

farmakoekonomika

1

listopad 2012

ročník 6

číslo 1

přehledové práce

**Preskripční a indikační omezení pro léky
v České republice** 2

Michal Prokeš

**Hranice ochoty platit (willingness to pay)
– kam směřujeme v ČR?** 7

Petr Hájek

**Farmakoekonomická analýza protinádorových
léků ze skupiny tzv. cílené terapie** 9

Jana Skoupá, David Feltl, Václava Černá

**Dohody o sdílení rizik („risk-sharing“) ve vztahu
k cenám a úhradám léčivých přípravků** 14

Aleš Kmínek

původní práce

Nákladové analýzy
[cost-of-illness]

**Náklady na hypoglykemické stavy
u pacientů s diabetem: cost-of-illness studie** 17

Klára Kruntorádová, Ester Suchánková, Jiří Klimeš, Tomáš Doležal

**Klinické a ekonomické dopady komunitní
pneumonie u dospělých pacientů v zemích
Visehradské skupiny: burden of disease** 22

Aleš Tichopád, Igor Gembula, Balázs Szigeti, Anna Ballóková,
Karina Jahnz-Rózyk

Analýzy nákladové efektivity

**Nákladová efektivita natalizumabu ve srovnání
s fingolimodem v léčbě atakovité formy
roztroušené sklerózy v podmínkách
České republiky** 29

Milan Vocolka, Tomáš Doležal

**Analýza nákladové efektivity dexmedetomidinu
v porovnání se standardem sedace pacientů
se sepsí na jednotkách intenzivní péče** 34

Jiří Klimeš, Milan Vocolka, Tomáš Doležal

***Analýza nákladové efektivity tacrolimu
dávovaného jednou denně v porovnání
s dávkovacím schématem dvakrát denně
u pacientů po transplantaci ledviny
v podmínkách České republiky***

41

Jiří Klimeš, Milan Vocolka, Tomáš Doležal

***Vliv očkování na výši nákladů na chřipku
u zaměstnaných osob***

49

Václava Černá, Jana Skoupá

***Analýza nákladové efektivity dabigatranu
v kardiovaskulární indikaci u pacientů
s fibrilací síní***

54

Jana Skoupá

***Evropský kongres ISPOR, Berlín 2012:
posterová sdělení českých autorů***

60

Vydání tohoto čísla podpořily společnosti
Novartis Oncology a VALUE outcomes



Redakční rada:

MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

PhDr. Lucie Antošová

Institut ekonomických studií FSV UK, Praha

Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.

Léková komise SZPČR

MUDr. Bohumil Seifert

Společnost všeobecného lékařství

MUDr. Jana Skoupá

Pharma Projects, s.r.o., Brno

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: PharmDr. Jiří Klimeš

klimes@iheta.org

Mgr. Kateřina Daňhová

danhova@farmakoterapie.cz

Mgr. Eva Kolenčíková

Registrace: MK ČR E 16408

ISSN: 1801-6367

Předplatné zajišťuje: SEND Předplatné, Ve Žlábku 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 inzercí a reklamy.

© 2012 Farmakon Press, spol. s r.o.

Vážené kolegyně a kolegové,

je mi ctí oslovit Vás v editorialech k novému číslu (bohužel prvnímu v roce 2012) časopisu Farmakoekonomika. Představuje to pro mne příležitost bilancovat nad vývojem České farmakoekonomické společnosti od doby jejího založení v roce 2005.

Když jsme tuto odbornou společnost zakládali, byli jsme všichni plni ideálů, jak rychle a efektivně se nám podaří prosazovat mezinárodní farmakoekonomické principy do lokální praxe. Je třeba říci, že po sedmi letech můžeme všichni pocítovat určitou „opotřebovanost“ a potvrzovat pravidlo „krok vpřed, dva kroky vzad“. Vše nejde tak rychle a hladce, jak bychom si představovali. Ale pojďme postupně:

- Během sedmi let jsme se stali jednou z početně nejrozsáhlejších farmakoekonomických společností v regionu střední a východní Evropy s přibližně 150 aktivními členy.
- Stali jsme se pevnou součástí „rodiny“ ISPOR a naše ISPOR Czech Regional Chapter je možná více známá mezinárodně než národně.
- Evropský kongres ISPOR v Praze byl velice úspěšný a naše společnost se na něm v nemalé míře podílela.
- Spolupráce se slovenskými kolegy je vysoce uznávána a česko-slovenské kongresy jsou nedílnou součástí kalendářů regionálních farmakoekonomických aktivit.
- Iniciovali jsme velice úspěšnou edukaci v oblasti farmakoekonomiky, které se zúčastnilo v jednotlivých kurzech na 100 účastníků, členů i nečlenů farmakoekonomické společnosti. Po iniciačním kursu převzala edukační aktivity zčásti iHETA, efektivně spolupracující s ČFES.
- Stále udržujeme „při životě“ časopis Farmakoekonomika, a věřte, že při současné krizi, která se nevyhnula ani průmyslu, to není jednoduché.
- Nejnovější číslo časopisu naznačuje, že se snad daří aktivizovat členskou základnu a autoři článků jsou „pestřejší“ než v dřívějších číslech.
- Vytvořili jsme a inovovali doporučené postupy pro provádění farmakoekonomických analýz.

Když to tak člověk čte, je vlastně důvodů ke spokojenosti dost. Přesto se nemohu ubránit porovnání ČFES s jinými odbornými společnostmi sdruženými v ČLS JEP. Pokud vystavím ČFES takovému srovnání, chybí mi v ní širší diskuse nad odbornou problematikou. Stále to je pouze Výbor, který se vyjadřuje k dokumentům, doporučením a postupům. Byť jsme se snažili opakovaně aktivizovat členskou základnu, ta zůstává spíše pasivní v porovnání s jinými odbornými společnostmi. V této souvislosti je třeba si uvědomit skutečnost, že odbornou společnost tvoří individuality, které budou rozhodovat, zda společnost bude aktivní entitou pluralitních názorů, nebo pasivním tělesem „následovatelů“ hlavních proudů. Přál bych si, aby první alternativa převážila.

Jan Švihovec
předseda ČFES

Preskripční a indikační omezení pro léky v České republice

Michal Prokeš

Infopharm, Praha

Souhrn

Prokeš M. Preskripční a indikační omezení pro léky v České republice. *Farmakoekonomika* 2012;6:2–6

V České republice je uplatňována řada regulačních opatření snižujících náklady na zdravotní péči, mezi jinými též opatření, že některé léky budou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, jen pokud budou předepsány určitými specialisty nebo pouze u pacientů s určitým zdravotním stavem, např. zvýšením cholesterolu v krvi. Za posledních osm let vzrostl počet léčivých přípravků, které jsou takto omezeny, na více než dvojnásobek. Byly prezentovány dva případy byrokratických omezení, která by místo úspor přinesla zvýšení nákladů, a byla popsána geneze jednoho zcela zbytečného opatření. V EU nejméně šest zemí omezuje preskripci léků na diagnózu (např. Švédsko), omezení na odbornost však bylo zjištěno pouze v Rakousku a Nizozemsku, a to dosti neurčitým způsobem. Na rozdíl od ČR bývají takto omezeny pouze vysoce specializované léky jako např. biologické léky a nová onkologika. Je provedena SWOT analýza takových opatření a je doporučeno, aby šetřící opatření byla zaváděna až po provedení řádné rozvahy.

Klíčová slova

zadržování nákladů na zdravotnictví, regulace nákladů na léky

Summary

Prokeš M. Prescribing restrictions and restrictions for indication of medicines in the Czech Republic. *Farmakoekonomika* 2012;6:2–6

Many cost-containment measures are enforced in Czech Republic to lower health care spendings, among them is the provision that certain drugs are reimbursed only if they are prescribed by specialist or when prescribed to patient with certain health conditions, e.g. high blood cholesterol. In the last eight years the number of drugs with such restrictions rose more than twofold. Two cases of „cost-saving“ bureaucratic measures which would bring costs increase instead were presented, and the genesis of one completely useless measure was described. In EU at least six countries define medical conditions for reimbursement (e.g. Sweden), but only in Austria and Netherlands the specialists are vaguely mentioned, and, unlike in CR, such measures are enforced only for highly specialised medicines such as biologics and new anticancer drugs. SWOT analysis for such measures is performed and more rational approach for cost-containment measures is recommended.

Key words

cost-containment, regulations of drug expenditures

Úvod

Preskripční a indikační omezení pro léčivé přípravky patří do „podmínek úhrady“, které stanovuje SÚKL spolu s výší úhrady v rámci správních řízení. Preskripční omezení znamená, že léčivý přípravek předepisuje pouze lékař příslušné odbornosti (symbol E) nebo že jej může předepisovat jiný lékař, avšak pouze na základě písemného schválení lékaře příslušné odbornosti (symbol L). Symbol P znamená, že SÚKL definoval indikace, u kterých je léčivý přípravek hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Pro stanovení maximální ceny i výše úhrady existuje řada pokynů a vzorců, avšak podmín-

ky úhrady stanovují úředníci SÚKL dle svého uvážení. Před rokem 2008 byla tato omezení diskutována v rámci kategorizační komise se zástupci odborných společností, tedy lékařů, kteří umějí posoudit účelnost takových opatření. Nyní jsou oponenty SÚKL pouze zdravotní pojišťovny a zástupci farmaceutických firem, není tedy divu, že se pohled klinického lékaře v některých případech vytrácí.

Příklady z praxe

Kazuistika 1 – kyselina acetylsalicylová

Úředník SÚKL při pravidelné revizi úhrad zjistil, že podle platných právních norem musí zvýšit úhradu přípravků obsahujících kysel-

linu acetylsalicylovou v síle 100 mg p. o., čímž by náklady na tyto léky vzrostly o 12,8 milionu Kč za rok. Tomuto zvýšení nákladů chtěl čelit tím, že stanovil pro tyto léky preskripční omezení L/INT, HEM, KAR, NEU a GER. Odborné společnosti a Sdružení praktických lékařů ČR vypočítaly, že tímto omezením se peníze neušetří, naopak že bude navíc vydáno více než 100 milionů Kč za rok. Celoroční léčba jednoho pacienta těmito přípravky totiž stojí přibližně 200 Kč, zatímco vyšetření specialisty je nákladnější, přičemž je sporné, zda by specialista vysazoval kyselinu acetylsalicylovou bez náhrady u významného počtu pacientů. SÚKL nakonec od svého záměru stanovit omezení ustoupil (spis SÚKLS193969/2010).

Kasuistika 2 – mirtazapin

V roce 2000 bylo do systému úhrad v ČR zavedeno nové anti-depresivum mirtazapin. Na trhu byly dostupné přípravky pouze od jednoho výrobce a podobně jako u jiných patentových léků byla jejich cena vysoká, jeden měsíc léčby stál kolem 1 000 Kč. Z těchto důvodů bylo pro mirtazapin stanoveno omezení L/PSY, SEX, NEU. Nástup generik cenu těchto léků snížil a mirtazapin se stal běžně užívaným antidepresivem, takže bylo

Tabulka 1 Vývoj výše úhrad přípravků obsahujících mirtazapin v ČR

Rok	Úhrada balení 30x 30 mg	Počet přípravků celkem	Počet přípravků s omezením
2004	667 Kč	6	6
2006	334 Kč	18	–
2008	280–300 Kč	28	–
2010	280 Kč (výjimečně 190 Kč)	36	–
2012	184 Kč s omezením nebo 200 Kč bez omezení (!)	30	27

možno odstranit i preskripční omezení (**tabulka 1**). V roce 2011 se úředníci SÚKL rozhodli úhradu ještě více snížit a z neznámých důvodů usoudili, že je třeba výše zmíněné preskripční omezení znovu zavést. Firmy se odvolávaly, správní řízení byla různě dlouhá, a tak ještě nyní (říjen 2012) existují tři přípravky, které jsou hrazeny více než ostatní a kterým nebylo dosud stanoveno žádné preskripční omezení.

Kasuistika 3 – digoxin

Úředník SÚKL při pravidelné revizi úhrad zjistil, že podle platných právních norem musí zvýšit úhradu přípravků obsahujících digoxin o 0,5 Kč denně, a v tomto smyslu vydal rozhodnutí. Zástupci VZP ČR se proti tomu odvolali s tím, že každé zvýšení úhrad musí být provázeno farmakoekonomickou studií. Úředníci SÚKL marně argumentovali, že digoxin i po zvýšení ceny zůstane extrémně levným lékem, který nemá pro určité pacienty se srdečním selháním alternativu. Ministerstvo zdravotnictví, které odvolání VZP ČR vyřizovalo, dalo za pravdu VZP s tím, že srdeční selhání lze léčit i jinak než digoxinem (!). SÚKL začal zvažovat stanovení indikačního omezení a opatřil si vyjádření předních odborníků ČR, kteří potvrdili, že digoxin je pro určité pacienty nenahraditelný. Odborníci upozornili, že indikační omezení by nemělo žádný smysl, neboť digitalisové glykosidy jsou lékařům dobře známy již od 18 století. VZP si však nakonec (zbytečné) indikační omezení prosadila.

Z uvedeného je zřejmé, že preskripční i indikační omezení jsou někdy spíše dílem právníků než erudovaných regulátorů, kteří jsou dostatečně seznámeni s lékovou problematikou v klinické praxi. Proto úspory deklarované na papíře se pak ve skutečnosti mohou stát ztrátami. K tomu přispívají další byrokratická opatření. Dříve totiž platilo, že lékař musí mít na příslušnou odbornost atestaci. Nyní je příslušnou odborností míněna ta odbornost, kterou má lékař (respektive pracoviště zdravotnického zařízení) uvedenu ve smlouvě se zdravotní pojišťovnou. Lékař, který dříve složil první nebo

Tabulka 2 Počty přípravků s preskripčním omezením v ČR

Rok	2004	2006	2008	2010	2012
Přípravků s L	738	945	962	1 232	1 479
Přípravků s E	0	0	0	431	1 163
Přípravků s S	0	0	0	76	279
Schválení revizním lékařem	239	0	0	0	1
Bez omezení	4 615	5 731	5 039	5 405	4 774
Celkem přípravků	8 422	9 697	8 604	9 531	9 345

Tabulka 3 Počty přípravků s indikačním omezením v ČR

Rok	2004	2006	2008	2010	2012
P	961	1 684	2 120	2 858	3 935
Celkem přípravků	8 422	9 697	8 604	9 531	9 345
Podíl P	0,11	0,17	0,25	0,3	0,42

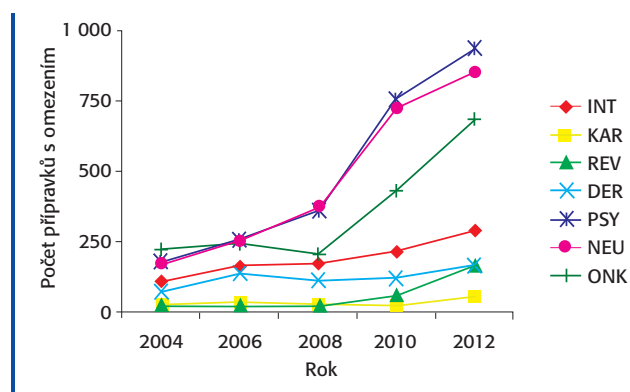
i druhou atestaci z vnitřního lékařství a nyní pracuje jako praktický lékař, dříve mohl předepisovat léky se symbolem INT, avšak nyní nikoliv. To má smysl pro jednodušší vyhledávání lékařů, kteří „překračují pravidla“, avšak není zohledněno, že „překračující lékař“ může být stejně erudován jako lékař se smlouvou s pojišťovnou na příslušnou specializaci a že překračováním byrokratického pravidla pojišťovně vlastně šetří peníze za (zbytečné) vyšetření specialistou.

