více metod, je vhodné užít tu nejčastěji používanou nebo porovnávání rozdělit na srovnání s optimální praxí, nejčastější praxí a minimální praxí (nejméně nákladnou metodou) s tím, že se nemusí vždy jednat o léčivo, ale např. i o chirurgický výkon. Je třeba se držet jednotlivých registrovaných indikací léčiv, terapeutických guidelines a jiných zdrojů vypovídajících o tom, jaká léčba je v praxi skutečně používána. Je vhodné, aby byl alespoň jeden komparátor v rámci farmakoekonomické analýzy hrazen v rámci terapeutických postupů.

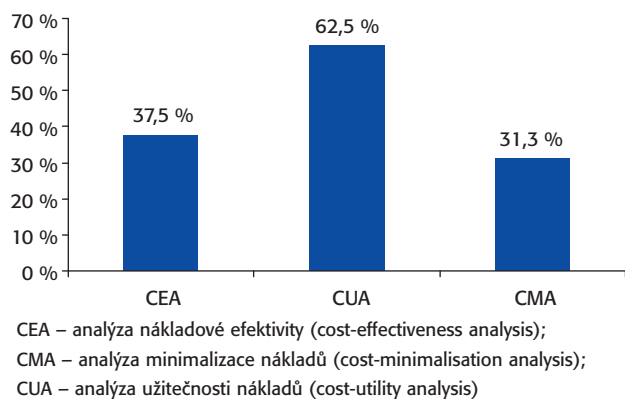
Kvalita studie je zásadně ovlivněna volbou komparátoru. Ve zkoumaném souboru ( $n = 16$ ) byl komparátor vhodně zvolen ve 13 případech (81,3 %), pouze u tří studií se vyskytly potíže s výběrem vhodného komparátoru (18,8 %) – tzn. nebyla vybrána nejčastěji používaná, popřípadě nejméně nákladná terapie, a to v rámci registrovaných indikací a terapeutických guidelines.

**Parametr č. 3.** Časový horizont neboli hodnocenou časovou periodu je nutno jasně definovat a náležitě její výběr zdůvod-

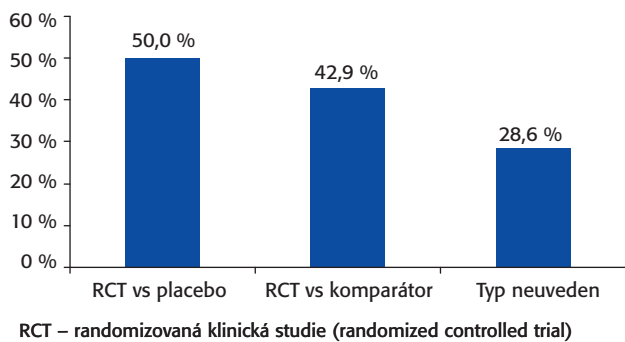
**Obrázek 2** Volba časového horizontu studie (n = 16)



**Obrázek 3** Využití typu farmakoekonomických analýz (n = 16)



**Obrázek 4** Zdrojová data účinnosti – typy klinických studií (n = 14)



nit. Je třeba vynaložit úsilí na to, aby analytický horizont, ve kterém bylo klinické sledování provedeno, byl co nejdelší, aby bylo možno zaznamenat co nejvíce žádoucích i nežádoucích výsledků terapie. Pokud je dlouhodobé čerpání přínosů obtížně zachytitelné, je potřeba vyslovit předpoklady, které musí být následně analyzovány v modelování nákladů a přínosů a v analýze senzitivity. Pro potřeby hodnocení byly aplikovány následující kategorizace časového horizontu: 0 až 12 měsíců včetně, 1 rok až 10 let včetně, 10 let až 25 let včetně, 25 let a výše.

**Parametr č. 4.** Typ farmakoekonomické analýzy neboli technika analýzy musí odpovídat účelům studie. Doporučené postupy rozlišují následující techniky: analýza minimalizace nákladů (CMA – cost-minimisation analysis), analýza nákladů a dopadů (CCA – cost consequence analysis), analýza nákladové efektivity (CEA – cost-effectiveness analysis), analýza užitečnosti nákladů (CUA – cost-utility analysis) a analýza prospěšnosti nákladů (CBA – cost-benefit analysis). U kteréhokoliv typu farmakoekonomické analýzy je potřeba přesně definovat zdroj pro jednotlivé údaje, ze kterých studie vychází (užitek, náklady) a uvést předpoklady, které autor použil při konstrukci výpočtu, respektive podmínky, za kterých je výsledek studie platný.

**Parametr č. 5.** Modelování nákladů a výsledků zohledňuje předpoklady formulované při tvorbě studie (např. extrapolace výsledků klinické studie na populaci v reálné klinické praxi, extrapolace dat ze zahraničních studií do prostředí České republiky, extrapolace dat pro delší časovou periodu).

Modelování bylo použito u 9 žádostí (56,3 %) z 16 hodnocených žádostí, což vzhledem ke skutečnosti, že všechny hodnocené studie využily jako zdrojová data účinnosti data z klinických studií, je třeba považovat za nedostatečné.

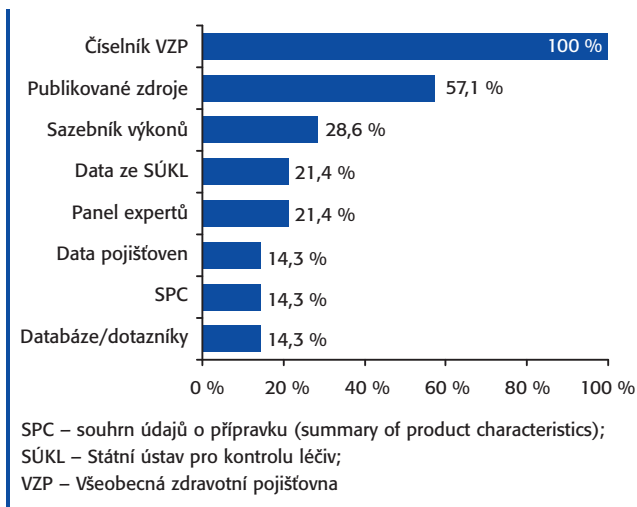
Ve vztahu k typu farmakoekonomické analýzy bylo shledáno, že modelování bylo aplikováno u 90 % studií, v nichž byla použita metodika CUA (n = 10).

Byly využity různé druhy modelování: rozhodovací strom („decision-tree analysis“), Markovův model a modely specifické pro určitá onemocnění, např. Januvia ekonomický model pro diabetes a CORE diabetický BYETTA model. Ve většině případů se jednalo o zahraniční modely, které byly adaptovány na české podmínky.

**Parametr č. 6.** Zdrojová data týkající se účinnosti by měla v ideálním případě reflektovat zkušenosti užívání daného léčivého přípravku v běžné klinické praxi („effectiveness“) přednostně před výsledky klinického pokusu, kde jsou podmínky jiné („efficacy“). Je velmi důležité vyjádřit, s jakou nejistotou je modelace pro reálnou praxi prováděna, a v analýze ji patřičně definovat (analýza citlivosti).

U dvou studií nebylo jasně uvedeno, jaká zdrojová data účinnosti byla využita (12,5 %). Všechny zbývající studie (n = 14) uvedly, že čerpaly data o účinnosti z randomizovaných klinických studií (100 %). V sedmi případech byla využita data z randomizovaných placebem kontrolovaných studií (50 %), v 6 studiích byla komparátorem jiná klinická praxe (42,9 %) a 4 studie (28,6 %) neuvedly typ klinické studie, ze kterých byla data účinnosti čerpána, což je v nesouladu s doporučenými postupy (obrázek 4).

**Parametr č. 7.** Zdrojová data nákladů lze získat z veřejně dostupných zdrojů, jako jsou např. číselníky VZP, sazebník výkonů, literatura aj. Je možné využít i panel expertů, popřípadě údaje

**Obrázek 5** Specifikace zdrojových dat nákladů (n = 14)

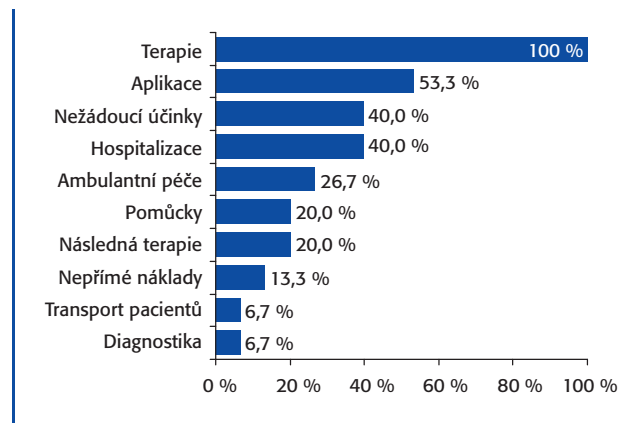
ze zdravotních pojišťoven, pokud jsou dostupné. Vždy je nutné uvést datum platnosti použitých číselníků. Pokud jsou ceny léčivých přípravků přepočteny ze zahraničí, je třeba zohlednit odlišnou míru DPH a obchodních přírůžek.

Zdrojová data nákladů využitá v posuzovaných studiích jsou uvedena v přehledovém grafu na **obrázku 5**, dvě studie z 16 hodnocených studií (12,5 %) zdroj nákladů neuvedly.

Zbývajících 14 studií využilo nejvíce číselník Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP) (100 %) a 8 studií publikované zdroje (57,1 %). Sazebník výkonů byl využit pouze u 4 studií, což je méně než třetina (28,6 %). Panel expertů byl využit jen u 3 studií (21,4 %), což poukazuje na nepříliš časté využití potenciálu odborných společností a odborníků (**obrázek 5**).