Počet přípravků s preskripčním omezením v ČR stoupá (**tabulka 2**) a stoupá i počet přípravků s omezením indikačním (P) (**tabulka 3**).

Příčiny vzestupu počtu preskripčních omezení

- Prakticky každému novému léku (kromě generik) je takové omezení stanoveno, kdežto jen málo léků omezení ztrácí.
- Řada léků měla preskripční omezení uvedeno v textu omezení indikačního, kdežto nyní je preskripční omezení uvedeno zvlášť (což lze považovat za pozitivní krok směrem k větší transparentnosti).

Obrázek 1 Vzestup omezení léčivých přípravků pro vybrané odbornosti



Obrázek 1 znázorňuje vzestup přípravků s omezením pro vybrané odbornosti. Nárůst nemusí znamenat jen zpřísnění omezení – může se také jednat o rozšíření indikačního omezení z „KAR“ i na „INT, GER“ a podobně.

Podmínky úhrady pro léčivé přípravky v zahraničí

Rakousko

Existují čtyři kategorie hrazených přípravků, které jsou znázorněny různými barvami:

- Červená – přípravky, které jsou v systému úhrad nové, nejvýše 2 až 3 roky. Jejich úhrada podléhá schválení „cheft-artz“, což je určitá obdoba našich revizních lékařů.
- Žlutá – přípravky s indikačním omezením, ojedinele je omezena doba jejich hrazené preskripce (např. 14 dní). Teoreticky může být vymezena i odbornost, ve skutečnosti bývá v indikačním omezení uvedeno jen neurčité ustanovení, např. pro interferon- α 2a: „*Diagnostika, indikace a pravidelné kontroly budou prováděny v příslušném*

specializovaném centru.“ (Erstattungsgodex – EKO, ab 1. Jänner 2010)

- Světle žlutá – léky s indikačním omezením, mohou je předepisovat všichni lékaři. Takto jsou omezeny např. clopidogrel a statiny.
- Zelená – přípravky bez omezení (většina přípravků včetně mirtazapinu, kyseliny acetylsalicylové i digitalisových glykosidů).

Preskripce všech lékařů je pravidelně monitorována a v případě pochybností jsou lékaři vyzváni k jejímu odůvodnění. Neplatí, že by po předepsání léku jiným než určeným lékařem následovala automaticky finanční srážka.

Dánsko

Existují tři kategorie hrazených léků:

- Léky omezené na schválení „úředním lékařem“. Mezi takové léky ještě nedávno patřily např. statiny, ale schvalování je prováděno po internetu, zátěž lékaře je minimální a odezva automatická, bez jakéhokoli prodlžení.
- Indikační omezení na diagnózu (tedy preskripční omezení).
- Léky předepisované bez omezení.

Preskripce všech lékařů je pravidelně monitorována, od roku 1996 pracuje speciální léková agentura zabývající se podporou racionální farmakoterapie, na regionální úrovni působí „lékové komise“ předepisujících lékařů.

Nizozemsko

Existují tři kategorie hrazených léků:

- Skupina „Annex A1“ – léky zařazované do referenčních skupin.
- Skupina „Annex A2“ – léky, které nelze zařadit do referenčních skupin.
- Skupina „Annex B“ – léky, které jsou hrazeny jen pro určité diagnózy nebo jsou předepisovány specialisty. Sem bývají zařazovány nové drahé léky.

V Nizozemsku existuje zcela specifický systém podpory účelné farmakoterapie, založený na určitých „kroužcích účelné farmakoterapie“, které jsou složeny z lékařů pracujících na úrovni okresu a lékárníků.

Finsko

Sice existují tři kategorie hrazených léků, ty jsou však využívány k odlišení úhrady: 100 % pouze pro vyjmenované chronické nemoci, 75 % pro jiný seznam nemocí, 42 % pro ostatní léky bez specifikace onemocnění. Seznamy nemocí jsou oficiálně stanoveny vládními výnosy. Preskripce všech lékařů je pravidelně monitorována, státem je podporována racionální farmakoterapie, na regionální úrovni pracují „lékové komise“ předepisujících lékařů. Proto není třeba oficiálně stanovovat odbornosti lékařů, kteří mohou léky se 100% nebo 75% úhradou předepisovat.

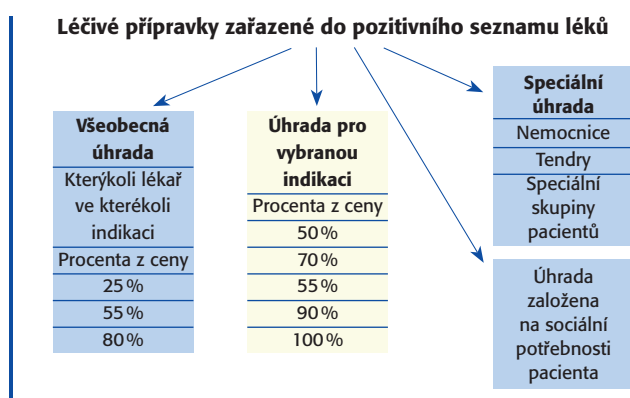
Švédsko

Některé léky mají indikační, nikoliv však preskripční omezení. Příkladem jsou statiny, u nichž musí být prokázána dyslipide-

mie, přičemž rosuvastatin je hrazen, jen pokud není dyslipidemie dostatečně kompenzována jinými statiny.

Ve Švédsku již 40 let funguje systém podpory racionální farmakoterapie. Existuje centrální komise, která provádí zejména metodickou činnost, a vlastní práce probíhá v regionálních komisích. Pravidelně jsou prováděny rozbor preskripce, vzdělávací akce, jsou vyhlašovány speciální programy (např. program pro podporu správné preskripce antibiotik STRAMA). Proto není třeba omezovat preskripci na odbornost lékařů.

Obrázek 2 Přehled úhrad léků v Maďarsku



Maďarsko

Obrázek 2 znázorňuje různé kategorie léčivých přípravků. Existuje kategorie, kde lék předepsaný praktickým lékařem bez omezení na diagnózu má úhradu nízkou (např. 25 %), ale tentýž lék předepsaný nebo doporučený specialistou pro vybrané indikace má úhradu vyšší (např. 50 %).

Maďarsko deklaruje, že zavádí systém podpory účelné farmakoterapie, výsledky zatím nejsou známy.

Další země s podmínkami úhrady

Na Slovensku a v Itálii je zavedeno indikační omezení na vyjmenované diagnózy, avšak nikoliv omezení na odbornost lékaře.

V Portugalsku údajně regulační autority zvažují, že by preskripční omezení na odbornost lékaře zavedli, dosud se tak nestalo.

V řadě zemí je vyčleněna skupina tzv. „nemocničních léků“, které mají spíše charakter našich „centrových léků“, označovaných u nás „S“. Patří sem např. biologické léky na zánětlivá revmatická onemocnění, imunosupresiva a onkologika. Typickou zemí je Francie, kde se tyto léky na oficiálním „seznamu hrazených léků“ nevyskytují, běžní lékaři je tedy nemohou na úhradu pojišťoven předepisovat. Zajímavostí Francie je seznam léků s „negativním preskripčním omezením“, jenž formuluje situace, pro které daný lék NENÍ indikován. Počet takových omezení kolísá mezi 100 a 200, jedná se zpravidla o nové a drahé léky.

Ve Velké Británii působí National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Tento ústav vydává doporučení, pro

kteřá onemocnění jsou které léky indikovány. Implementace těchto doporučení probíhá na regionální úrovni metodami podpory účelné farmakoterapie, jež má ve Velké Británii desítky let trvající tradici a je prováděna profesionály. Proto není třeba, aby i velmi nákladné a specializované léky byly omezo- vány na speciální odbornosti lékaře – jiný než odborný lékař je prostě nepředepisuje.

Z uvedeného je zřejmé, že omezení preskripce léků na určité nemoci není ve státech EU výjimečné, ojediněle se vyskytuje i omezení na odbornost lékaře. Autorovi tohoto sdělení však není známa země, kde by lékař byl automaticky pokutován za překročení omezení preskripce na odbornost lékaře. Vyspělé země upřednostňují systematickou podporu účelné farmakoterapie, pravidelné rozbor preskripce a provádění auditů tam, kde je podezření na suboptimální péči (nejen z hlediska plýtvání, ale i z hlediska kvality zdravotní péče).

Diskuse

Protože bude třeba zkvalitnit proces rozhodování o podmínkách úhrad, nabízím následující analýzu takového regulačního opatření jako východisko pro další diskusi.

Silné stránky preskripčních omezení

Důvodem tohoto opatření je, aby určité léky předepisoval pouze lékař určité odbornosti, neboť ten:

- nejlépe umí stanovit diagnózu příslušného onemocnění a lék indikovat;
- nejlépe zná účinky příslušného léku, a to účinky žádoucí i nežádoucí.

Účelem tohoto opatření je tedy vyšší bezpečnost pacienta a racionální vynakládání peněz (respektive zamezení plýtvání). Z uvedeného vyplývá, že preskripční omezení by mělo být aplikováno tam, kde:

- a) léčená nemoc je tak řídká, že ji správně diagnostikuje pouze specialista;
- b) nebo se jedná o lék až třetí nebo ještě vyšší volby, takže s ním běžný (praktický) lékař nemá patřičné zkušenosti;
- c) nebo se jedná o novou léčivou látku, o níž mají dostatečné informace pouze specialisté.

Slabé stránky preskripčních omezení

Pokud by preskripční omezení bylo stanoveno čistě proto, že lék je drahý (přičemž by nebyla splněna výše zmíněná kritéria a, b nebo c), spotřeba léku sice bude nižší, než pokud by lék zůstal bez omezení, ale náklady by se mohly přelít do jiných segmentů zdravotní péče, konkrétně:

- do nákladů na další vyšetření lékařem specialistou, kdy toto vyšetření nepřináší ani zpřesnění diagnózy, ani zlepšení léčby; každý lékař (i bez indikačního omezení) by totiž měl vědět, kdy má pacienta odesílat na konzultaci, a kdy naopak může rozhodovat o diagnostickém i léčebném postupu sám, vodítkem jsou odborná doporučení (guidelines);
- do nákladů na jiné, méně efektivní léčebné postupy, včetně léků symptomatických.

Kontrola delegovatelného preskripčního omezení „L“ je pro revizní lékaře pojišťoven obtížnější, neboť musí přímo v ordinaci lékaře prověřit, zda příslušný specialista lék skutečně delegoval.

Lékař, který nemá smlouvu s pojišťovnou na určitou specializaci, může mít příslušnou erudici (atestaci z vnitřního lékařství, i když má smlouvu pouze na odbornost „praktický lékař“). Takový lékař šetří peníze pojišťovny za další specializovaná vyšetření, a trvání na tom, aby léky označené L/INT nebo E/INT nepředepisoval, je kontraproduktivní.

Hrozby

Hrozí snížení dostupnosti lékařské péče, respektive vznikne nutnost delšího dojíždění za lékařem specialistou, což může vadit zejména mimo větší města.

U léků užívaných dlouhodobě hrozí, že léčba bude přerušena, jestliže:

- lék nevystačí do další plánované návštěvy lékaře;
- pacient lék ztratí nebo mu bude zcizen – ke specialistům se pacient zpravidla musí objednat, k praktickému lékaři nikoliv; v takových případech by však pojišťovna mohla od pacienta požadovat, aby si náhradu zaplatil sám, praktický lékař lék s omezením předepíše a recept označí „hradí nemocný“.

Praktický lékař bude indikovat jiný, méně vhodný lék, a pacient nebude po určitou dobu léčen optimálně, což se může projevit nejen na kvalitě jeho života, ale i na delší pracovní schopnosti.

Lékař specialista může lék s indikačním omezením zvolit i proto, aby pacienta udržel ve své péči za účelem opakovaného vykazování výkonů vyšetření lékařem zdravotním pojišťovnou.

Hrozbou pro lékaře je i přílišný počet preskripčních omezení a jejich časté změny, kdy zejména praktický lékař, který řeší široké spektrum zdravotních problémů, si stěží může všechna omezení průběžně zjišťovat a pamatovat si je; přitom při porušení omezení čelí finanční pokutě ze strany zdravotní pojišťovny.

Příležitosti

Zvýšení kvality preskripce včetně účelnosti vynaložených peněz lze zpravidla dosáhnout i jinak než stanovením indikačních omezení:

- tvorbou kvalitních a podrobných guidelines, z nichž bude jasné, kdy má být který lék indikován a ve kterých případech má být pacient odeslán ke specialistovi (v současnosti však řada guidelines v ČR takové podrobnosti obsahuje);
- motivací lékařů k dodržování guidelines;
- prováděním auditů preskripce, respektive zjišťováním účelnosti předepsané terapie i bez toho, že by příslušný lék byl omezen na preskripci specialistou – v řadě případů je možno „od zeleného stolu“ získat podezření na suboptimální preskripci (např. předepisování statinů pacientovi, který nemá prováděno stanovení lipidového spektra);
- podporou racionální (účelné) farmakoterapie včetně provádění rutinních i speciálních rozborů preskripce – ze zahraničních zkušeností jasně vyplývá, že z takových rozborů lze získat podezření na suboptimální léčebnou péči, což je sice pracnější než zjištění, že dotyčný lékař nominálně nemá specializaci INT, ale pro léčené pacienty rozhodně přínosnější;
- lepší komunikací mezi lékaři, neboť lékaři sice suboptimální péči zjistí, ale příslušného lékaře, který ji poskytoval, na tuto skutečnost neupozorní – v tomto směru by bylo možno využívat odborných i profesních organizací lékařů.

Závěr

Účelem tohoto článku není odstraňovat regulační opatření, které v ČR funguje a jež se do jisté míry osvědčilo, ale vystoupit proti bezmyšlenkovité aplikaci tohoto opatření na případy, které lze řešit jinak. Čistě byrokratický přístup může vést k dalším výdajům na zdravotnictví a může poškodit řadu pacientů tím, že zkomplikujeme jejich přístup ke zdravotní péči. Proto by pracovníci SÚKL, kteří podmínky úhrady stanovují, měli důkladně zvážit všechna pro a proti ve vztahu k navrženému omezení a nehlédět pouze mechanisticky na samotné lékové náklady. V každém případě by měli konzultovat lékaře z klinické praxe, kteří příslušné léky používají.

Hranice ochoty platit (willingness to pay) – kam směřujeme v ČR?

Petr Hájek

Pfizer, Česká farmakoekonomická společnost

Souhrn

Hájek P. Hranice ochoty platit (willingness to pay) – kam směřujeme v ČR? *Farmakoekonomika* 2012;6:7–8

Existují dvě skupiny agentur pro Health Technology Assessment (HTA). Jeden typ se orientuje na tzv. clinical-effectiveness. Medicínské hodnocení přínosu vůči komparátoru je rozhodujícím faktorem pro získání úhrady. Do této skupiny patří např. HTA agentury ve Francii či Německu. Druhý typ HTA agentur se orientuje na nákladovou efektivitu – cost-effectiveness. Cena za QALY či LYG jsou hlavními parametry těchto hodnocení. Typickými představiteli jsou např. Spojené království (NICE) nebo Austrálie (PBAC). Hranice ochoty platit (WTP – willingness to pay) je nedílnou součástí hodnocení nákladové efektivity, neboť umožňuje selektovat nákladově efektivní technologie a napomáhá tak racionální alokaci zdrojů ve zdravotnictví. Stanovení WTP je možné několika způsoby, které jsou diskutovány v článku. Jsou zmíněna rovněž rizika spojená s použitím jedné hranice nebo úzké šedé zóny. Stanovení WTP by tedy měla předcházet důkladná diskuse. Můžeme tak předejít problémům podobným, jaké vznikly ve Spojeném království, kde probíhá reforma HTA agentury NICE. Principy „value-based pricing“, zahrnující hodnocení inovativnosti, či tzv. „burden of illness“, by měly být zohledněny právě při stanovení hranice ochoty platit.

Klíčová slova

Hranice ochoty platit, HTA, nákladová efektivita, rok života v plné kvalitě (QALY)

Summary

Hájek P. Willingness to pay – what is the future perspective in the Czech Republic? *Farmakoekonomika* 2012;6:7–8

HTA agencies can be split in to two groups. First group focuses mostly on clinical effectiveness. Medical evaluation of added value vs. comparator is the main driver for reimbursement setting. This group is represented by countries like France or Germany. Second group focuses on cost-effectiveness. Cost per additional Quality adjusted Life Year (QALY gained) or cost per Life year gained (LYG) are major variables of such appraisals. Typical representative of this group is United Kingdom (NICE) or Australia (PBAC). Willingness to Pay (WTP) is an integral part of cost-effectiveness assessment. WTP can help rationalize decision making in health care spending. This is the main argument why WTP is adopted by many HTA agencies. Different approaches of setting WTP are discussed in the article. Risk of single threshold or narrow grey zone is mentioned. Deep discussion before implementation of WTP is necessary. It can prevent future issues in HTA appraisal. Recent NICE reform is a good example. Principles of Value Based Pricing should be part of WTP discussion to ensure reimbursement level of technologies based also on Burden of Illness and Innovativeness.

Key words

willingness to pay, HTA, cost-effectiveness, quality-adjusted-life-year (QALY)

Problematika Health Technology Assessment (HTA) je velmi aktuální nejen v České republice, ale i v řadě dalších evropských zemí. Překvapivě je to veliké téma také například ve Velké Británii, která „hrdě“ vlastní HTA agenturu světového jména NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence).

HTA agentury můžeme rozdělit do dvou skupin. Jedné skupině jde především o „**clinical effectiveness**“, tedy o medicínskou stránku věci. Tyto agentury, jejichž zářnými příklady

jsou Francie a Německo, si kladou základní otázky: Jaká je přidaná hodnota nové technologie ve srovnání s komparátorem? Jedná se skutečně o inovativní technologie? Tato „added value“ rozhoduje o výši úhrady. Nosným pilířem jsou medicínská data hodnocená na bázi Evidence Based Medicine. Tyto agentury jsou excelentní v oblastech jako SRE (systematic review of evidence) a SRT (systematic review of trials), jejichž sláva do našich krajů ještě nedorazila. Mimochodem – jedná se o velmi pracnou,

časově náročnou a pečlivou analytickou práci. Observační studie, registry, klinické studie a tzv. pragmatické klinické studie (s aktivním komparátorem, více mimikují reálnou praxi) jsou denním chlebem hodnotitelů. Pozorný čtenář vytrénovaný přednáškami o úžasné moci parametru QALY (quality-adjusted life year) možná zbystří a položí si otázku, zda HTA tedy skutečně není farmakoekonomika. Opravdu není – HTA je mnohem širší pojem.

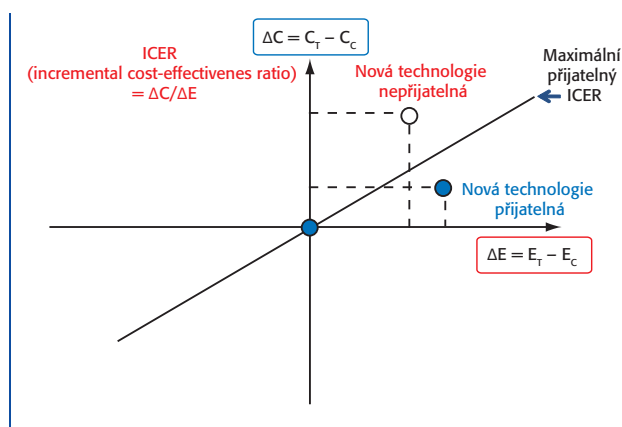
Do druhé skupiny HTA agentur patří např. již zmiňovaný NICE a HTA systém Austrálie (PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Jak tušíte, tyto agentury se opírají o koncept QALY. Zjišťují tedy primárně „**cost-effectiveness**“, nákladovou efektivitu, která má hlavní vliv na rozhodování agentur.

Česká republika, podobně jako například Slovensko či Polsko, míří spíše ke druhému modelu agentur: cost-effectiveness. A tady nastává ta zásadní a pro někoho nepříjemná otázka: Jakou technologii můžeme považovat za nákladově efektivní? Nové technologie s nižšími náklady než stávající léčba (nejde pouze o náklad na lék či zdravotnický prostředek, ale srovnáváme náklady na celou léčbu) jsou samozřejmě za předpokladu vyšší efektivity velmi vítané a „cost-saving“. Většina nových technologií však nejen přináší vyšší efekt, ale také zvyšuje náklady. V **obrázku 1** se pak pohybujeme v pravém horním kvadrantu. Pro úplnost dodávám, že komparátor je uprostřed. Na osách vidíme inkrementální náklad (osa y) a inkrementální benefit, např. QALY nebo LYG (life year gained – získaný rok života) (osa x).

Na obrázku je modře vyznačena nákladově efektivní technologie, červeně neefektivní. Jak to ale můžeme rozhodnout? Právě díky hranici ochoty platit (WTP – willingness to pay). Zde je uvedena jako jednoduchá přímka. Napadne vás asi spousta otázek: Kdo WTP stanoví, v jaké výši a proč? Až dosud jsme bez ní žili vcelku spokojeně. Volbou přístupu QALY jsme si zvolili i nutnost této diskuse. WTP můžeme stanovit arbitrárně např. na základě doporučení WHO (trojnásobek HDP na osobu a rok), nákladů na hemodialýzu apod. Druhá alternativa vychází z teorie welfarismu, tedy že každý z nás má individuální preference, a WTP je pak stanovena na základě průzkumu právě těchto preferencí v dané populaci. Problematika je to složitá. Spokojme se i s tím, že stanovení WTP je kromě vědeckých analýz do značné míry rozhodnutí politické.

Většina zemí, v nichž byla stanovena WTP, má tzv. šedou zónu mezi spodní a horní hranicí. To plátcům umožňuje selektovat

Obrázek 1 Schematické znázornění nákladové efektivity



Přípraveno podle: Berger ML, Bingefors K, Heblom EC, et al, eds. *Health care cost, quality, and outcomes. ISPOR book of terms. Princeton: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2003.*

technologie s různou „burden of illness“ – hodnocenou především jako dopad na kvalitu života pacienta (např. život ohrožující nemoc vs. lehká kožní vyrážka). Příklad z Kanady hovoří za vše. WTP je velmi široká a pohybuje se v rozpětí 20 000 až 100 000 CAD. Jinými slovy, málo inovativní technologie s omezeným dopadem na kvalitu života s cenou za získaný QALY 20 000 CAD může být považována za nákladově neefektivní, naopak léčba onkologického pacienta atakující 100 000 CAD je nákladově efektivní. Podobnou cestou se vydaly další země, a také NICE zavádí pohyblivou WTP. To umožňuje různý přístup k technologiím s různým dopadem na životy pacientů či různou mírou inovace. Tento „value-based pricing“ bude implementován v NICE od roku 2014. Základní WTP pomáhá připravit Univerzita v Yorku. My bohužel takové akademické zázemí nemáme, a tak nezbyvá, než bořit bariéry mezi zainteresovanými stranami a dát hlavy dohromady. Pomoci by mohl také odborník ze západní HTA agentury. Bohužel neexistuje jeden algoritmus stanovení WTP, kterým bychom se měli řídit. Navíc vidíme, že koncept NICE, který zavedl WTP včetně šedé zóny, selhává a projde zásadní změnou. Proto bych rád varoval např. před následováním Polska, které stanovilo jednu WTP bez jakékoliv šedé zóny přímo v zákoně.

Většina článků na téma WTP se shodne v jednom – hranice ochoty platit napomáhá racionalizovat proces rozhodování. Snažme se tedy, aby vznikla taková hranice, která tento cíl splní.

Farmakoekonomická analýza protinádorových léků ze skupiny tzv. cílené terapie

Jana Skoupá¹, David Feltl², Václava Černá¹

¹Pharma Projects s.r.o., Praha; ²Fakultní nemocnice, Ostrava

Souhrn

Skoupá J, Feltl D, Černá V. Farmakoekonomická analýza protinádorových léků ze skupiny tzv. cílené terapie. *Farmakoekonomika* 2012;6:9–13

Hranice ochoty platit (WTP) nebyla dosud v České republice stanovena, diskutována je však úroveň trojnásobku hrubého domácího produktu (HDP) doporučená WHO pro náklady na rok života v plné kvalitě (QALY) a úroveň 1 mil. Kč pro náklady na rok získaného života (LYG). Autoři si kladli otázku, zda je tato úroveň dostačující pro protinádorové léky ze skupiny tzv. cílené terapie.

Byla provedena analýza nákladové efektivity, která hodnotila náklady na 1 LYG u onkologických pacientů, kteří jsou léčeni přípravky ze skupiny tzv. cílené terapie. Klinická data vycházela z registračních studií III. fáze. Použité náklady zahrnovaly náklady na medikaci (se zohledněním dávkové intenzity) a na nejčastější nežádoucí účinky. Výstupním parametrem byly náklady na 1 LYG v 1. a 2. linii, popřípadě v dalších liniích léčby. Podle predikce počtu léčených v roce 2011 byly metodou váženého průměru kalkulovány náklady/LYG celkově v liniích terapie.

V 1. linii léčby metastatických karcinomů byl medián nákladů/LYG 1 557 118 Kč (695 199 Kč až 4 505 688 Kč) s váženým průměrem na úrovni 1 507 000 Kč. Pouze 2 ze 7 hodnocených intervencí splňovaly parametry nákladové efektivity (náklady/LYG do 1 mil Kč). Ve 2. a dalších liniích byl medián nákladů/LYG 1 853 204 Kč (705 814 až 3 508 503 Kč), s váženým průměrem 2 172 000 Kč/LYG. Pouze 1 ze 7 intervencí byla podle výše uvažovaných parametrů nákladové efektivity.

Výsledky analýzy onkologických léčiv používaných v rámci cílené terapie ukazují, že většina intervencí přesahuje podle registračních studií implicitní hranici ochoty platit za LYG v České republice. Bude proto nutné uvažovat o alternativních způsobech posuzování, resp. o zohlednění sociální závažnosti onemocnění.

Klíčová slova

onkologie, cílená terapie, náklady na rok získaného života, hranice ochoty platit

Summary

Skoupá J, Feltl D, Černá V. Pharmacoeconomic analysis of targeted anti-cancer medicines. *Farmakoekonomika* 2012;6:9–13

Willingness to pay (WTP) thresholds have not yet been established in the Czech Republic, discussed are thresholds based on gross domestic product (GDP) as recommended by the WHO for cost per quality-adjusted life year (QALY) and 1 million CZK for the cost of life-year gained (LYG). The authors questioned whether these levels are sufficient for anticancer drugs from the group of targeted therapy.

A cost-effectiveness analysis, assessing the cost per LYG in cancer patients treated with targeted therapy, was performed. Clinical data were based on the phase III registration trials. Costs included medication (taking dose intensity into account) and the most frequent adverse events. Outcomes were cost per LYG in the first, second or subsequent treatment lines. Using the predicted numbers of treated in 2011 we calculated weighted average cost/LYG in particular lines of therapy.

In first-line therapy of metastatic cancer, the median cost/LYG were 1,557,118 CZK (695,199 to 4,505,688 CZK) and the weighted average costs of about 1,507,000 CZK. Only 2 of the 7 evaluated interventions met the parameters of a cost-effective intervention (costs/LYG below 1 million CZK). In the second and subsequent lines, median cost/LYG were 1,853,204 CZK (705,814 to 3,508,503 CZK), weighted average of about 2,172,000 CZK/LYG. Only 1 of the 7 assessed interventions met cost-effectiveness criteria.

Results of the analysis show, that most of the analyzed anticancer interventions exceeded cost-effectiveness thresholds if calculated from registration trials. It will therefore be necessary to consider alternative forms of assessment, or to take other parameters (as social disease severity) into account when assessing targeted anticancer drugs.

Key words

oncology, targeted therapy, cost per life-year-gained, willingness to pay threshold

Úvod do problematiky, cíle analýzy

Náklady na farmakologickou léčbu zhoubných nádorů v novém tisíciletí prudce rostou. Za období 2004–2009 vzrostla spotřeba protinádorových léků na dvojnásobek, z 3,1 miliardy na 6,3 miliardy Kč (www.drugagency.cz).

Nárůst nákladů na diagnostiku a terapii je kontroverzním tématem v debatách o financování péče o onkologicky nemocné, a to nejen v České republice, ale i v zahraničí. Hodnocení nákladové efektivity nových onkologických léčiv, s výstupem nákladů na rok života v plné kvalitě (QALY – quality-adjusted life year) nebo nákladů na rok zachráněného života (LYG – life year gained) u onkologicky nemocných někdy převyšuje u evropských zdravotních systémů hranice ochoty platit (WTP – willingness to pay), což podporuje probíhající debatu o odlišném způsobu nastavení hranice WTP pro specializovanou onkologickou péči. V České republice nebyla dosud hranice WTP stanovena. Hodně diskutována je ale hranice trojnásobku hrubého domácího produktu (HDP)/QALY, popřípadě 1 mil. Kč/LYG (odpovídá přibližně kalkulaci na základě nákladů na hemodialýzu).

Cílem předkládané analýzy je vyčíslení inkrementálních (přírůstkových) nákladů na 1 LYG u pacientů se solidními nádory, kteří jsou léčeni cílenou terapií v podmínkách České republiky. Tyto náklady na jednoho pacienta byly pak převedeny na prediktivní model optimální proléčenosti jednotlivými léky v ČR, čímž se podařilo orientačně vyčíslit inkrementální náklady na 1 LYG pro všechny české pacienty, kteří jsou nebo by měli být léčeni určitým přípravkem/přípravky ze skupiny cílené léčby v jednotlivých liniích.

Metodika

Do analýzy byly zařazeny onkologické léčivé látky, indikace a linie léčby, které byly k září 2011 zařazeny do tzv. „center se zvláštní smlouvou“:

Metastazující nádory v 1. linii:

- Hepatocelulární karcinom – sorafenib (1);
- Kolorektální karcinom – bevacizumab (2);
- Karcinom prsu – trastuzumab (3);
- Karcinom ledviny – sunitinib (4, 5), temsirolimus (6);
- NSCLC – bevacizumab (7, 8) (v různých dávkovacích schématech a v podskupině adenokarcinomů), pemetrexed (9).

Metastazující nádory ve 2. a dalších liniích:

- Kolorektální karcinom – cetuximab (10), panitumumab (11);
- Karcinom prsu – lapatinib (12, 13);
- Karcinom ledviny – sorafenib (14), everolimus (15);
- Nematobuněčný karcinom plic (NSCLC) – erlotinib (16), pemetrexed (17).