**Parametr č. 8.** Vyjádření nákladů musí odpovídat perspektivě studie a odráží charakter a intenzitu čerpání zdrojů v podmínkách systému zdravotní péče v České republice. Identifikujeme zdravotní náklady přímé, nezdravotní náklady přímé, a ostatní náklady (zejména sociální). I když analýza není prováděna z hlediska pacienta, je vždy třeba jeho náklady uvažovat a alespoň rámcově namodelovat všude, kde je to možné. Čerpání zdrojů zdravotní, popřípadě i sociální péče je třeba vyjadřovat přirozenými, nepeněžními jednotkami, např. jednotlivými výkony lékaře, dny hospitalizace, preskripce léčiv v DDD nebo v počtech balení, atd. Tyto náklady lze převést ze zahraničních studií za předpokladu obdobného algoritmu zdravotní péče jako v České republice (indikace k hospitalizaci, indikace odborného vyšetření, laboratorního vyšetření aj.). Tuto shodu je třeba důsledně doložit, jinak ji není možné akceptovat.

U jedné studie z 16 hodnocených studií nebylo možné zjistit způsob vyjádření nákladů (6,3 %). Graf na **obrázku 6** znázorňuje strukturu využívaných nákladů u 15 hodnocených studií. Náklady na terapii byly zahrnuty u všech studií (100 %). Dále byly využity náklady na aplikaci terapie u 8 stu-

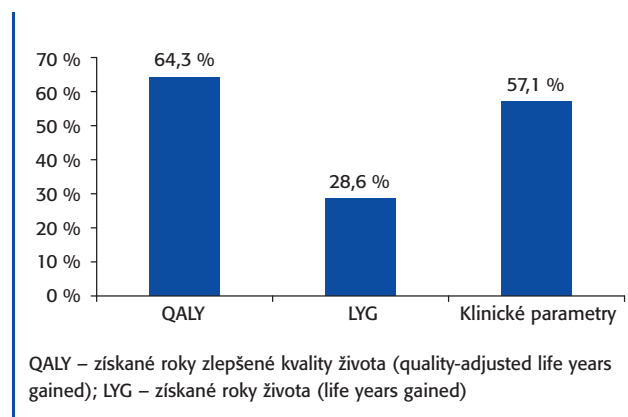
**Obrázek 6** Vyjádření nákladů (n = 15)

dií (53,3 %), nežádoucí účinky a náklady na hospitalizaci u 6 studií (40 %) aj.

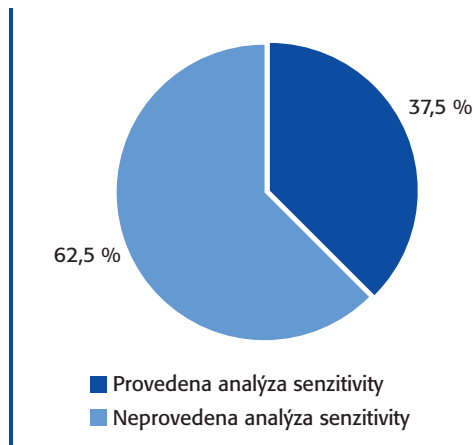
Nepřímé náklady byly zahrnuty pouze u 13,3 % studií, tj. u dvou studií, které aplikovaly perspektivu společnosti. Jedna studie, která také využila perspektivu společnosti, nepřímé náklady do své analýzy nezahrnula. Tento fakt je možné považovat za vážnou metodickou chybu.

**Parametr č. 9.** Vyjádření přínosů je u jednotlivých typů analýz rozdílné. U analýzy nákladové efektivity (CEA) je hodnocen ukazatel klinického stavu – např. snížení krevního tlaku v mm Hg, počet příhod, jimž bylo zabráněno, počet zachráněných životů, počet získaných roků života (LYG – life years gained). U analýzy užitečnosti nákladů (CUA) jsou výsledky měřeny nejčastěji pomocí získaných roků zlepšené kvality života (QALY – quality-adjusted life years). Pokud je užitá jiná podobná alternativa, je třeba zdůvodnit, proč nebyla QALY použita.

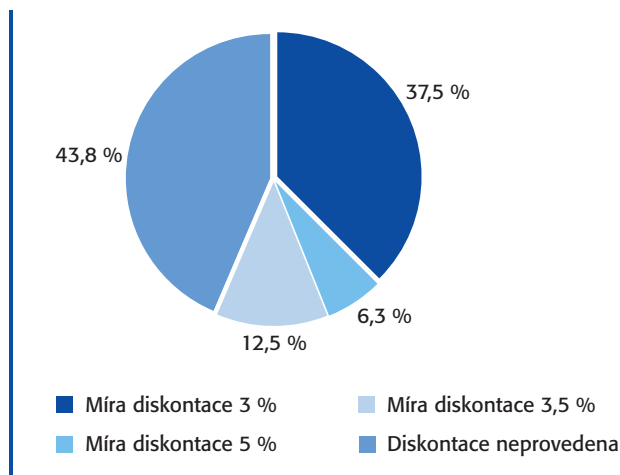
Pět studií zvolilo možnost vyjádřit utility více než jedním způsobem. Z grafu na **obrázku 7** je možné vyčíst, že z hodnocených studií (n = 14) byl parametr QALY aplikován u 9 studií

**Obrázek 7** Vyjádření přínosů (n = 14)

**Obrázek 8** Provedení analýzy senzitivity (n = 16)



**Obrázek 9** Diskontace nákladů a přínosů (n = 16)



(64,3 %), v porovnání s LYG, který využily 4 studie (28,6 %). Osm studií využilo klinických parametrů pro vyjádření přínosů (57,1 %), všechny tyto studie správně aplikovaly techniku analýzy nákladové efektivity (CEA). Všechny studie využívající QALY pro vyjádření přínosů byly analýzy typu užitečnosti nákladů (CUA), což je ve shodě s doporučenými postupy.

**Parametr č. 10.** Přírůstková analýza představuje porovnání inkrementálních (tedy přírůstkových) nákladů s inkrementálními výsledky léčby nového léčiva a komparátoru. Důležité je nejen procentní vyjádření, ale i uvedení absolutních čísel.

Inkrementální analýza (přírůstkové vyjádření nákladů a přínosů [ICER – incremental cost-effectiveness ratio]) byla provedena ve 12 případech (75 %). Ve zbývajících čtyřech případech bylo provedeno prosté srovnání nákladů (25 %).

**Parametr č. 11.** Analýza senzitivity zohledňuje dopad nepřesnosti na ekonomickou analýzu. Nejjednodušší formou je jednocestná analýza, kdy je v určitém rozmezí měněna hod-

nota jednoho parametru a je sledován dopad těchto změn na konečný výsledek farmakoekonomické analýzy. Další, preferovanou formou je analýza pravděpodobností, kdy je zohledněno více proměnných v rámci zadaného rozmezí hodnot.

Analýza senzitivity byla provedena pouze u 6 studií (37,5 %) z hodnoceného souboru (n = 16) (**obrázek 8**).

Jednocestná analýza senzitivity (one-way sensitivity analysis), u které je provedena změna hodnot jednoho parametru, byla uskutečněna u všech šesti studií. Jedna ze studií ještě zařadila pravděpodobnostní analýzu senzitivity (probabilistic sensitivity analysis), kdy je modifikováno více parametrů.

Aplikace analýzy senzitivity v prostředí České republiky má nesporný význam pro validitu výsledků, zejména vzhledem k obtížné dostupnosti dat z reálné klinické praxe, což dokazují výsledky zdrojových dat přínosů (viz parametr č. 6).

**Parametr č. 12.** Diskontace se užívá k úpravě budoucích nákladů a přínosů (utilit, benefitů) na jejich současnou tržní hodnotu. Obvyklý způsob diskontace je ve výši 3 % pro náklady i přínosy. Využit jinou míru diskontace je možné za předpokladu jasného zdůvodnění. V časovém horizontu kratším než jeden rok se diskontace neprovádí.

Diskontace nákladů a přínosů byla využita u 9 studií (56,3 %), z čehož následná analýza ukázala, že míra diskontace 3 % byla využita u 6 studií (37,5 %). Zbývající studie uplatnily odlišné míry diskontace – jedna studie diskontovala jak náklady, tak i přínosy mírou diskontace 3,5 % (6,3 %) a dvě studie aplikovaly míru diskontace 5 % (12,5 %) (**obrázek 9**).

Vysoká adherence k doporučeným postupům (shoda v 50 % a více) byla zjištěna u následujících aspektů: perspektiva plátce, volba komparátoru, inkrementální analýza, vyjádření přínosů, modelování a diskontace nákladů a přínosů.

Nejvíce preferovaná perspektiva plátce (68,8 %) odpovídala účelům, pro které byly analýzy vytvořeny, tj. procesu správného řízení, kde jsou účastníky i plátcí zdravotní péče. Doporučené postupy navrhují zvolit perspektivu co neširší, nejlépe perspektivu společnosti, která zahrnuje přímé i nepřímé náklady. Pouze tři studie aplikovaly vedle perspektivy plátce i perspektivu společnosti (18,8 %). Zároveň však Doporučené postupy uvádějí, že perspektiva analýzy by měla odpovídat účelům studie, což bylo naplněno.

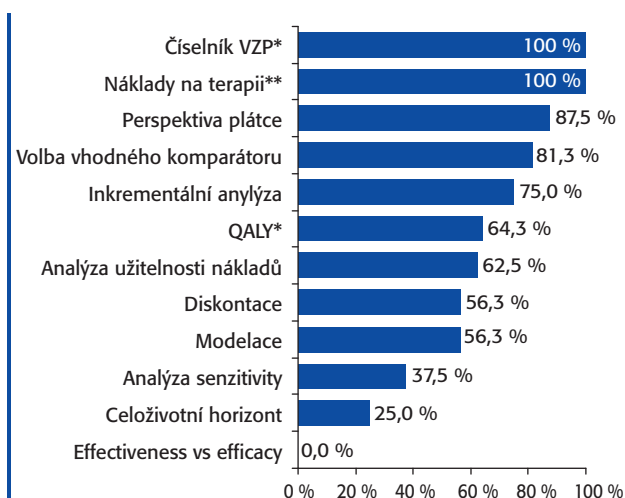
Volba vhodného komparátoru zásadně určuje výsledky farmakoekonomické studie, v hodnocení kvality farmakoekonomických studií bylo zjištěno, že 81,3 % studií zvolilo vhodný komparátor pro srovnání se zkoumaným léčivým přípravkem. 75 % studií správně prezentovalo výsledky formou inkrementální (přírůstkové) analýzy, tj. poměru porovnání inkrementálních nákladů s inkrementálními výsledky léčby nového léčiva a komparátoru.