Vyšli jsme z výsledků přežití v registračních studiích pro každý jednotlivý přípravek, indikaci a linii léčby. Náklady na terapii v jednotlivých ramenech těchto studií byly odvozeny od výše úhrad k 1. 9. 2011. Uvažován byl reálně aplikovaný počet cyklů cílené léčby, resp. medián počtu cyklů, zohledněna byla i dávková intenzita, pokud byla ve studiích uvedena. Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky (anémie, trombocytopenie, neutropenie, hluboká žilní trombóza a plicní embolizace), oceněné dle DRG, byly zahrnuty do cel-

Tabulka 1 Inkrementální náklady na LYG 1. linie cílené terapie

Typ nádoru	Hodnocená látka	Komparátor	ICER/LYG	Počet pacientů
Hepatocelulární	Sorafenib	BSC	1 513 336 Kč	64
Kolorektální	Bevacizumab	IFL	1 567 200 Kč	1 714
Prsu	Trastuzumab	Docetaxel	695 199 Kč	290
Renální	Sunitinib	IFN-α	2 245 056 Kč	280
	Temsirolimus	IFN-α	806 876 Kč	137
Plic (NSCLC)	Bevacizumab	P/C	4 505 688 Kč	225
	Bevacizumab (adenokarcinom)	P/C	2 464 501 Kč	
	Bevacizumab 15 mg	G/C	2 549 090 Kč	
	Bevacizumab 7,5 mg	G/C	1 547 036 Kč	
	Bevacizumab 15 mg	G/C	1 416 161 Kč	
	Bevacizumab 7,5 mg (adenokarcinom)	G/C	859 464 Kč	
	Pemetrexed	G/C	1 581 119 Kč	164
Medián/součet			1 557 118 Kč	2 874

Vysvětlivky: BSC – nejlepší podpůrná péče (best supportive care); IFL – irinotecan/fluorouracil/leucovorin; P/C – paclitaxel/cisplatina; G/C – gemcitabin/cisplatina

kových nákladů terapie v obou ramenech. Analýza předpokládala konzistentně 30 dní v měsíci, v případě, že se jednalo o léčbu dávkovanou v jednotkách na tělesnou hmotnost nebo jednotkách/m², zvolili jsme pacienta s hmotností 70 kg a povrchem těla 1,7 m².

Do nákladů nebyla zahrnuta vyšetření v rámci molekulární diagnostiky.

Z výsledných kalkulovaných celkových nákladů a délky přežití v obou ramenech jsme propočítali inkrementální náklady na rok získaného života podle vzorce:

$$\text{ICER/LYG} = \frac{\text{náklady H} - \text{náklady K}}{\text{přežití H} - \text{přežití K}}$$

kde: H = hodnocené léčivo, K = kontrola a LYG = rok získaného života.

Podle predikce počtu pacientů nově indikovaných k léčbě v roce 2011 jsme metodou váženého průměru kalkulovali předpokládané náklady na 1 LYG v jednotlivých liniích léčby.

Výsledky

V 1. linii léčby metastatických karcinomů byl medián nákladů na LYG (propočtený aritmeticky) 1 557 118 Kč, s rozmezím od 695 199 Kč (trastuzumab vs. docetaxel u karcinomu prsu) do 4 505 688 Kč (bevacizumab 15 mg/kg vs. carboplatina a paclitaxel u NSCLC – všechny histologické indikované subtypy) (**tabulka 1**).

Vážený průměr nákladů na LYG v první linii metastatických nádorů (propočtený podle předpokládaného počtu léčených) je 1 507 000 Kč.

Ve druhé a dalších liniích metastatických karcinomů byl medián nákladů na LYG (opět aritmeticky propočtený) 1 853 204 Kč; s rozmezím od 705 814 (erlotinib u NSCLC)

do 3 508 503 Kč (pemetrexed vs. docetaxel). Pokud uvažujeme i panitumumab vs. BSC, jsou jeho inkrementální náklady 12 314 323 Kč/LYG (**tabulka 2**).

Vážený průměr nákladů na LYG ve 2. a následujících liniích léčby metastatických nádorů (propočtený podle předpokládaného počtu léčených) je 2 172 000 Kč (včetně panitumumabu).

Diskuse a závěry

V České republice dosud nebyla stanovena hranice ochoty platit za medicínské intervence. V současné době probíhá diskuse o její úrovni. Odborníci se přiklání k trojnásobku HDP/obyvatele podle doporučení WHO, což v našich podmínkách představuje cca 1 050 000 Kč/QALY a hranici přibližně 1 mil. Kč za 1 LYG. Z předložených výsledků je zřejmé, že tato hranice je jen obtížně aplikovatelná na onkologickou péči v centrech. Pouze 2/7 hodnocených intervencí v 1. linii léčby metastatických nádorů (trastuzumab a temsirolimus) a pouze 1/7 v dalších liniích (erlotinib u NSCLC) by splňovaly dle diskutovaných pravidel parametry nákladové efektivity. I z kalkulovaných vážených průměrů vztahených na předpokládaný počet léčených vyplývá, že diskutované hranice jsou pro onkologickou péči nedostačující.

Nejedná se přitom o stav specifický pro Českou republiku, ale o situaci v celé Evropské unii, kterou musí systémy řešit, pokud nemá dojít k výraznému omezení specializované onkologické péče. Ve Velké Británii bylo v období od června do prosince 2010 hodnoceno 8 onkologických indikací, přičemž pouze u tří z nich byly náklady na 1 QALY pod hranicí 30 000 £ (rituximab u relabující/refrakterní chronické lymfocytární leukemie, capecitabin u pokročilého karcinomu žaludku, gefitinib v 1. linii léčby pokročilého/metastazujícího NSCLC).

Příslušná instituce ve Skotsku v letošním roce (leden – září 2012) dokonce odmítla celých 10 z 16 podání onkologických léčiv. Plně akceptovány byly pouze tři hodnocené indikace (erlotinib u NSCLC, everolimus u pankreatických neuroendo-

Tabulka 2 Inkrementální náklady na LYG 2. a další linie cílené terapie

Typ nádoru	Hodnocená látka	Komparátor	ICER/LYG	Počet pacientů
Kolorektální	Cetuximab	Cetuximab + irinotecan	2 433 258 Kč	210
	Panitumumab	BSC	12 314 323 Kč	187
Prsu	Lapatinib	Capecitabin	1 853 204 Kč	116
Renální	Sorafenib	Placebo	1 355 461 Kč	71
	Everolimus	Placebo	1 155 074 Kč	144
Plic (NSCLC)	Erlotinib	Placebo	705 814 Kč	743
	Pemetrexed	Docetaxel	3 508 503 Kč	286
Medián/součet			1 853 204 Kč	1 757

krinních tumorů a mercaptopurin u akutní lymfocytární leukemie), další tři indikace byly akceptovány s omezením (imatinib v adjuvantní léčbě gastrointestinálních stromálních tumorů [GIST] u osob s významným rizikem, tegafur/gimeracil/oteracil u pokročilého nádoru žaludku v kombinaci s cisplatinou; abirateron u kastrálně rezistentního karcinomu prostaty). Nelze však pochybovat o tom, že i většina intervencí, které z důvodu nevyhovující nákladové efektivity nebyly doporučeny, nakonec na trh vstoupí vzhledem k více či méně propracovaným systémům sdílených rizik.

Země s jasně stanovenou hranicí nákladové efektivity (např. Velká Británie), nebo dokonce s rozmezím zakotveným v legislativě (Slovensko nebo Polsko), se tak z pohledu onkologických léčiv dostávají do vážných problémů se zajištěním efektivní péče o pacienty s nádorovým onemocněním. Ze sociálních a etických důvodů bezesporu není přípustné plošné odmítání technologií pouze pro nesplnění farmakoekonomických předpokladů a parametrů nákladové efektivity. Na druhé straně je třeba respektovat omezené zdroje zdravotních systémů a nemožnost hradit vše všem. Další vrchol pomyslného trojúhelníku tvoří průmysl, přičemž produktivita a efektivita výzkumu a vývoje neodpovídá představám, navíc se stále zvyšují požadavky regulačních institucí (a tím i náklady výrobců) na registrační dokumentaci (v oblasti onkologie se pohybujeme na úrovni 1 miliardy eur za molekulu).

Není možné předpokládat výraznou změnu v těchto trendech. Analytici očekávají další růst nákladů v příštích desetiletích, daný vyšším výskytem nádorů, novými technologiemi a komplexnějšími léčebnými schématy. Na druhé straně nelze opomenout signifikantně lepší výsledky léčby onkolo-

gických pacientů a skutečnost, že některé (zejména hematologické) malignity můžeme dnes považovat za „chronická“ onemocnění, dobře zvládnutelná farmakoterapií.

Problémy nákladů a nákladové efektivity se nevyhnou ani České republice a všechny zainteresované strany (politici, plátcí, odborná i laická veřejnost) je budou muset dříve či později řešit. Cílem naší analýzy bylo zjistit, zda jsou diskutované hranice WTP v podmínkách České republiky vyhovující pro onkologické intervence.

Naše analýza má řadu limitací – zejména skutečnost, že vycházíme z randomizovaných, kontrolovaných studií III. fáze, jejichž výsledky nemusí vždy korespondovat s parametry efektivity v běžné praxi. Údaje z registrů odborné společnosti ukazují, že klinická a nákladová efektivita může být v praxi významně lepší. Například dle registrační studie hodnotící everolimus v indikaci renálního karcinomu jsou inkrementální náklady na rok zachráněného života přibližně 1,2 mil. Kč, podle propočtů z registru RENIS pouze 432 000 Kč. Tento výsledek ilustruje význam ověření nákladové efektivity ze studií v běžné praxi.

Výsledky analýzy onkologických léčiv používaných v rámci cílené terapie ukazují, že většina intervencí přesahuje podle registračních studií implicitní hranici ochoty platit za rok zachráněného života v České republice. Považujeme proto za vhodné uvažovat o alternativních způsobech posuzování, resp. o zohlednění sociální závažnosti onemocnění. Podle našeho názoru je rovněž nezbytné urychleně zavést a postupně propracovat schémata sdílení rizik mezi výrobcí a plátcí zdravotní péče.

Literatura

- 1 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90.
- 2 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
- 3 Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
- 4 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
- 5 Motzer RJ, Hudson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584–90.
- 6 Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271–81.
- 7 Sandler A, Yi J, Dahlberg S, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5: 1416–1423
- 8 Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin with either placebo or bevacizumab as first line therapy for non-squamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol* 2009;27: 1227–34.
- 9 Scagliotti VG, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543–51.
- 10 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45.

- 11 Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626–34.
- 12 Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15:924–34.
- 13 Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and cancer biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533–43.
- 14 Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
- 15 Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256–65.
- 16 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.
- 17 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–97.

Dohody o sdílení rizik („risk-sharing“) ve vztahu k cenám a úhradám léčivých přípravků

Aleš Kmínek

Česká farmakoekonomická společnost, AstraZeneca Czech Republic, s.r.o

Souhrn

Kmínek A. Dohody o sdílení rizik („risk-sharing“) ve vztahu k cenám a úhradám léčivých přípravků. *Farmakoekonomika* 2012;6: 14–16

Dohody o sdílení rizik se objevují ve stanovení cen a úhrad léčivých přípravků již několik let. Úspěšné dohody mají některé společné rysy. Aby dohoda byla úspěšná, je třeba překonat řadu překážek. Nerespektování základních principů může vést k neúspěchu dohody o sdílení rizik.

Klíčová slova

Dohody o sdílení rizik, terminologie, kritické aspekty, ceny, úhrady

Summary

Kmínek A. Risk-sharing agreements within the pricing and reimbursement processes. *Farmakoekonomika* 2012;6:14–16

Risk-sharing agreements have appeared in price and reimbursement of drugs since a couple years ago. Successful agreements share some common features. There are many obstacles to overcome for a successful agreement. When basic principles are not observed the agreement may not succeed.

Key words

Risk-sharing, terminology, critical issues, pricing, reimbursement

Úvod

Sdílení rizik („risk-sharing“) je koncept již dlouho známý ekonomům (1). Ve zdravotní péči ve vztahu k cenám a úhradám léčivých přípravků se objevuje v prvním desetiletí tohoto tisíciletí především jako reakce na rozšiřující se propast mezi cenami nových technologií a možnostmi zdravotních systémů tyto technologie zaplatit. O sdílení rizik se uvažuje jako o možnosti, která může tuto propast teoreticky překlenout. Tento stručný přehledový článek má za úkol seznámit čtenáře se základními koncepty sdílení rizik, ukázat na praktických příkladech výhody i nevýhody různých řešení sdílení rizik a nakonec se pokusit popsat jak základní principy úspěšných dohod, tak překážky, které zájemci o dohodu o sdílení rizik musí překonat.

Základní koncepty sdílení rizik

Při stanovení ceny a úhrady léčivých přípravků mají jak kupující (většinou zdravotní pojišťovny nebo státní zdravotní systém), tak

prodávající (většinou farmaceutická společnost) omezené znalosti o účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku v reálné klinické praxi. Randomizované klinické studie, které jsou k dispozici při posuzování nového léčivého přípravku, nemusí nutně odpovídat klinické praxi v místě, kde se technologie bude používat: často jde o trochu jinou cílovou skupinu, a také volba komparátoru nemusí odpovídat místní klinické praxi. Proto při stanovování ceny a úhrady je součástí postoje plátce obava z nejistoty, že v reálném životě se nesplní očekávání vycházející z výsledků randomizovaných klinických studií. Výrobce se zase oprávněně obává, že plátce se může z tohoto důvodu snažit odhalovat rozhodnutí o ceně a úhradě léčivého přípravku, takže nebude moci prodávat již schválený léčivý přípravek za podmínek, které mají starší, konkurenční, přípravky. Společnost (ve smyslu komunity) má potom oprávněný zájem na optimálním vynaložení prostředků na zdravotní péči na jedné straně a na rychlém a neomezeném přístupu

ke všem smysluplným inovacím na straně druhé. Dohody o sdílení rizik mohou být jedním z možných řešení výše uvedených rozporů.

Podle Gerarda de Pouvourville je dohoda o sdílení rizik (risk-sharing agreement) „dohoda mezi dvěma stranami, jež souhlasí s obchodním vztahem, u kterého není jistá jeho konečná hodnota. Nicméně jedna strana věří natolik údajům o účinnosti nebo nákladové efektivitě, že je ochotna přijmout finanční odměnu či trest podle pozorovaných výsledků“ (2).

Terminologicky se kromě výrazu „risk-sharing agreement“, který zde překládáme „dohoda o sdílení rizik“, můžeme v literatuře i v praxi setkat ještě s mnoha dalšími výrazy popisujícími velmi podobné dohody: „health outcomes-based schemes“, „pay for performance“, „coverage with evidence development“, „performance-based reimbursement“, „performance-based risk-sharing arrangement“ a mnoho dalších.

Dohody o sdílení rizik lze v zásadě rozdělit do dvou velkých skupin (3): jednu skupinu tvoří dohody, které nejsou založeny na výsledku terapie (v angličtině „non-outcomes-based schemes“), druhou ty, jež počítají s výsledky dané intervence jako základem pro úpravu její ceny či úhrady (v angličtině „health outcomes-based schemes“). ISPOR navrhuje (4) nazvat první skupinu dohodami o sdílení ceny („cost-sharing agreement“) a nezařazovat tuto skupinu do dohod o sdílení rizik. Mezi dohody o sdílení ceny ISPOR navrhuje zařadit dohody o omezení nákladů („budget capping“), dohody o omezení použití („utilization capping“), dohody o poskytnutí slevy a dohody o změně ceny v závislosti na spotřebě („price volume agreement“).

Druhou skupinu (a dle ISPOR jedinou skupinu, kde jde opravdu o sdílení rizik, nikoliv jen cen), tvoří dohody, které počítají s výsledky intervence jako určujícím faktorem pro cenu a úhradu. Tyto dohody lze rozdělit na dvě poměrně velké podskupiny: na ty, kde je úhrada podmíněna získáváním další evidence, a na ty, kde je úhrada podmíněna dosažením nějakého předem stanoveného výsledku.

Příklady dohod o sdílení rizik

V literatuře lze najít údaje o více než 100 dohodách o sdílení rizik (5), ze kterých lze odvodit obecné závěry. Uvedme si několik typických příkladů:

Národní zdravotní služba (NHS – National Health Service) ve Velké Británii patří mezi průkopníky dohod o sdílení rizik. V jedné takové dohodě uzavřela s výrobcem smlouvu, podle které hradí použití ranimizumabu pro léčbu věkem podmíněné makulární degenerace (6). Podle této smlouvy hradí NHS maximálně 14 injekcí, všechny další hradí výrobce, který také udržuje databázi pacientů, v níž jsou i údaje o jejich zra-ku. Pokračování v terapii je založeno na objektivních údajích, je zcela jasné, co kdo hradí. Pacientů je omezený počet, jsou léčeni v několika málo centrech.

Další příklad je také z Velké Británie. Týká se léčby mnohočetného myelomu bortezomibem. Při léčbě se sleduje hodnota M proteinu v séru. Nedojde-li k jejímu poklesu minimálně o 25 % během čtyř měsíců, náklady na léčbu hradí výrobce. V opačném případě hradí léčbu NHS. Tuto dohodu umožňuje existence jednoduchého a obecně přijímaného biomarkeru (7).

I třetí příklad dohody o sdílení rizik je z Velké Británie. Tentokrát jde o dohodu mezi NHS a výrobcí interferonu- β určeného k léčbě roztroušené sklerózy. Jde o poměrně komplikovanou dohodu, podle níž se mají průběžně hodnotit výsledky léčby. Podle výsledků léčby by se měla cena léčivých přípravků upravit tak, aby zůstala nákladově efektivní (tedy pod hranici 36 000 liber za QALY). Z této dohody však průběžně vyplývá na povrch řada otazníků: hlavním problémem se zdá být fakt, že stanovení výsledků léčby není triviální proces. Také stanovení doby sledování na 10 let s možností úpravy ceny a úhrady během této doby se jeví jako problematické (8).

Příkladem z USA je dohoda mezi výrobcem risedronátu a Health Alliance Medical Plan. Podle této dohody hradí výrobce léčbu fraktur u všech pacientů, kteří jsou léčeni risedronátem. Dohoda je opět založena na poměrně jednoduše zjištělných faktech: léčbě risedronátem a přítomností fraktury (9).

Itálie používá dohody o sdílení rizik již od roku 2006. Do dohod o sdílení rizik bylo či je zahrnuto kolem 50 léků a více než 70 indikací. Pacienti léčení léčivými přípravky, které podléhají dohodě o sdílení rizik, automaticky vstupují do registru vedeného AIFA (Italská léková agentura). Formuláře („case report forms“) jsou elektronické, vyplňované jako internetová aplikace. U každého léčivého přípravku v tomto systému je definována předpokládaná odpověď (například zastavení růstu nádoru, snížení tlaku krve apod.). Je-li této odpovědi dosaženo, je lék nadále plně hrazen, není-li jí dosaženo, je léčba přerušena. Sdílení rizik se týká doby do rozhodnutí o odpovědi na léčbu. Je-li odpověď nedostatečná, výrobce vrací plátcům peníze. Předem je dohodnuta jedna ze tří možností: nejčastější je ta, u které výrobce vrací plnou cenu („payment-by-results“ podle v Itálii používané terminologie). Další možností je vrácení 50 % ceny (nazývané „risk-sharing“) nebo poskytnutí jiné slevy (nazývané „cost-sharing“) (3, 4). Máme-li shrnout faktory vedoucí k úspěchu dohod o sdílení rizik, dostaneme se k jednoduchým principům:

- Dohody o sdílení rizik by měly mít předem jasně definovanou sledovanou odpověď („outcome“).
- Odpověď, ať klinická (jako například fraktura), nebo laboratorní (například hladina M proteinu v séru), by měla být klinicky reprezentativní pro dané onemocnění a jeho léčbu a navíc dobře měřitelná.
- Doba do hodnocení odpovědi by měla být co nejkratší při respektování nutného času k dosažení odpovědi (viz kritika dohody týkající se léčby roztroušené sklerózy ve Velké Británii, kde není dosaženo shody po 10 letech a celý proces je podroben kritice).
- Je vhodné mít systém (například registr), který podchytí všechny pacienty léčené daným léčivým přípravkem.

Hlavní překážky dohod pro sdílení rizik

Každý zájemce o dohodu o sdílení rizik si musí uvědomit, že bude muset překonat řadu překážek, než bude dohoda uzavřena (9). Uvedeme některé z nich:

Náklady spojené s dohodou o sdílení rizik. Tyto náklady, pokrývající vývoj procesů, cenu přípravy dohody o sdílení rizik, cenu nových nebo zlepšených informačních systémů a cenu za čas nutný k administraci dohody, mohou být velmi vysoké. Je proto vhodné připravit si analýzu nákladové efektivity dohody o sdílení rizik ještě před tím, než bude uzavřena. Výsledky této analýzy mohou být často velmi překvapivé.

Čas zdravotnických pracovníků nutný k administraci dohody o sdílení rizik. Je třeba si uvědomit, že každý údaj o pacientovi, který je třeba vyplnit, vyžaduje čas zdravotnických pracovníků, lékařů, sester nebo administrativních pracovníků. Tito lidé většinou nemají času nazbyt. Chceme-li, aby pracovali přes čas, je nutné jim tuto práci zaplatit. Bude-li platit farmaceutická firma, je třeba ošetřit, aby tato platba nebyla kritiky dohody označena jako „platba za preskripci“.

Omezení daná informačními systémy. Stávající informační systémy mnohdy nejsou schopny poskytnout data vyžadovaná dohodou o sdílení rizik. Řešením jsou buď speciální registry pacientů, nebo zlepšení či propojení stávajících systémů. Obě tato řešení jsou náročná na finanční prostředky a na čas.

Detaily dohody. Podrobnosti jsou obvykle nejdůležitější. Je nutné přesně určit, jakých pacientů se bude dohoda týkat, zejména tehdy, když se bude indikace v dohodě lišit od indikace schválené při registraci léčivého přípravku. Dále je nutné specifikovat časové období, po které bude dohoda platit, jak obecně, tak pro jednotlivé pacienty. Důležité je definovat výsledek léčby, který se bude hodnotit, ať už je klinický, či laboratorní.

Možná neochota lékařů vůči dohodě. Dohoda o sdílení rizik přináší většinou zlepšenou kontrolu práce lékařů a zdravotnických zařízení (jde například o možné „off-label“ použití léčivého přípravku). Navíc vyžaduje od lékařů práci navíc (viz

výše). Nelze se tedy divit, že někteří lékaři nejsou dohodami o sdílení rizik nadšeni.

Problém dalších hráčů („free-rider problem“). Obě (nebo všechny) strany dohody o sdílení rizik velmi významně investují. Jejich konkurenti potom informace vyplývající z dohody získávají zadarmo. V prostředí referenčních cen a úhrad plátců možná budou chtít referovat k ceně dosažené jako výsledek dohody o sdílení rizik, aniž by podstupovali riziko z dohody vyplývající. Zřejmě tyto důvody (a určitě ještě jiné možné) vedou k tomu, že mnoho dohod o sdílení rizik a mnoho výsledků těchto dohod není publikováno či jinak veřejně přístupno.

Nedostatek důvěry. Ačkoliv výrobce léčivého přípravku má přirozený a legitimní zájem o dosažení co možná nejvyšší ceny a plátcé má stejně přirozený a legitimní zájem o opak, neměl by se tento antagonismus přeměnit v patologickou nedůvěru. Ta vede k tomu, že obě strany přestanou chtít dohodu o sdílení rizik, ale budou chtít dohodu o přenesení rizik na druhou stranu, což není dobrý výchozí bod, jež by vedl k úspěchu.

Právní překážky. Ty je nutné analyzovat a pokud možno odstranit. Je třeba zaměřit se především na regulaci cen (je možné, že výsledkem dohody o sdílení rizik budou různé ceny léčivého přípravku pro různé pacienty, což je ne vždy možné) a regulaci propagace léčivých přípravků (Je možné poskytovat léčivé přípravky zdarma, aniž by to byly vzorky? Je možná prospektivní neinterventní studie s jinými cíli než zvýšení bezpečnosti? apod.). Navíc je nutné soustředit se na ochranu dat pacientů v registru, vyřešit publikování či nepublikování výsledků registru, atd.

Závěr

Dohody o sdílení rizik jsou možnou cestou, jak umožnit moderní léčbu všem indikovaným pacientům v podmínkách nerovnováhy mezi potřebami zdravotní péče a zdroji na její financování. Jde však o metodu velmi náročnou. Úspěšné dohody o sdílení rizik mají společné rysy. Nerespektování těchto rysů může způsobit to, že náklady na dohodu o sdílení rizik převyšují její přínosy, nebo že dohoda o sdílení rizik vůbec žádné přínosy mít nebude.

Literatura

- 1 Frank RH, Bernanke BS. *Ekonomie*. Praha: Grada, 2003.
- 2 de Pouvourville G. Risk-sharing agreements for innovative drugs: a new solution to old problems? *Eur J Health Econ* 2006;7:155–7.
- 3 Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, et al. Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy* 2010;96:179–90.
- 4 Garrison L, Towse A, eds. Performance-based risk-sharing arrangements – good practices for design, implementation and evaluation: An ISPOR Task Force report, final draft for review.
- 5 Carlson JJ, Gries K, Sullivan SD, Garrison L. PHP146 current status

- and trends in performance-based schemes between health care payers and manufacturers. *Value Health* 2011;14:A359–A60.
- 6 NICE Guidance TA155 Ranibizumab and pegaptanib for treatment of age-related macular degeneration. 2008.
- 7 Garber AM, McClellan MB. Satisfaction guaranteed – “payment by results” for biologic agents. *N Engl J Med* 2007;357:1575–7.
- 8 Boggild M, Palace J, Barton P, et al. Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator. *Br Med J* 2009;339:b4677.
- 9 Neumann PJ, Chambers JD, Simon F, Meckley LM. Risk-sharing arrangements that link payment for drugs to health outcomes are proving hard to implement. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30:2329–37.

Náklady na hypoglykemické stavy u pacientů s diabetes mellitus: cost-of-illness studie

Klára Kruntorádová^{1,2}, Ester Suchánková¹, Jiří Klimeš^{1,3}, Tomáš Doležal¹

¹Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment o.p.s., Praha; ²CzechHTA, Fakulta biomedicínského inženýrství, Katedra biomedicínské techniky, České vysoké učení technické v Praze;

³Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie, Univerzita Karlova v Praze

Souhrn

Kruntorádová K, Suchánková E, Klimeš J, Doležal T. Náklady na hypoglykemické stavy u pacientů s diabetes mellitus: cost-of-illness studie. *Farmakoekonomika* 2012;6:17–21

Cíl: Hypoglykemie je komplikací diabetu a faktorem limitujícím antidiabetickou terapii a přispívá k zvýšenému čerpání zdravotní péče. Snižuje kvalitu života pacienta a omezuje jeho produktivitu, tudíž náklady na hypoglykemickou příhodu mají dopad na celou společnost. Řada studií již hodnotila náklady na hypoglykemie, nicméně doposud nebyla publikována žádná česká studie, která by se zabývala touto problematikou.

Metodika: Přímé a nepřímé náklady na mírnou, středně závažnou a závažnou hypoglykemickou příhodu byly kalkulovány pomocí micro-costing přístupu. Experti v oblasti diabetologie byli osloveni s cílem získat informace ohledně frekvence a typu čerpané zdravotní péče a ztráty produktivity pacienta dle stupně závažnosti hypoglykemické příhody.

Výsledky: Přístup k hypoglykemické příhodě (HP) se liší v závislosti na definici a klasifikaci. Příhoda může vést ke zvýšené utilizaci zdravotních služeb v důsledku zvýšeného procenta návštěv ambulance lékaře, potřeby záchranné služby, hospitalizace a spotřeby medikace. HP také způsobuje snížení počtu odpracovaných hodin, tedy omezení pracovní produktivity pacienta. Náklady na hypoglykemickou příhodu rostou se závažností události. V naší analýze náklady v případě mírné, středně závažné a závažné hypoglykemie byly 165 Kč, 3 216 Kč a 22 468 Kč. Většinu celkových nákladů tvořily přímé náklady (76,0 % středně závažná a 85,1 % závažná událost). Mírná hypoglykemická příhoda byla definována jako nečerpaní zdravotní péče, tudíž celkové náklady odpovídaly nepřímým nákladům.

Závěr: Tato analýza hodnotila ekonomický dopad hypoglykemické příhody na zdravotní systém a produktivitu pacienta. Redukce výskytu hypoglykemických příhod a jejich závažnosti přinese prospěch pro pacienta a snižuje náklady.

Klíčová slova

hypoglykemie, nákladová analýza

Summary

Kruntorádová K, Suchánková E, Klimeš J, Doležal T. Costs of hypoglycaemia of diabetic patients: cost-of-illness study. *Farmakoekonomika* 2012;6:17–21

Objectives: Hypoglycaemia is diabetic complication and factor limiting anti-diabetic therapy. Its management is frequently associated with increase in resource consumption of health care. Hypoglycaemia influences negatively patients' quality of life as well as reducing their work productivity therefore it has a great impact on whole society. Several foreign studies have already focused on this topic, however there has not been published any Czech study yet.

Methods: With micro-costing approach we calculated direct and indirect costs of mild, moderate and severe hypoglycaemic event. According to experts (diabetologist), we gained type and frequency of resources used and data of productivity loss with respect to hypoglycaemia severity.

Results: Management of hypoglycaemic event corresponds with its definition and classification. The event may lead to an increase in resources used due to extra out-patient, emergency, in-patient visit and medicines consumption. It also contributes to loss of working hours and thus reducing productivity. Costs of hypoglycaemia increase with its severity. Mean total costs of mild, moderate and severe event were 165 CZK, 3,210 CZK and 22,468 CZK. Majority of total costs were direct (76.0% of moderate and 85.1% of severe event). Mild event was defined as no health care resources used thus total costs for mild event were in reality indirect costs.

Conclusions: This analysis assessed burden of hypoglycaemic events on health care system and patients' productivity as well. Reduction of occurrence of hypoglycaemic events and their severity brings a benefit to patients and costs reduction.

Key words

hypoglycaemia, cost-of-illness

Úvod

Hypoglykemie je akutní komplikací diabetes mellitus, která může být spojena s antidiabetickou terapií. Hypoglykemie je patologickým stavem při snížené koncentraci glukózy doprovázeným řadou klinických, humorálních a biochemických projevů, vedoucích i k závažným poruchám činnosti mozku, jenž je závislý na přísunu cukru krví. Během hypoglykemické události dochází nejen ke změnám kvality života pacienta, ale daná hypoglykemická událost určité tíže může být spojena s potřebou zdravotnických služeb, a tedy s významnými náklady na péči (přímé medicínské náklady). Navíc je tento stav často provázen i ztrátou produktivity pacienta, který tak absentuje ze svého zaměstnání (nepřímé náklady).