Celkově 87,5 % studií využilo jednu z forem vyjádření přínosů (získané QALY, získané LYG, klinické parametry). Více než polovina studií vyjádřila utility formou QALY (64,3 %), jednalo se konkrétně o studie s technikou analýzy užitečnosti nákladů (CUA). Právě u těchto studií bylo v 90 % využito možnosti modelovat výsledky. Vzhledem k celkovému počtu studií se jednalo o 56 % studií ze zkoumaného souboru, které aplikovaly různé druhy modelace (např. rozhodovací strom, Markovův model nebo modely specifické pro určitá onemocnění).

90 % studií s časovým horizontem delším než 1 rok ( $n = 10$ ) aplikovalo diskontaci nákladů a přínosů. Vysoká adherence k doporučeným postupům byla prokázána při použití 3% míry diskontace, ačkoliv několik studií využilo i jiné míry diskontace (3,5 % a 5 %). Tyto míry diskontace byly převzaty ze zahraničních studií, kde byly zvoleny vzhledem k tamějším metodologickým doporučením.

Všechny hodnocené studie využily číselník Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP), veřejně dostupný zdroj pro kalkulaci nákladů (100 %). Více než polovina využila publikované zdroje (57,1 %). Neočekávaně méně než jedna třetina studií využila sazebník výkonů, který je taktéž veřejně dostupný (28,6 %). Fakt, že méně než 20 % studií využilo data ze zdravotních pojišťoven (např. data o spotřebě léčiv, čerpání zdravotní péče v rámci určité indikace), databází a dotazníků, poukazuje na skutečnost, že tato data jsou nejen pro odbornou veřejnost v České republice obtížně dostupná. Míru adherence k některým parametrům hodnocení kvality znázorňuje graf na **obrázku 10**.

**Obrázek 10** Míra adherence k vybraným parametrům hodnocení kvality ( $n = 16$ )



VZP – Všeobecná zdravotní pojišťovna; QALY – získané roky zlepšené kvality života (quality-adjusted life years gained); \*celkový počet hodnocených studií  $n = 14$ ; \*\*celkový počet hodnocených studií  $n = 15$

Nízká adherence (shoda v 50 % a méně) byla vysledována u následujících aspektů: využití analýzy senzitivity, volba vhodného časového horizontu a zdrojová data účinnosti.

Analýza senzitivity pracuje s nepřesností vstupních údajů vložených do farmakoekonomické analýzy. Adekvátnost a správnost vstupních dat určuje význam výsledných hodnot z hlediska robustnosti farmakoekonomické studie. Je všeobecně známo, že výsledky farmakoekonomické studie, u které nebyla provedena analýza senzitivity, je třeba interpretovat se zvýšenou obezřetností, jelikož zde nebyla prokázána validita výsledků – to bylo naplněno pouze u 37,5 % hodnocených studií.

U většiny studií nepřekročil časový horizont jeden rok (43,8 %), což je období, za které není možné vyjádřit dlouhodobé dopady a náklady zdravotní intervence. Je nutné zvolit časový horizont adekvátně k povaze onemocnění, např. u akutních onemocnění, jako je např. chřipkové onemocnění, mohou být výsledky vyjádřeny ve dnech, týdnech, měsících – což ovšem nebyl případ zkoumaných studií. Doporučené postupy uvádějí, že je třeba vynaložit úsilí na to, aby analytický horizont, ve kterém bylo klinické sledování provedeno, byl co nejdelší, aby bylo možno zachytit co nejvíce žádoucích i nežádoucích výsledků terapie. Toto doporučení naplnila pouze jedna čtvrtina hodnocených studií.

Doporučené postupy upřednostňují využívání dat z běžné klinické praxe (effectiveness) před výsledky klinické studie, kde jsou podmínky jiné. V reálné praxi toto nebývá vždy možné, protože požadované údaje nemusí být v době podání žádosti o úhradu ještě dostupné. V takových případech je nezbytné vyjádřit, s jakou nejistotou je modelace pro reálnou praxi prováděna, a v analýze senzitivity ji patřičně zkontrolovat. Ve zkoumaném souboru využily všechny hodnocené studie (100 %) data o účinnosti z klinických studií, tedy ne z běžné klinické praxe. Bližší analýza tohoto vzorku ukázala, že pouze 6 studií (42,9 %) následně aplikovalo analýzu senzitivity, což je možné považovat za nedostačující.

U zkoumaných studií byla CMA využita v celkem 5 případech (tj. 31,3 % z 16 podaných žádostí). Metoda CEA byla využita v 6 případech (tj. 37,5 % z 16 podaných žádostí). Doporučené postupy uvádějí, že technika analýzy musí odpovídat účelům studie (3). Vzhledem k tomuto doporučení a k nepřesnostem v definici metody analýzy nelze hodnotit míru adherence k tomuto parametru kvality farmakoekonomických studií.

## Závěr

Farmakoekonomické analýzy jsou dnes akceptovanou a v mnohých zemích nezbytnou součástí systému cenotvorby, kde je posuzována úhrada léčivých přípravků z prostředků zdravotního pojištění. Postavení farmakoekonomického hodnocení v českém systému zdravotnictví se po zavedení novely zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotnictví zcela změnilo,

neboť od 1. 1. 2008 je požadováno u všech hodnocených léčivých přípravků hodnocení nákladové efektivity.

Na druhou stranu je alarmující skutečností, že nová legislativa, která byla formulována v krátkém časovém období, používá chybnou definici nákladové efektivity, a dokonce i nyní, dva roky po zavedení v praxi, stále chybí metodické pokyny pro vytváření i evaluaci nákladové efektivity. Za jedinou metodickou pomůcku pro vytváření farmakoekonomických studií v České republice je možné považovat Doporučené postupy pro farmakoekonomické analýzy v ČR České farmakoekonomické společnosti.

Bylo zjištěno, že kvalita šestnácti farmakoekonomických studií není uspokojivá v následujících parametrech. V první řadě je nutné zlepšit využívání dat z reálné klinické praxe, která odráží skutečné podmínky používání daného léčivého přípravku. Žádná z hodnocených studií tento parametr nesplnila. Při sestavování farmakoekonomické analýzy je velmi obtížné vyhnout se tvorbě předpokladů, a proto je vítáno, jsou-li dané nejistoty vyhodnoceny v analýze senzitivity. Dále lze doporučit zvolení širšího časového horizontu, který by pokryl delší časový úsek, a tudíž by mohly být zahrnuty i relevantnější přínosy a náklady. V neposlední řadě lze tvůrcům farmakoekonomických analýz doporučit zahrnutí celospolečenské (sociální) perspektivy, která lépe modeluje širší dopad zkoumaných intervencí.

Vysoká míra adherence k Doporučeným postupům (tj. více než 50 % shody) byla vyhodnocena u vhodného výběru komparátoru, prezentování výsledků formou inkrementální analýzy a vyjádření přínosů jednou z doporučovaných forem (klinické parametry, LYG, QALY).

I přes nepřesnou definici nákladové efektivity uvedenou v legislativě zvolilo 62,5 % studií metodu analýzy užitečnosti nákladů, která zohledňuje kvalitu života pacienta a poskytuje možnost srovnání výsledků při různých diagnózách. Analýzu nákladové efektivity (tj. poměr nákladů a přínosů zkoumaných intervencí) využilo 37,5 % studií a analýzu minimalizace nákladů, což je de facto typ analýzy preferovaný legislativou, zvolilo 31,3 % studií.

Tato studie přináší unikátní informace o kvalitě hodnocených studií pro účastníky správních řízení, stejně jako pro odbornou veřejnost zabývající se farmakoekonomickými studii a jejich kvalitou. Jejím záměrem je předložit poznatky, které pomohou zvýšit kvalitu farmakoekonomických studií, aby bylo možno v budoucnu v České republice dosáhnout využití plného potenciálu farmakoekonomických hodnocení. Rádi bychom rovněž poukázali na urgentní potřebu zpracování kvalitních metodických pokynů pro tvorbu farmakoekonomických studií.

### Literatura

- 1 Zákon č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů.
- 2 Sechser T. Ceny a úhrady léčiv 2009/2010 – na konci tunelu stále tma? *Medical Tribune* 2010;4(2):A6.
- 3 Doležal T, Gregor Z, Hájek P, et al; ČFES Pracovní skupina pro guidelines. Doporučené postupy pro farmakoekonomické analýzy

v ČR České farmakoekonomické společnosti (ČFES) 2009. , 5. 10. 2009.

- 4 Atthobari J, Bos JM, Boersma C. Adherence of pharmacoeconomic studies to national guidelines in the Netherlands. *Pharm World Sci* 2005;27:364–70.

# Farmakoekonomika linezolidu v terapii methicillin-rezistentních infekcí *Staphylococcus aureus*

Ester Suchánková<sup>1</sup>, Tomáš Doležal<sup>1,3</sup>, Petr Hájek<sup>2</sup>, Pavel Kovář<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha; <sup>2</sup>Pfizer, Česká republika; <sup>3</sup>Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment, Praha

## Úvod

Linezolid (Zyvoxid) je prvním antibiotikem ze skupiny oxazolidinů, u něž byla prokázána klinická účinnost v terapii gram pozitivních patogenů, včetně kmenů *Staphylococcus aureus* rezistentních k methicillinu (MRSA) a *Enterococcus faecium* rezistentních k vancomycinu. Farmakologickou výhodou linezolidu je velmi dobrá absorpce s biologickou dostupností téměř 100 %, umožňující účinnou perorální léčbu a brzký převod z parenterální terapie (1).

Pro linezolid a jeho porovnání s kompetitory (vancomycinem a teicoplaninem) bylo publikováno několik farmakoekonomických studií a analýz. Několik studií, zejména z USA, ale také z Evropy, sledovalo čerpání zdrojů zdravotní péče, perspektivou byl pohled nemocničních nákladů a primárním parametrem délka hospitalizace, jiné studie uvažovaly také rozdílnou účinnost linezolidu a komparátorů (2).

Závažné gram pozitivní nozokomiální infekce jsou spojeny s významnou morbiditou, mortalitou a také zvýšenými zdravotními náklady. Například v analýze provedené v Německu pacienti s nozokomiální infekcí strávili o 5 dnů více na umělé plicní ventilaci a o 6,5 dne více na jednotce intenzivní péče s náklady vyššími o 6 700 USD na pacienta ve srovnání s kontrolní skupinou (3). V analýze z USA náklady na jeden případ ventilátorové pneumonie přesahovaly 40 000 USD (4).

Výsledky studie případů a kontrol z fakultní nemocnice v USA ukazují, že nozokomiální infekce MRSA jsou spojeny s vyššími náklady než podobné případy infekcí kmeny *Staphylococcus aureus* senzitivního k methicillinu (MSSA). Náklady na jeden případ byly 27 083 vs 9 661 USD ( $p = 0,043$ ) a významně delší byla také doba hospitalizace (12 dnů vs 4 dny;  $p = 0,023$ ) (5).

## Farmakoekonomické studie s linezolidem

Publikované farmakoekonomické studie s linezolidem je možné rozdělit do dvou kategorií – na analýzy, které sledovaly náklady na zdravotní péči ve skupině linezolidu a komparátoru, a na studie, jež zahrnovaly také účinnost terapie, zejména studie nákladové efektivity (cost-effectiveness). Jejich přehled je uveden v **tabulce 1** (2).

Jak je patrné z **tabulky 1**, která přináší přehled publikovaných farmakoekonomických studií s linezolidem ve srovnání s vancomycinem a teicoplaninem metodou sběru nákladových dat, linezolid byl prakticky ve všech studiích schopen zkrátit délku hospitalizace a ušetřit náklady ve srovnání s komparátory.

Z našeho pohledu je asi nejzajímavější studie Nathwaniho z roku 2004, protože byla provedena na populaci 227 hospitalizovaných Evropských pacientů (zejména z Velké Británie, Německa, Itálie, Švédska, Španělska a Belgie) se závažnou gram pozitivní infekcí. V této studii, kde komparátorem byl teicoplanin, byla průměrná doba hospitalizace o 3,2 dne kratší ( $p < 0,0001$ ) ve skupině linezolidu, přestože průměrná doba antibiotické terapie byla o 2,4 dny delší (12,9 dne vs 10,5 dne). Rozdíl v délce hospitalizace byl ještě patrnější u nemocnic v regionu, kde byla dostupná služba umožňující domácí antibiotickou léčbu (13,8 dne vs 19,8 dne). V této studii byly vyšší průměrné náklady ve skupině linezolidu, to však bylo způsobeno nepoměrem pacientů, kteří byli hospitalizováni na jednotce intenzivní péče, kde byla péče 4,5krát dražší než u pacientů léčených na standardním oddělení. Pokud byl analyzován pouze vzorek pacientů, kteří byli léčeni na jednotkách intenzivní péče, byly náklady pro linezolidovou větev o 8 556 USD nižší. Zajímavá byla struktura nákladů – 85 % nákladů bylo za hospitalizaci a jen 9 % za studijní medikaci (12).

**Tabulka 1** Přehled farmakoekonomických studií s linezolidem – srovnání přímých nákladů

Studie	Region	Komparátor	Indikace	Délka hospitalizace	Průměrné náklady na jednoho pacienta
Li 2001 (6)	Severní Amerika, Latinská Amerika, Evropa	Vancomycin	Suspektní nebo prokázané případy MRSA	14 vs 15 dnů	Nebyly uvedeny
Li 2002 (7)	Severní Amerika, Latinská Amerika, Evropa	Vancomycin	Suspektní nebo prokázané případy MRSA	14 vs 16 dnů	Nebyly uvedeny
Li 2003 (8)	Severní Amerika, Latinská Amerika, Evropa	Vancomycin	Infekce kůže a měkkých tkání	9 vs 14 dnů	Nebyly uvedeny
Sharpe 2005 (9)	USA	Vancomycin	Infekce kůže a měkkých tkání	O 3 dny kratší	O 6 438 USD nižší pro linezolid
Wilke 2002 (10)	Severní Amerika, Latinská Amerika, Evropa	Vancomycin	Suspektní nebo prokázané případy MRSA	O 1,6 dne kratší	Nebyly uvedeny
Lopez 2003 (11)	Jižní Amerika, Mexiko	Teicoplanin	Suspektní nebo prokázané případy MRSA	8 vs 10 dnů	O 311 USD nižší pro linezolid
Nathwani 2004 (12)	Evropa	Teicoplanin	Suspektní nebo prokázané případy MRSA	6,3 vs 9,5 dne	O 691 USD vyšší pro linezolid
Itani 2005 (13)	USA	Vancomycin	Infekce kůže a měkkých tkání	6,7 vs 9,4 dne	Nebyly uvedeny
Mckinnon 2006 (14)	USA	Vancomycin	Infekce kůže a měkkých tkání	5,5 vs 7,7 dne	O 873 USD nižší pro linezolid
Grau 2007 (15)	Španělsko	Teicoplanin	Suspektní nebo prokázané případy MRSA	15 vs 17 dnů	O 663 EUR nižší pro linezolid na 1 pacienta
Itani 2008 (16)	Multicentrická (USA, Evropa, Latinská Amerika)	Vancomycin	Infekce kůže a měkkých tkání	13,2 vs 15,4 dne v EU	Nebyly uvedeny

Doposud největší komparativní analýza účinnosti a délky hospitalizace byla publikována nedávno a přinesla prospektivní sledování více než 1 000 pacientů s infekcemi kůže a měkkých tkání MRSA. jednalo se v podstatě o tři podstudie ve třech regionech – v USA, Evropě a Latinské Americe. Ve všech třech regionech byla délka hospitalizace ve skupině linezolidu významně kratší než ve skupině vancomycinu (**tabulka 2**).

### Náklady na infekce MRSA a jejich léčbu v České republice

V České republice byl proveden primární sběr dat, který měl za cíl zjistit průměrné náklady pro plátce (zdravotní pojišťovnu) v podmínkách našeho zdravotního systému. Sběr dat probíhal v období let 2006–2007 a byl zaměřen na dva typy oddělení, v nichž jsme předpokládali rozdílný typ péče a rozdílnou strukturu nákladů.

Na jednotce intenzivní péče Ortopedické kliniky FN Motol byli sledováni výlučně pacienti s infekcí kůže a měkkých tkání. Skupina byla rozdělena na podskupinu linezolidu, vancomycinu a teicoplaninu. Základními parametry byly vedle demografických a klinických parametrů celková délka hospitalizace, délka pobytu na jednotce intenzivní péče a náklady na tuto péči. Výsledky jsou uvedeny v **tabulce 3**. Analyzována byla data od 30

**Tabulka 2** Délka hospitalizace při infekci kůže a měkkých tkání MRSA (16)

Region	Linezolid	Vancomycin
USA	4,9 dne	5,3 dne
Evropa	13,2 dne	15,4 dne
Latinská Amerika	9,1 dne	10,9 dne
CELKEM	7,6 dne	8,9 dne



pacientů (10 linezolid, 10 vancomycin a 10 teicoplanin), průměrný věk činil 66,3 roku. Mezi analyzovanými skupinami nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly. Při průměrných nákladech na jednoho pacienta s infekcí kůže a měkkých tkání MRSA ve výši **94 462 Kč** a průměrnou celkovou délkou hospitalizace **36,7 dne** nám vycházejí průměrné náklady na jeden den hospitalizace ve výši **2 574 Kč**.

**Tabulka 3** Náklady na infekce kůže a měkkých tkání MRSA

	Linezolid	Vancomycin	Teicoplanin
Celková délka hospitalizace	32,7 dne	33,8 dne	43,6 dne
Délka hospitalizace na JIP	2,5 dne	2,2 dne	2,6 dne
Celkové náklady na hospitalizaci	102 527 Kč	67 913 Kč	112 945 Kč
Náklady na hospitalizaci na JIP	29 079 Kč	18 227 Kč	24 064 Kč

Podobný sběr dat byl proveden na odděleních infekčních klinik, kde jsme předpokládali rozmanitější skladbu pacientů ve smyslu etiologie infekcí MRSA. Z celkového počtu 44 pacientů bylo 65 % hospitalizováno pro infekce kůže a měkkých tkání, 30 % pro pneumonie a infekce dýchacích cest a jen zlomek pacientů pro infekce v jiných lokalizacích (močové infekce, kloubní infekce, pozitivní hemokultura). Průměrný věk pacientů na infekčních odděleních byl 63,7 roku, průměrná délka hospitalizace činila **45,2 dne** a průměrné náklady na jednu hospitalizaci dosahovaly **204 775 Kč**. Průměrná délka antibiotické léčby byla 11 dnů. Ani v tomto případě jsme nezjistili rozdíly v průměrné délce hospitalizace a nákladech ve skupině vancomycinu, teicoplaninu a linezolidu. Průměrné náklady na hospitalizaci jednoho pacienta s infekcí MRSA činily v naší analýze pro pacienty hospitalizované na infekční klinice **4 534 Kč** na jeden den hospitalizace.

Protože náš soubor pacientů nebyl statisticky dostatečně mohutný k tomu, abychom našli významné rozdíly v délce hospitalizace mezi jednotlivými skupinami, přistoupili jsme k mo-

delování nákladů za použití výsledků zahraničních klinických studií a nákladů specifických pro systém zdravotnictví v České republice.