Přímé medicínské náklady vyvolané hypoglykemickou událostí jsou závislé na tíži dané události. Závažná hypoglykemická událost může vyústit v hospitalizaci pacienta, středně závažná forma hypoglykemie může vyžadovat návštěvu pohotovosti či specialisty a při mírné formě postačuje pouze asistence jiné osoby. Hypoglykemie má závažný klinický a ekonomický dopad. Z výsledků řady studií vyplývá, že nezávažné příhody se vyskytují u 24–60 % pacientů s diabetem a tvoří 88 % celkových hypoglykemických příhod (2–4). Z kanadské retrospektivní studie, jež hodnotila náklady na terapii a čerpání zdravotních služeb na jednu příhodu nezávažné hypoglykemie, vyplynulo, že pacient vynaloží 13 % celkových doplateků spojených s léčbou diabetu právě na jednu příhodu hypoglykemie (1).

Náklady na mírnou, středně závažnou a závažnou hypoglykemii nebyly ještě v podmínkách České republiky kalkulovány, proto bylo cílem této práce provést micro-costing hypoglykemické události dle stupně závažnosti u pacienta s diabetem.

Metodika

Definice hypoglykemické události

Hypoglykemická událost byla definována jako stav, který vyžaduje pomoc jiné osoby v souvislosti s řešením dané situace. Hypoglykemické stavy byly rozčleněny do tří typů. Jedním z nich je stav s mírnou hypoglykemií, který nevyžaduje návštěvu lékaře ani hospitalizaci, řešením bývá často pomoc jiné osoby. To znamená, že během epizody mírné hypoglykemie nejsou spotřebovávány žádné zdravotnické služby, není potřebná žádná medicínská intervence. Druhým typem je středně závažná hypoglykemie, během které již pacient vyhledá lékařskou pomoc. Typický stav pacienta se středně závažnou hypoglykemií vyžaduje návštěvu lékaře/pohotovosti, nikoliv však hospitalizaci. Závažná událost byla definována jako hypoglykemický stav vyžadující hospitalizaci. Definice závažnosti obtíží zvolená v této analýze se může lišit ve srovnání s publikovanými studiemi i vzhledem k tomu, že předchozí klasifikace hypoglykemií nebyly primárně určeny pro studie čerpání zdravotní péče. Námi definované tři typy hypoglykemických stavů se shodují s klasifikací použitou v publikaci autorů Jönssona a spol. (2).

Existuje určitý konsensus ohledně definice hypoglykemie dle klinického obrazu. Většina autorit nyní považuje závažnou příhodu hypoglykemie za situaci, ve které je mentální stav pacienta narušen do takové míry, že pacient není schopen zvládnout hypoglykemickou událost svépomocí. Je spjata s potřebou asistence jiné osoby, zvláště lékaře v případě, kde je nutnost parenterální aplikace léčiva nebo je pacient v kómatu a má křeče. Mírná hypoglykemie zahrnuje všechny epizody, které jsou rozpoznány samotným pacientem a jsou jím vyřešeny. Z klinického hlediska je důležité zejména zabránit výskytu závažných hypoglykemických příhod při výběru a změně antidiabetické terapie. Z literatury vyplývá, že závažná hypoglykemická příhoda zvyšuje mortalitu.

Panel expertů

K ocenění hypoglykemické události dané tíže bylo využito panelu expertů jako spolehlivého zdroje nákladových dat. Byli do něho zařazeni odborníci zabývající se léčbou diabetu a jeho komplikací. Experti pocházeli z řad jak ambulantních odborníků, tak i odborníků z nemocnic (doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D. – Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Centrum individuální péče: diabetologie; doc. MUDr. Alena Šmahelová Ph.D. – Fakultní nemocnice Hradec Králové, Gerontometabolická klinika; MUDr. Eva Račická – Diabetologická a interní ambulance, Poliklinika AMS, Ostrava).

Kalkulace nákladů

V rámci kalkulace celkových nákladů spojených s jednotlivými hypoglykemickými událostmi byly uvažovány jak přímé náklady, zahrnující spotřebu zdravotních služeb, tak i nepřímé náklady, resp. náklady související se ztrátou produktivity. Nepřímé náklady představují kvantifikaci času, který pacient zamešká ve svém zaměstnání v důsledku hypoglykemického stavu příslušné tíže.

Kalkulace přímých nákladů na hypoglykemii je založena na expertních vyjádřeních o zdrojích čerpaných pacientem z prostředků veřejného zdravotního pojištění během jedné hypoglykemické události. Čerpané zdroje, resp. zdravotní výkony, byly následně oceněny podle vyhlášky MZ ČR č. 134/1998 Sb. o seznamu zdravotních výkonů, ve znění pozdějších předpisů a vyhlášky MZ ČR č. 425/2011 Sb. o stanovení hodnot bodu. Tím byly získány jednotkové náklady a na základě expertního vyjádření o četnosti poskytovaných služeb a utilizaci daných služeb pacientem byly kalkulovány přímé náklady související s hypoglykemickou událostí daného typu podle rovnice:

$$\text{Přímé náklady} = \sum_{i=1}^n \text{zdravotnická služba}_i * \text{četnost}_i * \text{utilizace}_i$$

[Kč]

kde: zdravotnická služba = hodnotové vyjádření i-tého zdravotního výkonu nebo i-tého DRG kódu dle příslušné vyhlášky; četnost = počet vykázaného i-tého zdravotního výkonu nebo i-tého DRG ve vztahu k hypoglykemické události; utilizace = využití i-té zdravotnické služby vyvolané hypoglykemickou událostí.

Kalkulace nepřímých nákladů je rovněž založena na vyjádření expertů o čase pacienta, který stráví mimo své zaměstnání následkem hypoglykemické události dané tíže (absenteeismus), a zastoupení pacientů, jichž se ztráta produktivity týká, podle rovnice:

$$\text{Nepřímé náklady} = \text{absence} * \text{průměrná hrubá nominální mzda} \quad [\text{Kč}]$$

kde: absence = počet zameškaných pracovních dní kvůli epizodě hypoglykemie.

Zameškaný čas je kvantifikován pomocí průměrné hrubé nominální mzdy, která v roce 2011 byla 152,7 Kč za hodinu.

Celkové náklady na hypoglykemickou událost dané tíže jsou získány dle rovnice:

$$\text{Celkové náklady} = \text{přímé náklady} * \text{nepřímé náklady} \quad [\text{Kč}]$$

Výsledky

Mírná hypoglykemie

Na základě definice stavu mírné hypoglykemie bylo uvažováno, že pacienti ve stavu mírné hypoglykemie nespotřebovávají žádnou zdravotní službu. Přímé zdravotní náklady vztahující se k epizodě mírné hypoglykemie jsou tedy nulové.

Kromě přímých nákladů byly uvažovány i náklady nepřímé, tj. náklady, které souvisí s absencí pacienta s mírnou hypoglykemií z jeho zaměstnání. Podle expertního vyjádření 70–100 % pacientů nemusí kvůli mírné hypoglykemické události zameškat žádný čas ve svém zaměstnání, ale jejich absence může být i 3,5hodinová. V průměru tito pacienti zameškají ve spojitosti s mírnou hypoglykemií 1,5 hodiny. Nepřímé náklady, potažmo celkové náklady (**tabulka 1**) související s mírnou hypoglykemií jako komplikací diabetu činí v průměru 165,4 Kč (0–374,0 Kč).

Tabulka 1 Náklady spojené s epizodou mírné hypoglykemie

Náklady na komplikaci DM	Průměr	Min.	Max.
Přímé náklady	0,0 Kč	0,0 Kč	0,0 Kč
Nepřímé náklady	165,4 Kč	0,0 Kč	374,0 Kč
Celkové náklady	165,4 Kč	0,0 Kč	374,0 Kč

Středně závažná hypoglykemie

Na celkových nákladech spojených se středně závažnou epizodou hypoglykemie se přímé náklady podílejí ze 76,0 %. Mezi přímé náklady jsou řazeny náklady na péči čerpanou z prostředků veřejného zdravotního pojištění v rámci ambulantní a neodkladné péče. V ambulantní péči činí jednotkové náklady na cílené vyšetření diabetologem 335,2 Kč, na kontrolní vyšetření diabetologem 167,6 Kč, na laboratorní vyšetření složené z odběru krve ze žíly (25,6 Kč), kvantitativního stanovení glukózy (15,2 Kč) a glykovaného hemoglobinu (136,4 Kč) činí celkem 177,2 Kč. Utilizace těchto zdravotnických služeb spojená se středně závažnou epizodou hypoglykemie je podle expertních vyjádření následující: 1x cílené vyšetření diabetologem ve 35,0 %, 1,7x kontrolní vyšetření diabetologem v 60,0 % a 2x laboratorní vyšetření ve 40,0 %. S neodkladnou péčí je spojen výjezd vozidla zdravotní záchranné služby (ZZS) a vyšetření lékařem a poskytnutí jeho péče. Vozidlo ZZS při zásahu ujede v průměru 22,6 km a lékař zasahuje u pacienta se středně závažnou hypoglykemií v průměru 45 minut. Rychlá lékařská péče je přitom během epizody středně závažné hypoglykemie poskytnuta každému pacientovi. Jednotkové náklady na lékařské vyšetření a odbornou přednemocniční péči po dobu 15 minut činí 336,3 Kč a jednotkové náklady spojené s jízdou vozidla ZZS dosahují 996,1 Kč při 22,6 km. Váženým průměrem jednotkových nákladů bylo zjištěno, že se celkové náklady spojené s epizodou středně závažné hypoglykemie pohybují od 2 314,3 Kč do 2 616,0 Kč, přičemž v průměru činí 2 442,8 Kč.

Nepřímé náklady tvoří v rámci celkových nákladů spojených s epizodou středně závažné hypoglykemie 24,0 %. Podle expertního vyjádření má středně závažná hypoglykemie za následek v průměru 9 hodin (3–16 hodin), které pacient zamešká v zaměstnání. Absence v zaměstnání se přitom týká v průměru 63,3 % pacientů (50,0–80,0 % pacientů). Nepřímé náklady na základě uvedeného a průměrné hrubé nominální mzdy, sloužící k ocenění absenteeismu (2011, 152,6 Kč za hodinu), dosahují v průměru 773,4 Kč (336,4 – 1 221,2 Kč).

Celkové náklady na jednu epizodu středně závažné hypoglykemie činí v České republice 3 216,2 Kč (2 680,7 – 3 837,1 Kč) (**tabulka 2**).

Závažná hypoglykemie

Příhoda závažné hypoglykemie vede ve 100 % případů k hospitalizaci pacienta. Kalkulace nákladů spojených s hospitalizací vychází z DRG (diagnosis-related groups) kódu 10302, kde průměrné náklady činí 15 716,0 Kč. Průměrná doba hospitalizace je přitom 8 dní. ZUM a ZULP (zvláště účtovaný materiál, lék, či zdravotní pomůcka), které jsou poskytnuty pacientovi během hospitalizace, jsou zahrnuty do DRG jako materiálové náklady a činí 301,0 Kč. Další položku přímých nákladů tvoří poskytnutá ambulantní péče. Jednotkové náklady na cílené a kontrolní vyšetření, laboratorní vyšetření a neodkladnou péči se shodují s jednotkovými náklady při epizodě středně závažné hypoglykemie. Ambulantní péče následuje po propuštění z lůžkové péče a je rovněž poskytnuta

Tabulka 2 Náklady spojené s epizodou středně závažné hypoglykemie

Náklady na komplikaci DM	Průměr	Min.	Max.
Přímé náklady			
Ambulantní péče			
Cílené vyšetření	117,3 Kč	100,6 Kč	134,1 Kč
Kontrolní vyšetření	178,8 Kč	67,0 Kč	335,2 Kč
Laboratoř	141,8 Kč	141,8 Kč	141,8 Kč
Neodkladná péče			
RLP	2005,0 Kč	2005,0 Kč	2005,0 Kč
Přímé náklady celkem	2 442,8 Kč	2 314,3 Kč	2 616,0 Kč
Nepřímé náklady	773,4 Kč	366,4 Kč	1 221,2 Kč
Celkové náklady	3 216,2 Kč	2 680,7 Kč	3 837,1 Kč

všem pacientům, přičemž cílené vyšetření absolvují pacienti po závažné hypoglykemii 1x, kontrolní vyšetření 2,5x a laboratorní vyšetření 2x. Náklady na neodkladnou péči během závažné hypoglykemie se shodují s náklady na neodkladnou péči při epizodě středně závažné hypoglykemie. Přímé náklady se podílejí na celkových nákladech spojených se závažnou hypoglykemií jako komplikací DM z 85,1 % a v průměru, v minimální i maximální variantě (díky 100,0% využití péče dle všech expertních vyjádření) dosahují 19 130,5 Kč.

Nepřímé náklady spojené se ztrátou produktivity kvůli absenci v zaměstnání dosahují v průměru 3 337,9 Kč (1 465,4 – 4 884,8 Kč). Průměrně 73,3 % (60,0–100,0%) pacientů zamešká v zaměstnání během epizody závažné hypoglykemie 29,3 hodiny (16–40 hodin).

Celkové náklady na jednu epizodu závažné hypoglykemie jsou v České republice 22 468,4 Kč (20 595,9 – 24 015,3 Kč) (tabulka 3).

Diskuse

Náklady na hypoglykemickou příhodu se liší v závislosti na klasifikaci stupně závažnosti a obvyklém terapeutickém přístupu. Celkové náklady na epizodu mírné, středně závažné, resp. závažné hypoglykemie jsou 165,4 Kč, 3 216,2 Kč, resp. 22 468,4 Kč, z toho přímé náklady jsou 0 Kč, 2 442,8 Kč, resp. 19 130,5 Kč a nepřímé činí 165,4 Kč, 773,4 Kč, resp. 3 337,9 Kč.

Španělská studie (5) uvádí, že přímé náklady na hypoglykemickou příhodu činí 60–65 % z celkových nákladů, přičemž nejvyšší byly náklady spojené s hospitalizací, jež tvořily více než 50 % celkových nákladů. K podobným výsledkům dospěli i Guisasaola a spol. (8). V naší prezentované analýze

tvoří přímé náklady 0 %, 76 %, resp. 85 % z celkových nákladů na epizodu mírné, středně závažné, resp. závažné hypoglykemie, přičemž nejvyšší přímé náklady představuje zásah a transport pacienta vozidlem ZZS. Tento výsledek je obdobný jako v s kanadské studii (6), která uvádí, že transport vyžaduje vyšší procento pacientů, než je následně hospitalizováno.

Do kalkulace nákladů na jednotlivé hypoglykemické události dané tíže v naší analýze nejsou zahrnuty přímé nemedicinské, neformální náklady a z nákladů souvisejících se ztrátou produktivity ty náklady, které vznikají v důsledku ztráty výkonosti během práce pacienta (presenteeismus) při hypoglykemické příhodě. Rovněž nebyly do nepřímých nákladů zahrnuty náklady spojené s mortalitou, čímž dochází k určitému zkreslení a podhodnocení nepřímých nákladů na hypoglykemickou příhodu. Náklady na hypoglykemickou příhodu u diabetiků 1. a 2. typu se v jednotlivých zemích liší (více Hammer a spol. [7]), v naší studii jsme však počítali náklady na jednu hypoglykemickou příhodu bez ohledu na terapii pacienta a typ diabetu.

V naší analýze i přes předem vyslovené definice tří typů hypoglykemických stavů byla experty zaznamenána určitá zdravotní péče poskytnutá pacientovi i během mírné příhody. Dle expertního vyjádření je nutné podat během mírné hypoglykemie pacientovi medikaci v podobě glukózy, a to v průměru ve 46,7 % případů. Přímé medicínské náklady pro mírnou hypoglykemii by poté v případě zahrnutí medikace vzrostly na 213,8 Kč a celkové pak na 379,2 Kč.