#### Srovnání s vancomycinem

Pro srovnání s vancomycinem jsou k dispozici data získaná na doposud největším souboru pacientů ( $n = 1\ 052$ ) ve studii Itaniho a spol. z roku 2008 (16), s rozdílem v délce hospitalizace pro evropské země 13,2 dne (linezolid) vs 15,4 dne (vancomycin). Byla publikována také klinická studie nákladové efektivity z Francie, která uvádí rozdíl v délce hospitalizace 10,69 dne (linezolid) vs 13,29 dne (vancomycin) (17). V prvním případě je hospitalizace ve skupině vancomycinu delší o 16 %, ve druhém o 24 %. Pro naši analýzu jsme vzali střední hodnotu a vyšli jsme z předpokladu, že hospitalizace v našich podmínkách bude o 20 % delší ve skupině vancomycinu ve srovnání s linezolidem. K celkovým nákladům byly vypočteny náklady na antibiotikum proti MRSA podle aktuálního seznamu hrazených léčivých přípravků SÚKL (Zyvoxid – 10x 300 ml = 18 829,50 Kč, Edicin 1x 1g = 633,20 Kč), a také náklady na celkovou délku hospitalizace podle zahraničních studií.

Z **tabulky 4** je patrné, že při použití modelu, ve kterém jsou aplikovány náklady na léky, délka antibiotické terapie a průměrná celková délka hospitalizace v České republice a rozdíl v celkové délce hospitalizace z Evropských studií pro linezolid a vancomycin, je linezolid v celkových nákladech na jednoho pacienta srovnatelně nákladný jako vancomycin. Náklady na léky jsou sice v případě linezolidu téměř trojnásobné, avšak 20% rozdíl v celkové délce hospitalizace tento rozdíl smazává. V případě ortopedické kliniky, kde jsou náklady na jeden den léčby nižší, to znamená o 8 447 Kč vyšší náklady pro linezolid, ale v případě infekční kliniky, kde jsou náklady na jeden ošetrovací den vyšší, to již znamená úsporu 6 056 Kč ve skupině linezolidu.

#### Srovnání s teicoplaninem

Přímé srovnání linezolidu s teicoplaninem bylo pro Evropskou populaci publikováno ve dvou klinických studiích. První z nich byla panevropská studie z roku 2004 ( $n = 227$ ) (12), v níž byla délka hospitalizace 6,3 dne pro linezolid a 9,5 dne pro teico-

**Tabulka 4** Náklady na terapii infekce MRSA: srovnání linezolidu s vancomycinem

	Linezolid	Vancomycin	Rozdíl
Náklady na antibiotikum a 1 den léčby	3 765,90 Kč	1 266,40 Kč	+2 499,50 Kč
Náklady na antibiotikum	41 424,90 Kč	13 930,40 Kč	+27 494,50 Kč
Délka ATB terapie	11 dnů	11 dnů	0
Délka hospitalizace – ortopedie	33 dnů	40,4 dne	+7,4 dne
Náklady na hospitalizaci – ortopedie	84 942 Kč	103 990 Kč	-19 048 Kč
Délka hospitalizace – infekce	40,7 dne	49,7 dne	+9 dnů
Náklady na hospitalizaci – infekce	149 622 Kč	183 173 Kč	-33 552 Kč
CELKEM – ortopedie	126 367 Kč	117 920 Kč	+8 447 Kč
CELKEM – infekce	191 047 Kč	197 103 Kč	-6 056 Kč

**Tabulka 5** Náklady na terapii infekce MRSA: srovnání linezolidu s teicoplaninem

	Linezolid	Teicoplanin	Rozdíl
Náklady na antibiotikum a 1 den léčby	3 765,90 Kč	1 708 Kč	+2 057,90 Kč
Náklady na antibiotikum	41 424,90 Kč	18 788 Kč	+22 636,90 Kč
Délka ATB terapie	11 dnů	11 dnů	0
Délka hospitalizace – ortopedie	33 dnů	40,4 dne	+7,4 dne
Náklady na hospitalizaci – ortopedie	84 942 Kč	103 990 Kč	-19 048 Kč
Délka hospitalizace – infekce	40,7 dne	49,7 dne	+9 dnů
Náklady na hospitalizaci – infekce	149 622 Kč	183 173 Kč	-33 552 Kč
CELKEM – ortopedie	126 367 Kč	122 778 Kč	+3 589 Kč
CELKEM – infekce	191 047 Kč	201 961 Kč	-10 914 Kč

planin (rozdíl o 50 %), druhá byla Španělská studie z roku 2007, kde byla průměrná délka hospitalizace 15 dnů pro linezolid a 17 dnů pro teicoplanin (rozdíl 13 %) (15). Také v tomto případě jsme aplikovali konzervativní předpoklad o 20 % delší hospitalizace ve skupině teicoplaninu ve srovnání s linezolidem.

Srovnání celkových nákladů při léčbě linezolidem a teicoplaninem je uvedeno v **tabulce 5** a vychází při stejných předpokladech, jaké byly použity ve srovnání s vancomycinem, příznivěji vzhledem k vyšším nákladům na teicoplanin než na vancomycin. Při použití údajů z ČR o hospitalizacích pacientů s infekcí MRSA pro prostředí ortopedie je terapie linezolidem jen o 3 589 Kč nákladnější, ale v prostředí infekční kliniky je o 10 914 Kč úspornější.

## Závěr a diskuse

Farmakoekonomická analýza nákladů na terapii infekcí MRSA byla provedena na základě sběru nákladových dat v České republice. Náklady jsou vždy specifické pro daný zdravotní systém, a proto jsme na dvou typech klinik, které pečují o pacienty s MRSA (ortopedická a infekční klinika) sledovali délku hospitalizace a náklady na ni u těchto pacientů. Jednalo se zejména o pacienty s diagnózou infekce kůže a měkkých tkání, jen menšinou byli zastoupeni pacienti s jinou lokalizací infekce MRSA.

Jak bylo možné předpokládat, náklady na pacienty na ortopedické klinice, kde nejsou soustředěni závažněji nemocní pacienti, jsou nižší (94 462 Kč vs 204 775 Kč) a délka hospitalizace je kratší (36,7 dne vs 45,2 dne) ve srovnání s infekční klinikou, na niž jsou přijímáni pacienti z jiných oddělení. V zahraničních srovnávacích klinických studiích linezolid konzistentně jak ve srovnání s vancomycinem, tak ve srovnání s teicoplaninem zkracoval dobu hospitalizace v rozmezí 10–30 %. V naší analýze jsme vyšli z konzervativního předpokladu o 20 % kratší hospitalizace pacientů léčených linezolidem a použili jsme jen studie provedené v Evropě, aby možné zkreslení bylo co nejmenší. Výsledky analýzy za použití nákladů (léky, hospitalizace) z podmínek České republiky ukazují, že přes vyšší cenu linezolidu ve srovnání s vancomycinem a teicoplaninem jsou celkové náklady srovnatelné. Vý-

hoda linezolidu roste u pacientů s vyššími náklady a delší dobou hospitalizace.

Linezolid je v současnosti jediné antibiotikum k účinné a bezpečné léčbě infekce MRSA, které je možné vedle intravenózní aplikace podávat také perorálně. Z pohledu nemocniční perspektivy to umožňuje převést pacienty s infekcí MRSA do domácí péče, a významně tak zkrátit dobu hospitalizace. Protože je hospitalizace ve struktuře nákladů na nemocné s infekcí MRSA největší položkou, vede to ke snížení přímých zdravotních nákladů. Tento předpoklad byl potvrzen v mnoha studiích v USA i v Evropě. Podle našich údajů není zatím tento potenciál linezolidu v České republice využíván. Při jeho implementaci by se farmakoekonomická výhoda linezolidu projevila ještě výrazněji.

Při plánování analýzy jsme počítali, že na straně vancomycinu a teicoplaninu budou započteny také náklady na monitorování plazmatických koncentrací, jak je u těchto léčiv z důvodu vztahu dávka/plazmatická koncentrace/účinek doporučováno. Realita ze sebraných dat je ale taková, že toto monitorování není prakticky prováděno. Tím se nabízí otázka, je-li účinnost teicoplaninu a vancomycinu taková jako v zahraničních klinických studiích, kde byly plazmatické koncentrace monitorovány. Rozsah a povaha dat v našem souboru nám odpověď na tuto otázku neumožnily.

V naší analýze také nebyla sledována klinická účinnost ve smyslu procenta úspěšně vyléčených pacientů. Zahraniční klinické studie v tomto ohledu přinášejí rozporuplné výsledky. Některé ukazují vyšší účinnost linezolidu, ale mnohé tuto superioritu nenacházejí. Naše analýza předpokládá srovnatelnou účinnost ve skupinách linezolidu, teicoplaninu a vancomycinu.

**Závěrem je možné konstatovat, že linezolid i přes vyšší pořizovací cenu (náklady na léčivo) je nákladově efektivní terapií ve srovnání s teicoplaninem a vancomycinem v podmínkách České republiky.**

**Práce byla podpořena výzkumným grantem společnosti Pfizer.**

## Literatura

- 1 Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 2001;61:525–51.
- 2 Plosker GL, Figgitt DP. Linezolid: a pharmacoeconomic review of its use in serious Gram-positive infections. *Pharmacoeconomics* 2005; 23:945–964.
- 3 Dietrich ES, Demmler M, Schulgen G et al. Nosocomial pneumonia: a cost-of-illness analysis. *Infection* 2002;30:61–7.
- 4 Rello J, Ollendorf DA, Oster G et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115–21.
- 5 Abramson MA, Sexton DJ. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what costs? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:408–411.
- 6 Li Z, Willke RJ, Pinto LA, et al. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy* 2001;21:263–74.
- 7 Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, Glick HA. Approaches to analysis of length of hospital stay related to antibiotic therapy in a randomized clinical trial: linezolid versus vancomycin for treatment of known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections. *Pharmacotherapy* 2002;22:455–545.
- 8 Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, et al. Effect of linezolid versus vancomycin on length of hospital stay in patients with complicated skin and soft tissue infections caused by known or suspected methicillin-resistant staphylococci: results from a randomized clinical trial. *Surg Infect (Larchmt)* 2003;4:57–70.
- 9 Sharpe JN, Shively EH, Polk HC, Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2005;189:425–8.
- 10 Willke RJ, Glick HA, Li JZ, et al. Effects of linezolid on hospital length of stay compared with vancomycin in treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus* infections. An application of multivariate survival analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:540–54.
- 11 Lopez H, Li JZ, Balan DA, et al. Hospital resource use and cost of treatment with linezolid versus teicoplanin for treatment of serious gram-positive bacterial infections among hospitalized patients from South America and Mexico: results from a multicenter trial. *Clin Ther* 2003;25:1846–71.
- 12 Nathwani D, Li JZ, Balan DA, et al. An economic evaluation of a European cohort from a multinational trial of linezolid versus teicoplanin in serious Gram-positive bacterial infections: the importance of treatment setting in evaluating treatment effects. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:315–24.
- 13 Itani KM, Weigelt J, Li JZ, Duttgupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:442–8.
- 14 McKinnon PS, Sorensen SV, Liu LZ et al. Impact of linezolid on economic outcomes and determinants of cost in a clinical trial evaluating patients with MRSA complicated skin and soft-tissue infections. *Ann Pharmacother* 2006;40:1017–23.
- 15 Grau S, Aguado JM, Mateu-de Antonio J, et al. Economic evaluation of linezolid versus teicoplanin for the treatment of infections caused by gram-positive microorganisms in Spain. *J Chemother* 2007;19:398–409.
- 16 Itani KMF, Weigelt J, Dryden MS, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A regional comparison of efficacy. Poster. 2008.
- 17 De Cock E. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in complicated skin and soft-tissue infection due to suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in France. 10<sup>th</sup> ISPOR Congress in Dublin. 2007.

# Studie BURDEN (Burden and Quality of Life in ChRonic Obstructive BP Disease Exacerbation)

Jana Skoupá<sup>1</sup>, Markéta Bláhová<sup>2</sup>, Viktor Kašák<sup>3</sup>, Václava Černá<sup>1</sup>, Marek Malý<sup>4</sup>, Ester Suchánková<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pharma Projects s.r.o., Brno; <sup>2</sup>Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN; <sup>3</sup>Lerymed s.r.o.; <sup>4</sup>Státní zdravotní ústav, Praha; <sup>5</sup>Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

## Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) představuje onemocnění se závažnými zdravotními, ale i ekonomickými důsledky. V USA jí trpí více než 15 milionů lidí, s narůstajícím trendem v posledních desetiletích (1,2). Celosvětově má CHOPN ročně na svědomí již 4,7 milionu úmrtí, a navíc je pravděpodobné, že mortalita bude v roce 2030 více než dvojnásobná (3,4). Ekonomický dopad CHOPN v USA je odhadován na více než 15 miliard USD (5), z čehož velký podíl představují náklady na exacerbaci onemocnění, a to zejména pokud je exacerbace léčena během hospitalizace.

Cílem studie BURDEN bylo vyčíslit průměrné náklady na exacerbaci a kvalitu života pacienta s CHOPN oproti kontrole (CHOPN bez exacerbace) v české populaci.

## Metodika

Cílem studie BURDEN bylo kombinované retrospektivní a prospektivní sledování nákladů

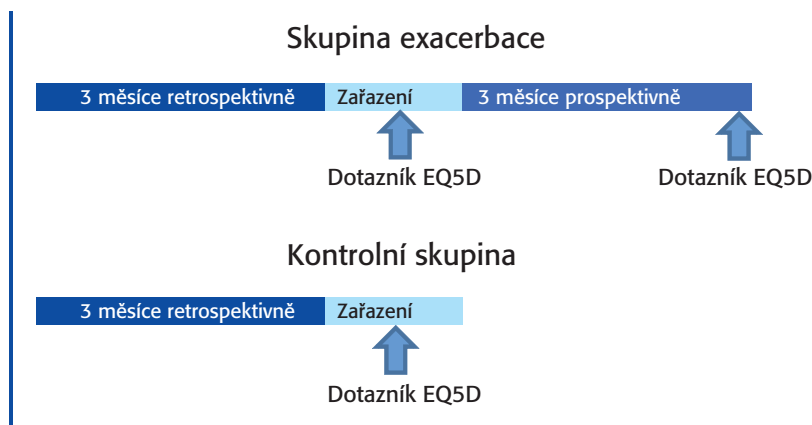
a kvality života pacientů s CHOPN v různých stádiích choroby. Studie probíhala od dubna 2008 do března 2009 na čtyřech pneumoftizeologických pracovištích v České republice. Porovnávány byly dvě základní skupiny: pacienti s CHOPN a akutní exacerbací a kontrola bez exacerbace. Do studie mohli být zařazeni pacienti s diagnostikovanou CHOPN (6). Pacienti byli zařazeni v den, kdy se dostavili do zdravotnického zařízení a byla jim stanovena diagnóza akutní exacerbace CHOPN, bez ohledu na to, zda byli hospitalizováni, či léčeni ambulantně. V průběhu příštích dnů (nejpozději do týdne) byl potom zařazen pacient do kontrolní skupiny. V tomto případě se jednalo o nemocného s CHOPN, identického stadia choroby, ale bez exacerbace onemocnění. Pacienti kontrolního souboru se rekrutovali z osob, které přišly k pneumoftizeologovi na plánovanou kontrolu.

U pacientů s exacerbací byla retrospektivně (z lékařských karet) zjišťována čerpaná zdravotní péče v intervalu tří měsíců před exacerbací. Tito nemocní byli dále sledováni prospektivně po dobu dalších tří měsíců. V prvních dvou dnech po zjištění exacerbace pacient vyplnil validovaný překlad dotazníku kvality života EQ5D. Stejný dotazník pak vyplnil na konci sledování (tedy přibližně 3 měsíce od začátku exacerbace).

U pacienta bez exacerbace (kontrolního) byla ze zdravotní karty zaznamenána zdravotní péče za poslední tři měsíce a nemocný vyplnil v den zařazení dotazník EQ5D. U kontrolního souboru nebyla prováděna prospektivní fáze hodnocení (u nemocného mohlo dojít v prospektivním období k exacerbaci CHOPN).

Schéma studie BURDEN znázorňuje **obrázek 1**. Z nákladů v retrospektivním i prospektivním období byly zaznamenávány následující parametry:

**Obrázek 1** Schéma studie BURDEN



## původní práce

1. počet ambulantních návštěv u pneumoftizeologa;
2. počet a druh vyšetření (spirometrie, rtg a CT, mikrobiologická vyšetření, pulsní oxymetrie, vyšetření krevních plynů a další prováděná vyšetření);
3. počet akutních návštěv (emergency) a převozů sanitou;
4. medikace (včetně dávek);
5. domácí oxygenoterapie;
6. počet dní lůžkové léčby či rehabilitace.

U hodnoceného souboru byly rovněž sledovány nejčastější komorbidity, pracovní zařazení pacienta, u pracujících pak počet a délka pracovních neschopností.

U exacerbací CHOPN byl zaznamenáván počet dní hospitalizace na jednotlivých typech lůžek, počet mikrobiologických vyšetření a antibiotické terapie, popřípadě jiné výkony prováděné mimo paušální platbu. U ambulantně léčených exacerbací byla rovněž zaznamenávána vyšetření a medikace.

Náklady byly ohodnoceny podle sazeb platných k 1. 1. 2009. Invalidní důchody vycházely z průměrných hodnot v roce 2008 (odděleně pro muže a ženy), náklady na pracovní neschopnost vycházely z průměrného platu a byly kalkulovány způsobem platným k lednu 2009.

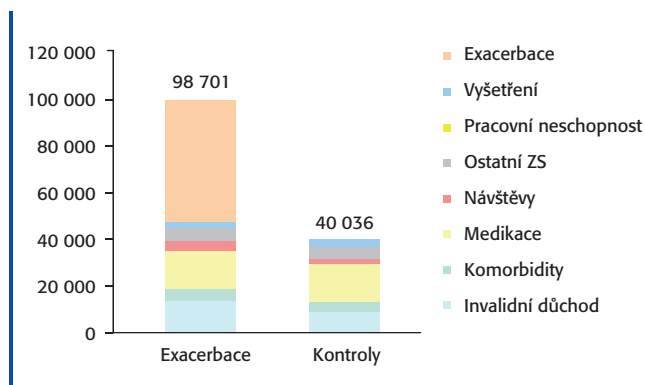
Hodnocení bylo provedeno z perspektivy zdravotní (plátce) v úhradových cenách a z pohledu komplexního (zdravotní i sociální).

Statistická analýza byla uskutečněna pomocí statistického softwaru Stata, verze 9.2 (Stata Corp LP, College Station, TX). Všechny statistické testy byly prováděny na hladině významnosti 0,05.

## Výsledky

V obou skupinách bylo shodně hodnoceno 90 pacientů bez rozdílů ve stádiích onemocnění, s převahou mužů. Průměrný věk a celková délka trvání onemocnění byly srovnatelné. Charakteristiky pacientů na počátku studie uvádí **tabulka 1**.

**Obrázek 2** Struktura nákladů za období 6 měsíců u pacientů s CHOPN a exacerbací v porovnání s kontrolami



**Tabulka 1** Výchozí charakteristiky zařazených pacientů

	Exacerbace	Kontroly	p
Počet pacientů celkem	90	90	NS
n II stadium	28	29	NS
n III stadium	31	34	NS
n IV stadium	31	27	NS
Muži	55	62	NS
Věk, roky (SD)	67,1 (10,4)	65,7 (10,9)	NS
Trvání CHOPN – roky (SD)	9,1 (6,0)	8,9 (6,1)	NS
<b>Komorbidity (počet pacientů)</b>			
ICHS	44	41	NS
Diabetes mellitus	19	17	NS
Deprese	24	20	NS
Hypertenze	55	52	NS
Stav po cévní mozkové příhodě	12	5	NS

**Tabulka 2** Utility na začátku exacerbace (Exac1) a na konci sledování (Exac2) vs kontrola (průměr, SD a medián)

Utility	Průměr	SD	N	Medián
Exac1	0,377	0,229	90	0,371
Exac2	0,566	0,190	90	0,599
Kontrola	0,582	0,176	90	0,599

Exacerbace byla v 52 % případů řešena ambulantně, 48 % pacientů bylo hospitalizováno. Hospitalizace byla častější u pacientů ve stadiu III CHOPN než ve stadiu II (75 % vs 18 %;  $p < 0,001$ ).