Tabulka 3 Náklady spojené s epizodou závažné hypoglykemie

Náklady na komplikaci DM	Průměr	Min.	Max.
Přímé náklady			
Hospitalizace			
DRG (10302)	16 017,0 Kč	16 017,0 Kč	16 017,0 Kč
Ambulantní péče			
Cílené vyšetření	335,2 Kč	335,2 Kč	335,2 Kč
Kontrolní vyšetření	419,0 Kč	419,0 Kč	419,0 Kč
Laboratoř	354,4 Kč	354,4 Kč	354,4 Kč
Neodkladná péče			
RLP	2 005,0 Kč	2 005,0 Kč	2 005,0 Kč
Přímé náklady celkem	19 130,5 Kč	19 130,5 Kč	19 130,5 Kč
Nepřímé náklady	3 337,9 Kč	1 465,4 Kč	4 884,8 Kč
Celkové náklady	22 468,4 Kč	20 595,9 Kč	24 015,3 Kč

RLP - rychlá lékařská pomoc

Pacienti s diabetem by také měli být pravidelně cíleně edukováni. Edukace však probíhá v rámci pravidelných kontrol one-mocnění, proto není tato zdravotnická služba započítávána.

Zahraniční náklady na extra spotřebu proužků na měření glykemie na nezávažnou hypoglykemii se při výskytu hypoglykemie pohybovaly v rozmezí 3,9–7,3 € (3). Odborníci se dále vyjádřili, že průměrně 55,0% (10,0–100,0%) pacientů je během epizody středně závažné hypoglykemie hospitalizováno, a to po dobu jednoho dne. Jestliže by se započítaly náklady na hospitalizaci (dle DRG 10302) do přímých medicínských nákladů vznikajících v důsledku středně závažné hypoglykemie, tyto náklady by se zvýšily na 11 252,1 Kč. Celkové náklady na epizodu středně závažné hypoglykemie při zahrnutí hospitalizace do přímých medicínských nákladů by se zvýšily v průměru na 12 025,6 Kč.

Švédská studie (5) hodnotila incidenci a náklady na jednu příhodu hypoglykemie a dopad na kvalitu života u diabetiků 2. typu. Přímé medicínské náklady na jednu středně závaž-

nou hypoglykemickou příhodu byly 334,7 €. Nepřímé náklady v důsledku ztráty 0,27 dne (tj. 2,16 hodiny) činily 45,3 €. Nepřímé náklady lze porovnat také s výsledky další mezinárodní studie (Německo, Francie, Spojené království, USA) (4), která hodnotila dopad výskytu alespoň jedné příhody nezávažné hypoglykemie na produktivitu diabetiků 1. a 2. typu a zaznamenala 8–16 hodinovou absenci (průměr 14,7 hod.) v zaměstnání kvůli nezávažné hypoglykemii. Náklady spojené se ztrátou produktivity dosáhly 15,26–93,47 USD. Je doloženo, že pacienti s diabetem 2. typu ztratí po atace závažné hypoglykemie v průměru 3 dny produktivity (9).

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že přítomnost hypoglykemie a následný strach z výskytu hypoglykemické příhody limitují terapii cílenou na dosažení těsné kontroly diabetu a snížení výskytu mikro- a makrovaskulárních komplikací, snižují adherenci pacienta k dietě a jeho ochotu řídit se doporučeními lékaře.

Literatura

- 1 Harris SB, Leiter LA, Yale JF, et al. Out of pocket costs of managing hypoglycemia and hypoglycemia in patients with type 1 diabetes and insulin-treated type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2007;31:25–33.
- 2 Jönsson L, Bolinder B, Lundkvist J. Cost of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes in Sweden. *Value Health* 2006;9:193–8.
- 3 The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health* 2011;14:665–71.
- 4 Carral F, Oliveira G, Salas J, et al. Care resource utilization and direct costs incurred by people with diabetes in spanish hospital. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:27–34.
- 5 Rivierigo J, Gomis R, Maranes JP, et al. Cost of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes in Spain and the cost-effectiveness of insulin lispro compared with regular human insulin in preventing severe hypoglycaemia. *Int J Clin Pract* 2008;62:1026–32.
- 6 Leiter LA, Yale JF, Chiasson JL, et al. Assessment of the impact of fear of hypoglycaemia episodes on glycemic and hypoglycaemia management. *Can J Diabetes* 2005;29:186–92.
- 7 Hammer M, Lammert M, Monereo Mejias S, et al. Cost of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ* 2009;12:281–90.
- 8 Guisasola FA, Caal Llorente C, Rubio-Terrés C. Cost analysis of type 2 diabetes mellitus treatment with glargine insulin or detemir insulin in Spain. *Rev Esp Econ Salud* 2007;6:37–43.
- 9 Davis RE, Morrissey M, Peters JR, et al. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1477–83.

Klinické a ekonomické dopady komunitní pneumonie u dospělých pacientů v zemích Visegrádské skupiny: burden of disease

Aleš Tichopád¹, Igor Gembula², Balázs Szigeti³, Anna Ballóková⁴, Karina Jahnz-Rózyk⁵

¹CEEOR s.r.o., Praha, Česká republika; ²CEEOR Slovakia s.r.o., Bratislava, Slovensko;

³CEEOR Hungary Kft., Budapešť, Maďarsko; ⁴1. LF UK, Praha, Česká republika; ⁵ISPOR Chapter, Polsko

Souhrn

Tichopád A, Gembula I, Szigeti B, Ballóková A, Jahnz-Rózyk K. Klinické a ekonomické dopady komunitní pneumonie u dospělých pacientů v zemích Visegrádské skupiny: burden of disease. *Farmakoekonomika* 2012;6:22–28

Tato publikace v českém jazyce je výtahem ze zpráv čtyř národních zdravotně ekonomických studií provedených společností CEEOR v roce 2010 v zemích Visegrádské skupiny s cílem stanovení incidence na 100 000 obyvatel, smrtnosti a přímých medicínských nákladů na komunitní pneumonie (KP) u hospitalizovaných a ambulantních dospělých pacientů starších 50 let v České republice (ČR), na Slovensku (SR), v Polsku (PL) a v Maďarsku (HU). Bylo provedeno jak retrospektivní hodnocení patientských záznamů v centrech, tak analýza dat získaných z národních evidenčních úřadů a ze záznamů o úhradách ze zdravotního pojištění. U skupiny pacientů ve věku ≥ 50 let byla incidence hospitalizace pro KP na 100 000 osob a rok následující: 456,6 (ČR), 504,6 (SR), 363,9 (PL) a 845,3 (HU). Průměrná smrtnost na jednoho nemocného byla ve sledovaném regionu 19,1 %, přičemž v jednotlivých zemích byla následující: 21,7 % (ČR), 20,9 % (SR), 18,6 % (PL) a 17,8 % (HU). Incidence na 100 000 obyvatel, smrtnost a pravděpodobnost hospitalizace se zvyšovaly s věkem. Celkové náklady na KP byly v přepočtu 12 579 543 € (ČR), 9 160 774 € (SR), 22 409 085 € (PL) a 18 298 449 € (HU); přičemž hospitalizace představovala přes 90 % přímých nákladů na léčbu. Zátěž způsobená KP v zemích střední a východní Evropy stoupá s rostoucím věkem, přičemž u starší populace zvyšuje náklady na léčbu KP hlavně míra hospitalizace. Smrtnost je obecně vyšší, než je uváděno v zemích západní Evropy.

Klíčová slova

komunitní pneumonie, incidence onemocnění, prevalenční nákladová analýza, země Visegrádské skupiny

Summary

Tichopád A, Gembula I, Szigeti B, Ballóková A, Jahnz-Rózyk K. Clinical and economic aspects of community-acquired pneumonia of adult patients in Visegrad countries: burden of disease. *Farmakoekonomika* 2012;6:22–28

This publication in Czech language presents an excerpt from the reports of four national health economics studies conducted by CEEOR in Visegrad group countries in 2010 with the objective to determine the incidence rates of community-acquired pneumonia (CAP) for 100,000 inhabitants, its lethality rates, and the direct medical costs related to CAP in hospitalized and outpatient adult patients older than 50 years in the Czech Republic (CR), Slovak Republic (SR), Poland (PL) and Hungary (HU). Both retrospective evaluation of patient medical records in participating centres and the analysis of data obtained from national recording authorities and from the records of health insurance reimbursement were analysed. The incidence rates of CAP-related hospitalizations in patients aged ≥ 50 years as calculated for 100,000 individuals and subsequent year were: 456.6 (CR), 504.6 (SR), 363.9 (PL), and 845.3 (HU). Overall mean lethality rate for one patient in the region of interest was 19.1%, with the following individual country rates: 21.7% (CR), 20.9% (SR), 18.6% (PL), and 17.8% (HU). Incidence per 100,000 inhabitants, lethality rate and probability of hospital admission increased with age. Total CAP-related costs calculated for the number of inhabitants in individual countries were 12,579,543 € (CR), 9,160,774 € (SR), 22,409,085 € (PL) and 18,298,449 € (HU); with the hospital stays accounting for over 90% of direct treatment-related costs. Also the burden caused by CAP in Middle and Eastern Europe countries increases with age, with the elderly population increasing the CAP-related treatment costs mainly as a result of hospitalization rate. The lethality rate is generally higher than that reported in West European countries.

Key words

community-acquired pneumonia, incidence of illness, prevalence-based cost of illness, Visegrad group countries

Úvod

Infekce dolních cest dýchacích, mezi které patří také pneumonie, představují třetí nejčastější příčinu smrti ve světě a jsou zodpovědné za přibližně 3,8 milionu úmrtí v roce 2008 (1). Komunitní pneumonie (KP) je akutní onemocnění, které je podstatnou příčinou hospitalizací a mortality v rozvinutých zemích. Náklady spojené s KP zároveň tvoří velký podíl rozpočtu na zdravotní péči. Nejaktuálnější doporučení Evropské společnosti pro klinickou mikrobiologii a infekční onemocnění (ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) definují suspektní komunitní pneumonii jako „akutní onemocnění doprovázené kašlem a nejméně jednou z nově definovaných fokálních bolestí na hrudi, horečkou trvající déle než 4 dny nebo dušností či zrychleným dýcháním bez jiné zjevné příčiny“. Potvrzená KP je pak popisována jako „výše uvedená charakteristika navíc podpořená rentgenovým snímkem plic se zastíněním, které je pravděpodobně nově vzniklé. U starších pacientů je to přítomnost zastínění na rentgenovém snímku plic doprovázená projevy akutního klinického onemocnění (nespecifikované) bez jiných zjevných příčin“ (2). Další doporučené postupy pro léčbu pneumonie byly navrženy také v Evropě a v USA (3–6).

Hospitalizace při onemocnění KP je u starších pacientů spojená s vysokou mortalitou. Incidence hospitalizace a mortalita se zvyšují s rostoucím věkem a zároveň s přítomností komorbidit (7–13). Hospitalizace přináší značné riziko časného úmrtí i u pacientů s nízkým rizikem (11) a zároveň zvyšuje mortalitu v počáteční fázi onemocnění (14). Incidence hospitalizace pro KP byla v rozsáhlé německé databázi stanovena přibližně na 286 na 100 000 obyvatel, s prudkým nárůstem se zvyšujícím se věkem. Hospitalizační mortalita u KP byla kolem 14% a u pacientů starších 80 let překročila 20% (15). Ve Spojených státech amerických byla v roce 2006 u pacientů ve věkovém rozmezí 65–69 let hlášena incidence 18,2 případů na 1 000 pacientů a rok. U pacientů ve věku ≥ 85 let dosáhla hospitalizační mortalita 52,3 případů na 1 000 pacientů a rok (12). V nedávno provedené rozsáhlé evropské rešerši se mortalita pohybovala od $< 1\%$ do 48% a byla spojená s pokročilým věkem, komorbiditami a se závažností KP (13). Ve finské studii se incidence KP dramaticky zvyšovala se stoupajícím věkem, přičemž u pacientů ≥ 75 let byla šestnásobně vyšší v porovnání s pacienty ve věku 30–44 let (16).

Náklady na pneumonii v Evropě byly vyčísleny na 10,1 bilionu € ročně, přičemž náklady na hospitalizované pacienty činily 5,7 bilionu €, na ambulantní pacienty 0,5 bilionu € a na léky 0,2 bilionu €. Nepřímé náklady, reprezentované ztrátou pracovních dnů, činily 3,6 bilionu € (17). Současná snaha směřující k úspoře nákladů přesunula péči o pacienty do ambulantní sféry. Pouze pacienti s vysoce závažným onemocněním a několika komorbiditami jsou přijati k hospitalizaci. Jelikož je převážná část pacientů s diagnózou KP léčena ambulantně, často nejsou tito pacienti hlášeni do národních databází. Dochází tak k systematickému podhodnocení skutečných důsledků a dopadů tohoto onemocnění. V USA se podíl starších pacien-

tů s KP léčených v ambulantní sféře uvádí ve výši 59,3% (12). Zároveň bylo pozorováno zkrácení doby hospitalizace spolu se zavedením používání levnějších antibiotik a stratifikace pacientů dle závažnosti onemocnění, což vede k identifikaci těch pacientů, kteří mohou být léčeni ambulantně (13).

Je známo, že incidence KP, mortalita a náklady spojené s KP se mění v závislosti na věku, pohlaví a komorbiditách. Zároveň se mortalita v důsledku KP markantně liší mezi jednotlivými zeměmi, a také na základě rozdílů v péči o pacienty. V rámci Evropy značně postrádáme robustní epidemiologické monitorování KP. Pouze ve Finsku, Španělsku a ve Velké Británii lze nalézt precizní epidemiologická data týkající se KP. V bývalých socialistických zemích střední a východní Evropy jsou epidemiologická data vztahující se ke KP sbírána společně s údaji o ostatních nemocech převážně z nemocničních zařízení, a postrádají tak informaci o pacientech léčených ambulantně. Cílem této studie je stanovit a popsat incidenci na 100 000 obyvatel, mortalitu a náklady na KP jak v nemocniční, tak i v ambulantní péči v České republice (ČR), Polsku (PL), Maďarsku (HU) a na Slovensku (SR).

Metody

Integrace dat

Byla sbírána následující data: případy hospitalizace pro KP, míra hospitalizace, smrtelnost a náklady na léčbu. V ČR, PL a SR byla data získávána z oficiálních národních epidemiologických hlášení povinně sbíraných vládními organizacemi pro zdravotnickou a epidemiologickou statistiku. V Maďarsku byla data získávána od Národní zdravotní pojišťovny a byla založena na údajích o individuálních úhradách ze zdravotního pojištění. Tento přístup byl následně podpořen retrospektivním sběrem lékařských záznamů pacientů provedeným v ČR a SR v roce 2010 a v PL v letech 2007–2009 (18) za účelem stanovení míry hospitalizací u všech pacientů s KP a shromážděním údajů o čerpání zdrojů ke stanovení nákladů. V PL bylo možné získat data o nákladech na KP díky platnému seznamu DRG, který byl uveden v práci Jahnz-Rózyk (18).

Se záměrem poskytnout detailní rozbor vztahu mezi věkem a dopadem nemoci byla skupina starších pacientů rozdělena do věkových kategorií 50–64, 65–74, 75–84 a ≥ 85 let. Velikost populace starší 50 let v inkrementu jednoho roku byla stanovena na základě údajů statistického úřadu v každé z příslušných zemí, a to pro poslední dostupný kalendářní rok: 2010 (ČR); 2009 (PL, HU) a 2008 (SR). Údaje o velikosti jednotlivých věkových kategorií byly pak následně použity při výpočtu incidence KP na 100 000 obyvatel pro každou věkovou kategorii zvlášť.