Průměrné celkové náklady na pacienta za sledované období 6 měsíců byly signifikantně vyšší ve skupině s exacerbací (98 701 Kč vs 40 036 Kč;  $p < 0,001$ ). Hlavní podíl nákladů ve skupině s exacerbací tvořila její samotná léčba, která dosahovala v průměru více než 51 000 Kč. Ostatní nákladové položky se výrazně nelišily (**obrázek 2**).

Vyhodnocení dotazníku EQ5D prokázalo významné snížení kvality života (utility) na začátku exacerbace. Výsledky za 3 měsíce po začátku exacerbace ukazují porovnatelné průměrné utility ve skupině s exacerbací a v kontrolní skupině.

## Diskuse

Studie BURDEN si kladla za cíl zhodnotit náklady a kvalitu života pacientů s exacerbací CHOPN v České republice. Lokální data dosud nejsou dostupná, zahraniční data se spíše zaměřují na celkové náklady na CHOPN. Švédská data z roku 1991 odhadují celkové přímé roční náklady na CHOPN na 180 mil

USD, což je 1 % všech zdravotních nákladů (7). Britové odhadují průměrné přímé roční náklady na pacienta v roce 1996 na 1 154 GBP, nizozemská data předpokládají 813 USD přímých ročních nákladů na pacienta v roce 1993 (8,9). Všichni autoři se shodují na vysokém, přibližně polovičním, podílu hospitalizace na celkových ročních nákladech. Řada hospitalizací je způsobena exacerbací choroby, která je spoluodpovědná za vysoké náklady na CHOPN. Švédská studie zjišťovala náklady na exacerbaci CHOPN. Ty se pohybovaly podle závažnosti exacerbace v rozmezí 120 SEK do 21 852 SEK na jednoho pacienta (10). Autoři poukazují na skutečnost, že exacerbace tvoří 35 % až 45 % celkových zdravotních nákladů na CHOPN. Vysokou nákladnost exacerbací jsme prokázali i v našem souboru. Při hodnocení celé skupiny, bez ohledu na stadium podle GOLD, byly průměrné šestiměsíční náklady ve skupině pacientů s exacerbací signifikantně vyšší než ve skupině kontrolní (98 701 Kč/6 měsíců vs 40 036 Kč/6 měsíců;  $p < 0,001$ ). Srovnatelně se zahraničními údaji představovala hospitalizace vý-

znamný podíl nákladů u nemocných s exacerbací, a to více než 50 %.

V rámci studie BURDEN jsme rovněž hodnotili kvalitu života dotazníkem EQ5D. Tento dotazník byl zvolen zejména proto, že jej lze převést na kvalitu života, resp. utility. Dotazník EQ5D udává stav pacienta na škále od 0 do 1, kde 0 = stav odpovídající smrti a 1 = stav odpovídající plnému zdraví. Hodnoty utility na začátku exacerbace byly signifikantně nižší ( $p < 0,001$ ) v porovnání s kontrolou, naproti tomu na konci sledovaného období se utility ve skupině s exacerbací a v kontrolní skupině nelišily. Studie BURDEN prokázala vysoké náklady na péči a významné snížení kvality života pacientů s exacerbací CHOPN v porovnání s pacienty bez exacerbace onemocnění v podmínkách České republiky.

**Práce byla podpořena výzkumným grantem společnosti GSK.**

### Literatura

- 1 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:578–83.
- 2 Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993: An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:814–8.
- 3 Halbert RJ, Isonaka S, Kaval A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is true burden of disease? *Chest* 2003;123:1684–92.
- 4 World Health Report 2002. Geneva: World Health Organization, 2002. [www.who.int/whr/2002/en](http://www.who.int/whr/2002/en).
- 5 Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002;121:1449–55.
- 6 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO, Publication No. 2710. 2001:100.
- 7 Jacobson L, Hertzman P, Lofdahl CG, et al. The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Sweden 1980 and 1991. *Respir Med* 2000;94:247–255.
- 8 National Health Service Executive. Burden of Disease: A discussion document. London Department of Health 1996.
- 9 Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Joore MA, et al. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Netherlands. *Respir Med* 1999;93:779–87.
- 10 Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96:700–8.

# Klinické a ekonomické aspekty druhé linie biologické léčby revmatoidní artritidy – zaměření na abatacept

Jana Skoupá<sup>1</sup>, Václava Černá<sup>1</sup>, Lucie Kutíková<sup>2</sup>, Jan Uhlíř<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pharma Projects s.r.o., Brno; <sup>2</sup>BMS, Praha

## Úvod do problematiky

Revmatoidní artritida postihuje přibližně 1 % české populace, s vyšším výskytem u žen (1). Biologická léčba (inhibitory TNF- $\alpha$ ) je indikována u pacientů s progresivním vývojem choroby, kteří nedostatečně reagují na konvenční DMARD (2). Inhibitory TNF- $\alpha$  (etanercept, adalimumab a infliximab) prokázaly dobrou účinnost v řadě klinických studií (3–5). Některé studie však popisují, že až 30 % léčených inhibitory TNF- $\alpha$  buď nesnáší, a/nebo jsou u nich nedostatečně účinné (6). V těchto případech lze buď změnit podávaný inhibitor TNF- $\alpha$ , nebo zvýšit podávanou dávku, anebo léčbu změnit a podávat abatacept, popřípadě rituximab. Předložená práce shrnuje literaturu ve smyslu účinnosti a nákladové efektivity s ohledem na abatacept.

## Účinnost

### Přechod na jiný inhibitor TNF- $\alpha$

Údaje týkající se účinnosti při přechodu z jednoho inhibitoru TNF- $\alpha$  na jiný jsou shrnuty v **tabulce 1** a vycházejí ze studie Van Vollenhova (2004). Důvody pro změnu terapie byly různé. V některých případech se jednalo o ztrátu účinnosti, v jiných o nesnášenlivost původního inhibitoru TNF- $\alpha$ . Měřítkem účinnosti byla změna DAS28 a kritéria odpovědi podle EULAR (7).

Z přehledu v tabulce je zřejmé, že většina studií neposkytuje přesvědčivé informace o tom, jak postupovat v případě selhání či nesnášenlivosti léčby prvním blokátorem TNF- $\alpha$ . Navíc bývají počty zařazených pacientů poměrně nízké.

**Tabulka 1** Přehled studií popisujících přechod mezi inhibitory TNF- $\alpha$

Studie	N	Původní inhibitor TNF- $\alpha$	Důvod změny	Nový inhibitor TNF- $\alpha$	Výsledek
Brocq a spol.	8 6	INF ETA	Různé	ETA INF	Pozitivní odpověď u přibližně poloviny pacientů
Ang a Helfgott	29	INF ETA	Různé	ETA INF	Účinnost druhého biologika možno odhadnout na základě odpovědi na první inhibitor TNF- $\alpha$
Sanmarti a spol.	12	INF	Sekundární ztráta účinnosti	ETA	ETA se stejnou účinností jako INF iniciálně
Hansen a spol.	20	ETA	Ztráta účinnosti	INF	INF podobně účinný jako ETA u dosud neléčených pacientů
Yazici a Erkan	21	ETA	Různé	IN	INF méně účinný než ETA u dosud neléčených pacientů
Favelli a spol.	14	INF	Různé	ETA	U některých dobrá účinnost, ale ne u všech
Van Vollenhoven a spol.	18 13	ETA INF	Neúčinnost Nesnášenlivost	INF ETA	Lepší účinnost u druhého biologika Nejméně srovnatelná účinnost u druhého biologika
Wick a spol.	17	INF ETA	Sekundární ztráta účinnosti	ADA	ADA srovnatelně účinný jako INF/ETA iniciálně

ADA – adalimumab; ETA – etanercept; INF – infliximab

Výsledky z praxe poskytují analýzy registrů. Švédská studie hodnotí odpověď na terapii u 337 pacientů s jednou změnou inhibitoru TNF- $\alpha$  a u 36 pacientů s další (tedy již druhou) změnou. Kritéria účinnosti (hodnocená ACR 20) byla dosažena u 51 % pacientů s první změnou anti-TNF a u 35 % s druhou změnou anti-TNF. Autoři proto nedoporučují více než jednu změnu inhibitoru TNF- $\alpha$  s ohledem na nízkou účinnost při každé další změně (8).

Další publikované výsledky jsou z dánského registru a hodnotí účinnost po převedení na druhý inhibitor TNF- $\alpha$  u 235 pacientů s revmatoidní artritidou. Autoři popisují lepší účinnost po změně biologické léčby, pokud byla důvodem k této změně ztráta účinnosti, a nízké riziko nežádoucích účinků při změně provedené kvůli nesnášenlivosti (9).

Analýza britského registru (n = 856) popisuje, že 73 % pacientů převedených na jiný inhibitor TNF- $\alpha$  setrvá na léčbě po dobu nejméně 6 měsíců. Pokud byla změna provedena z důvodu nedostatečné účinnosti, zůstává i po změně riziko přerušení pro neúčinnost vysoké (HR 2,7; 95% CI 0,9–1,5). To též platí pro změnu kvůli nežádoucím účinkům a toxicitě. Na základě analýzy registru byla průměrná změna HAQ při přechodu na jiný inhibitor TNF- $\alpha$  přibližně -0,21 (data na <http://guidance.nice.org.uk>).

Rovněž analýza španělského registru (10) ukazuje, že změna inhibitoru TNF- $\alpha$  nemusí vždy vést k uspokojivým výsledkům. Autoři hodnotili změnu DAS 28 a zjistili, že u 83 hodnocených byla změna DAS 28 v průměru -0,9, což nepředstavovalo dosažení odpovědi na léčbu na požadované úrovni -1,2.

#### Zvýšení dávky stávajícího inhibitoru TNF- $\alpha$

Zvýšení dávky stávajícího léku představuje další možnost při nedostatečné odpovědi na léčbu. V praxi je tato možnost využívána především v terapii infliximabem, vzhledem k jeho flexibilnímu dávkování podle hmotnosti. Jedna z prací shrnuje publikovanou literaturu (11). K eskalaci dávky (buď k jejímu zvýšení, a/nebo ke zvýšení frekvence podávání) došlo u více než 50 % pacientů v intervalu 128–254 dnů po zahájení terapie. Přitom se změna DAS28 po eskalaci pohybovala na úrovni -0,46 až -0,66. Autoři však v závěrech poukazují na skutečnost, že zařazené studie nebyly kontrolované, řada z nich vycházela z databázových analýz.

#### Abatacept ve 2. linii biologické léčby

Alternativu k výše uvedeným přístupům představuje podávání abataceptu (přípravek Orencia), uvedeného na český trh v roce 2008. Abatacept je selektivní kostimulační modulátor T-buněk, který pomáhá modulovat sérové hladiny solubilního receptoru pro interleukin-2 (sIL-2), interleukinu-6 (IL-6), revmatoidního faktoru (RF), C-reaktivního proteinu (CRP), matrix metaloproteinázy-3 (MMP-3) a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF)- $\alpha$ . Abatacept je v Evropě indikován v kombinaci s DMARD u pacientů se středně těžkou nebo těžkou revmatoidní artritidou, kteří nedostatečně odpovídali na léčbu DMARD, včetně alespoň jednoho inhibitoru TNF- $\alpha$ , nebo tuto léčbu nesnášeli. Je podáván ve formě 30minutové infuze v intervalu 4 týdnů (po počáteční titraci).

Účinnost abataceptu v této indikaci byla ověřena v dvojité zaslíbené placebem kontrolované studii (ATTAIN), zahrnující 391 pacientů (12).

Výsledky studie ATTAIN prokazují, že po 6 měsících došlo k průměrnému snížení skóre DAS 28 o -1,83 (klinicky významné snížení), HAQ o -0,45. Oproti placebo dosáhl odpovědi ACR signifikantně vyšší podíl pacientů (ACR 20: 50 % vs 20 %; ACR 50: 20 % vs 4 %). Roční, resp. dvouleté hodnocení tyto výsledky potvrzuje. Podávání abataceptu se tedy jeví jako účinná alternativa ve 2. linii biologické terapie.

#### Nákladová efektivita

Pro analýzu nákladové efektivity jsme vycházeli z dostupných studií a aktuálních úhrad přípravků platných k 1. 10. 2008. Nákladová efektivita byla potom počítána jako náklady na klinicky významnou změnu (tzn. DAS 28 -1,2 a HAQ -0,22) (podle Wellse a spol. 2003). V případě infliximabu byla uvažována dávka podle váženého průměru pacientů s počáteční a eskalovanou dávkou. Pro adalimumab a etanercept není eskalace dávky uvažována. Bylo předpokládáno, že jednotlivé přípravky (adalimumab, infliximab a etanercept) jsou na českém trhu zastoupeny rovnoměrně. Časový interval hodnocení je 6 měsíců.

#### Náklady na vlastní medikaci, počty cyklů

Průměrné náklady na léčbu revmatoidní artritidy uvádí **tabulka 2**.

**Tabulka 2** Průměrné náklady (v Kč) na léčbu revmatoidní artritidy – 6 měsíců terapie (podle úhrad k 1. 10. 2008)

	Dávka	Dávka	Úhrada/jednotka	Počet cyklů/6 měs.	Náklady/6 měs.
Etanercept	50 mg	1 lahvička	8 363	26	217 438
Adalimumab	40 mg	1 lahvička	16 205	13	210 659
Infliximab	100 mg	3,3 lahvičky	50 340	5,5	276 870
<b>Vážený průměr anti-TNF</b>					<b>232 639</b>
<b>Abatacept</b>	<b>250 mg</b>	<b>2,7 lahvičky</b>	<b>29 171</b>	<b>7</b>	<b>204 194</b>

Průměrná dávka infliximabu a abataceptu ze studií



**Odhad nákladů na změnu HAQ**

Pro tuto analýzu byla uvažována data britského a španělského registru (**tabulka 3 a 4**). Změna skóre HAQ je uváděna ve vztahu k počáteční hodnotě.

**Tabulka 3** Náklady v Kč na změnu skóre HAQ podle britského registru ve 2. linii terapie

	Anti-TNF*	Abatacept**
Náklady na pacienta za 6 měs.	232 639	204 196
Změna skóre HAQ	-0,21	-0,45
<b>Náklady na změnu skóre HAQ</b>	<b>1 107 804</b>	<b>453 768</b>

\*Opakované anti-TNF podle registru v předpokládaném rozložení látek v ČR

\*\*Data ze studie ATTAIN, náklady podle platné úhrady

**Tabulka 4** Náklady v Kč na změnu HAQ podle španělského registru

	Anti-TNF*	Abatacept**
Náklady na pacienta za 6 měs.	214 387	204 196
Změna skóre HAQ	-0,2	-0,45
<b>Náklady na změnu skóre HAQ</b>	<b>1 171 936</b>	<b>453 768</b>

\*Opakované anti-TNF podle registru v předpokládaném rozložení látek v ČR

\*\*Data ze studie ATTAIN, náklady podle platné úhrady

**Tabulka 5** Náklady na změnu DAS 28 podle španělského registru

	Anti-TNF*	Abatacept**
Náklady na pacienta za 6 měs.	214 387	204 196
Změna skóre DAS	-0,9	-1,98
<b>Náklady na změnu skóre DAS</b>	<b>238 208</b>	<b>103 129</b>

\*Opakované anti-TNF podle registru v předpokládaném rozložení látek v ČR

\*\*Data ze studie ATTAIN, náklady podle platné úhrady

Abatacept vykazuje na základě dat britského registru vyšší účinnost (snížení skóre HAQ), šestiměsíční terapie je méně nákladná.

Pro analýzu španělského registru byly náklady propočteny podle podílu jednotlivých podávaných látek (adalimumab u 45 % a etanercept u 55 % pacientů). Náklady na 6 měsíců léčby jsou potom váženým průměrem nákladů pro obě látky. Podání abataceptu je tedy podle analýzy britského i španělského registru nákladově efektivní, resp. náklady šetřící.

**Odhad nákladů na změnu DAS 28**

Na základě španělského registru byly propočteny náklady na změnu DAS 28 identickou metodologií jako v předchozím případě (**tabulka 5**). Náklady na 6 měsíců byly opět uvažovány váženým průměrem použitých substancí. Data pro abatacept vycházejí ze studie ATTAIN.

Výsledky nákladové efektivity pro parametr DAS 28 jsou konzistentní s předchozími a prokazují dominanci abataceptu.

**Diskuse a závěry**

Terapie revmatoidní artritidy biologickými léky je vysoce účinnou, ale zároveň nákladově náročnou medikací. Zůstává proto v popředí zájmu plátců ve snaze o co nejefektivnější využívání zdrojů. Některé zahraniční práce popisují, že ke změně inhibitoru TNF- $\alpha$  dochází v průměru u 10,8 % pacientů (užívajících anti-TNF a methotrexát). Průměrná doba do změny je 184 dny (13). Ve většině případů je důvodem pro změnu nedostatečná účinnost stávající terapie nebo její nesnášenlivost.

Některé studie ukazují dobrou odpověď na změnu inhibitoru TNF- $\alpha$ , jiné (včetně analýz registrů) ale popisují změny HAQ a DAS 28, které nedosahují požadované úrovně dobré odpovědi na terapii. Studie často zahrnují limitovaný počet pacientů, databázové analýzy na jedné straně odrážejí reálnou praxi, na straně druhé ale metodologicky neodpovídají klinickým studiím. Přesto jsme však provedli jejich ekonomické srovnání s abataceptem (ve 2. linii léčby). Použitá data pro abatacept vycházejí z klinické, kontrolované studie ATTAIN.

Další limitací předložené analýzy je skutečnost, že v případě použitých výchozích dat se jedná o zahraniční, a nikoliv domácí údaje. V České republice nebyla dosud (k datu přípravy článku) údaje registru ATTRA publikována. V rámci ústního sdělení prof. Pavelky při příležitosti 52. sjezdu českých a slovenských revmatologů však bylo prezentováno, že účinnost druhého inhibitoru TNF- $\alpha$  (hodnoceno parametrem DAS) byla dokonce lepší než účinnost prvního inhibitoru TNF- $\alpha$ . Z těchto skutečností vyplývá potřeba individualizace rozhodování o léčbě.

Námi prezentovaná analýza také nezohledňuje rituximab, který je rovněž indikován ve 2. linii alternativně k výše popsaným postupům.

Navzdory heterogenním datům lze abatacept (na základě hodnocení literatury) označit za léčbu, která je ve 2. linii anti-TNF- $\alpha$  terapie nákladově efektivní.

**Práce byla podpořena výzkumným grantem společnosti BMS.**

**Literatura**

- 1 Pavelka K, Rovenský J. *Klinická revmatologie*. Praha: Galén, 2003.
- 2 Doporučení České reumatologické společnosti k biologické léčbě blokádou TNF. Dostupné na [www.revma.cz](http://www.revma.cz)
- 3 Lipsky PE, van der Heijde DFN, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594–602.
- 4 Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141–7.
- 5 Weinblatt ME, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35–45.
- 6 Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. Outcomes after switching from one anti-TNF agents to a second anti-TNF. *Arthritis Rheum* 2007; 56:13–20.
- 7 Van Vollenhoven RF. Switching between biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(S35):S115–21.
- 8 Karlsson JA, et al. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* 2008;47:507–13.
- 9 Hjardem E, et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis* 2007;66:1184–9.
- 10 Navarro et al. Eular response in clinical practice in RA patients treated with one, two or three anti-tnf alpha agents: results of an observational, prospective, cohort study in Spain. Annual European Congress of Rheumatology 2006, Amsterdam, 21-24 June 2006, Abstract no. FRI0154. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(Suppl II):333.
- 11 Ariza-Ariza R, Navaro-Sarabia F, et al. Dose escalation of the anti-TNF-alfa agents in patients with RA. A systematic review. *Rheumatology* 2006;46:529–32.
- 12 Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, et al. Abatacept for RA refractory to tumour necrosis factor-alfa inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114–23.
- 13 Tang B, et al. A comparison of switching patterns among anti TNFs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Value Health* 2007; 10(6):A244.