Retrospektivní hodnocení zdravotních záznamů pacientů

Aby bylo možné doplnit nekompletní data o KP z povinného hlášení o ambulantní péči KP a stanovit přímé a nepřímé náklady, bylo provedeno retrospektivní hodnocení pacientů

v ČR a SR. Toto šetření proběhlo u čtyř lékařských odborností – všeobecný lékař, pneumolog, internista a jiný specialista, převážně geriatr. Tito lékaři dlouhodobě spolupracující se společností CEEOR byli požádáni o poskytnutí retrospektivních lékařských záznamů 10 pacientů s diagnózou KP (všech etiologií) vyšetřených od 1. ledna 2010 do současnosti. Subjekty byly zařazeny, pokud jejich diagnóza byla jedna z následujících: J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18. Aby bylo zabráněno subjektivnímu výběru pacientů, byli tito nemocní zařazováni dle data návštěvy u lékaře, a to počínaje datem nejbližším zpětně do minulosti. Jedinými vstupními kritérii byly věk ≥ 50 , KP označená jako primární diagnóza jedním z výše uvedených kódů a kompletní lékařský záznam pro sledovanou epizodu nemoci. Jakákoliv zaznamenaná návštěva u lékaře mohla být buď vstupní hospitalizační vyšetření u lůžkových zařízení, nebo ambulantní návštěva s prvním zachytem či ambulantní návštěva po přeposlání od jiného lékaře. Prospektivní doporučení lékařem byla zaznamenána na základě toho, k jakému specialistovi byl pacient odeslán. Každý záznam pacienta obsahoval následující informace: věk, socioekonomickou situaci pacienta (zaměstnaný, nezaměstnaný, důchodce), provedené testy a jejich výsledky, předchozí a následující návštěvu pacienta, hospitalizaci, první a druhou antibiotickou léčbu použitou u pacienta, ostatní medikaci, délku hospitalizace, lékařské vyšetření pacienta ambulantně i za hospitalizace a jeho terapii, trvání pracovní neschopnosti v relevantních případech (pracující, nezaměstnaný) a mortalitní status (zotavení z pneumonie, úmrtí na pneumonii).

Podobně koncipovaná studie byla provedena v Polsku, kde byla hodnocena data celkem 216 pacientů, která byla rovněž použita v práci autorky Jahnz-Rózyk (18). Získaná data mohla být dále použita na zjištění frekvence hospitalizace.

Vzhledem k tomu, že v Maďarsku byla všechna data ke stanovení incidence a smrtnosti u ambulantních a hospitalizovaných pacientů s KP, jakož i data o nákladech na léčbu získána přímo z Národní zdravotní pojišťovny v rámci pravidelných zpráv dostupných veřejnosti nebo na vyžádání, nebylo nutné provést žádnou další patientskou studii.

Výpočet incidence na 100 000 obyvatel a smrtnosti na jednoho nemocného

V ČR byla u hospitalizovaných pacientů vypočtena incidence a smrtnost z počtů případů a počtů úmrtí hlášených nemocnicemi na Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR). Tyto záznamy byly k dispozici na vyžádání. Incidence na 100 000 byla pak vypočtena na základě odpovídající velikosti populace v roce 2010.

V SR byly národní údaje o hospitalizovaných pacientech s diagnózou KP různé etiologie získány z hlášení instituce Národní centrum zdravotnických informací (NCZI), kde byly dokumentovány roky 2005–2009. Co se týče kódů ICD, obsahovala tato data všechny případy diagnóz – J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18, J85 a J86. Nicméně se předpokládá, že J85 a J86 tvoří ne více než 6 % všech záznamů (založe-

no na upozornění v předložené zprávě). Data poskytnutá NCZI byla stratifikována do věkových skupin 45–54, 55–63, 65–74, 75–84 a ≥ 85 let. Za účelem dosažení stratifikace ve věkových skupinách 50–64, 65–74, 75–84 a ≥ 85 let byla data o incidenci a smrtnosti z NCZI proložena vhodnou exponenční křivkou s vysokým koeficientem determinace ($r^2 > 0,9$) a diskrétní hodnoty incidence a smrtnost pro požadované intervaly byly odhadnuty ze získané matematické závislosti na základě středních hodnot každého intervalu. Získaný regresivní model byl poté použit k predikci incidence dle požadovaných středních hodnot pro jednotlivé věkové skupiny. Údaje o jednotlivých věkových skupinách hospitalizovaných pacientů s diagnózou KP různé etiologie byly získány z oficiální zprávy Statistického úřadu Slovenské republiky a zahrnovaly období 2005–2009.

V Polsku byla data hospitalizovaných pacientů s diagnózou KP různé etiologie dle věkových skupin 50–64, 65–74, 75–84 a ≥ 85 získána z dokumentu „Hospitalizacja – Ogólnopolskie Badanie Chorobowości Szpitalnej Ogólnej“ (19). Nejaktuálnější údaje o počtu úmrtí za rok způsobených KP byly uvedeny v roční zprávě 2010 vydané Národním ústavem veřejného zdraví a hygieny. Údaje z tohoto zdroje popisují případy úmrtí v důsledku pneumonie za rok 2008 (zde označeno jako D2008). Jako počet nových doložených případů KP byly užívány údaje za rok 2009 (zde označeno jako C2009). Kvůli rozdílnému datování uvedených informací a za předpokladu, že incidence v letech 2008 a 2009 byla stejná, musela být na základě úměry rozdílu celkových populací mezi roky 2008 a 2009 (zde označeno jako P_{2008} a P_{2009}) provedena lineární adjustace MS na rok 2008 (zde označeno jako CFR_{2008}). Byl použit následující výpočet:

$$CFR_{2008} = \frac{D_{2008}}{\frac{P_{2008}}{P_{2009}} * C_{2009}}$$

Incidence KP u ambulantních pacientů byla stanovena na základě věkové závislosti mezi ambulantní a hospitalizovanou KP, empiricky pozorované ve třech lokálních centrech.

V Maďarsku bylo možno použít data o incidenci a smrtnosti KP různé etiologie přímo z Národní zdravotní pojišťovny, a to za časové období 2006–2010 pro ambulantní i hospitalizované pacienty. Tato data mohla být dále přímo použita pro výpočet incidence na 100 000 obyvatel vzhledem k velikosti populace v jednotlivých letech. Aritmetický průměr za poslední tři roky byl následně použit pro robustnější stanovení. Obdobně také smrtnost byla stanovena kumulativně za tříletou periodu a vyjádřena jako smrtnost na jeden průměrný rok.

Výpočet přímých nákladů

Náklady na péči u ambulantních a hospitalizovaných pacientů s epizodou KP byly v ČR stanoveny individuálním oceňováním jako součet nákladů na hospitalizaci (pouze u nákla-

dů na hospitalizované pacienty), nákladů spojených s ambulantními návštěvami, nákladů na všechna užívaná léčiva, lékařskou péči (intervence) a nákladů na lékařská vyšetření. K určení nákladů za jednotlivé položky byly použity aktuální seznamy úhrad jednotlivých položek z rozpočtu veřejného zdravotního pojištění. Byly zohledněny čtyři typy lékařských specializací: všeobecný lékař, pneumolog, internista a lékař jiné specializace, převážně geriatr.

V Polsku bylo možno použít údaje o přímých nákladech u starších pacientů, hospitalizovaných i ambulantních, s diagnózou KP na základě platných DRG a výše uvedené publikace (18).

V Maďarsku byly přímé náklady na hospitalizované a ambulantní pacienty s pneumonií zjištěny z hlášení Národní zdravotní pojišťovny na vyžádání. Přímé náklady na pneumonii byly v tomto hlášení uvedeny za roky 2006–2010 u celkového počtu 155 887 hospitalizovaných pacientů a 652 918 pacientů ambulantních v požadovaných věkových skupinách, zahrnujících stejné ICD kódy jako v případě údaje o incidenci a smrtlosti (J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18).

Výsledky

Celkový počet hospitalizací (KP všech etiologií) u dospělých ≥ 50 let byl 18 003 (ČR), 9 260 (SR), 48 573 (PL) a 30 306 (HU). Incidence na 100 000 osob a rok byla 456,6 (ČR), 504,6 (SR), 363,9 (PL) a 845,3 (HU). Kumulativně ve všech zemích incidence hospitalizací pro KP vykázala exponenciální trend. V porovnání s nemocnými ve věku 50–64 let byla incidence hospitalizací pro KP 2,3krát vyšší ve věkové kategorii 65–74 let, 5,2 krát vyšší u nemocných ve věku 75–84 let a 10,8 krát vyšší u nemocných ve věku ≥ 85 let. Incidence u všech pacientů ve věku ≥ 65 let byla o něco méně než dvojnásobná v porovnání s nemocnými ve věkové kategorii ≥ 50 let (**tabulka 1**).

V retrospektivním průzkumu zdravotních záznamů pacientů v ČR a v SR jsme získali data 573 pacientů ($N_{\text{ČR}} = 258$; $N_{\text{SR}} = 315$) a pro jednotlivé věkové skupiny 50–64, 65–74, 75–84 a ≥ 85 let jsme stanovili míru hospitalizací 40 %, 51 %, 67 % a 84 %. Míra hospitalizací byla v obou zemích velice podobná. Stanovením míry hospitalizací byla vypočítána incidence KP u ambulantních pacientů na 100 000 pro jednotlivé věkové skupiny a celkově v ČR 246, 343, 440, 304 a 300, a v SR 469, 723, 863, 736 a 586.

V Polsku bylo z retrospektivního průzkumu zdravotních záznamů 198 pacientů pouze 18, které bylo možno použít pro stanovení míry hospitalizací. Celková míra hospitalizací u pacientů ve věku ≥ 50 let byla stanovena na 8,72 %. Z těchto dat byla dále incidence ambulantních pacientů s diagnózou KP na 100 000 extrapolována jako 1 697, 4 589, 10 008 a 19 213 v jednotlivých věkových skupinách.

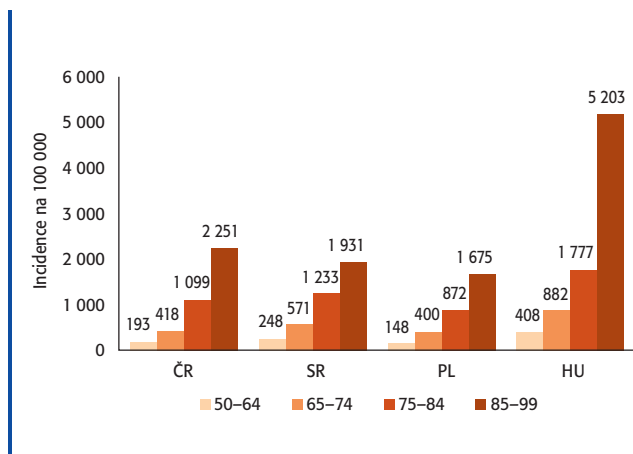
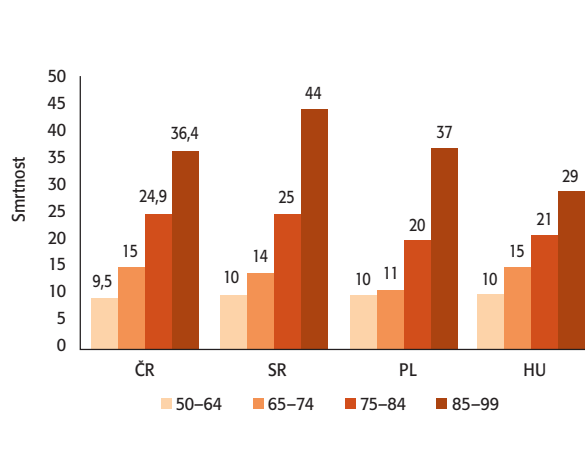
V Maďarsku byla incidence stanovena na 3 169, 3 484, 3 549, 4 509 a 3 350 na 100 000 obyvatel pro jednotlivé věkové skupiny a celkově.

Smrtnost u pacientů ve věku ≥ 50 let hospitalizovaných pro pneumonii byla ve studovaném regionu 19,1 %. V jednotlivých zemích byla MS následující: 21,7 % (ČR), 20,9 % (SR), 18,6 % (PL), 17,8 % (HU). CFR byla spíše podobná ve všech čtyřech zemích, a to od vysoce konzistentních 10 % ve věkové skupině 50–64 let ve všech čtyřech zemích až po 44 % u pacientů ve věku ≥ 85 let v SR (**obrázek 1**).

Přímé náklady na hospitalizaci pro KP se pohybovaly od 432 € (50–64 let, PL) do 1,045 € (50–64 let, SR). Přímé náklady na ambulantní pacienty představovaly méně než 10 % nákladů na hospitalizaci a pohybovaly se v rozmezí od 4 € (50–64 let, HU) do 71 € (50–64 let, ČR). V každé z jednotlivých zemí byly přímé náklady podobné bez ohledu na věkovou kategorii. Přímé náklady u pacientů ve věku ≥ 50 let byly ve skupině

Tabulka 1 Absolutní charakteristiky onemocnění u ambulantních a hospitalizovaných pacientů s diagnózou komunitní pneumonie (různé etiologie). Rozděleno dle zemí a věkových skupin

	Komunitní pneumonie u starších pacientů							
	≥ 50 let				≥ 65 let			
	ČR	SR	PL	HU	ČR	SR	PL	HU
Velikost populace	3 811 565	1 785 975	13 281 964	3 642 703	1 665 595	700 901	5 184 564	1 589 248
Hospitalizace pro KP	18 003	9 260	48 573	30 306	13 869	6 572	36 595	22 470
Ambulantní návštěvy pacientů pro KP	11 442	10 489	41 918	121 892	6 159	5 405	22 938	56 813
Úmrtí za hospitalizace	3 915	1 940	9 022	5 403	3 522	1 671	7 824	4 619
Incidence hospitalizace	472	518	366	832	833	938	706	1,414
Incidence ambulantních pacientů	300	587	316	3,346	370	771	442	3,575
Hospitalizační smrtnost (%)	22	21	19	18	25	25	21	21

Obrázek 1 Incidence hospitalizovaných pacientů s diagnózou komunitní pneumonie (různé etiologie) na 100 000 dle věkových skupin a jednotlivých zemí**Obrázek 2** Smrtnost (CFR – case fatality rate) na 100 pacientů hospitalizovaných pro KP dle věkových skupin

hospitalizovaných pacientů až 8krát vyšší než náklady nepřímé (SR, PL, HU), zatímco ve skupině pacientů ambulantních byly nepřímé náklady až 40krát vyšší než náklady přímé (HU; **tabulka 2**). Celkový ekonomický dopad KP na dospělé pacienty starší 50 let na jeden rok byl 12 579 543 € (ČR), 9 160 774 € (SR), 22 409 085 € (PL) a 18 298 449 € (HU).

Diskuse

V této studii jsme za použití kombinace administrativních dat a údajů ze zdravotních záznamů pacientů stanovili incidenci, smrtnost a ekonomický dopad KP u dospělých ve věku ≥ 50 let v České republice, Maďarsku, Polsku a na Slovensku.

Obecně lze říci, že naše zjištění ve všech zemích korespondují s věkově závislou incidencí pneumonie zjištěnou v jiných zemích (13, 15, 16). Gil-Prieto a spol. stanovili pomocí administrativních dat ve Španělsku incidenci na 627 na 100 000 osob ve věku > 50 let a 1 029 na 100 000 osob ve věku > 65 let (20). Tato zjištění jsou porovnatelná s hodnotami 366–832 a 706–1414, zjištěnými ve čtyřech zemích z naší studie. Froes a spol. uvádějí v Portugalsku hodnoty 196, 592, 1 694, a 4 430 na 100 000 u osob ve věkových kategoriích 55–64, 65–74, 75–84 a ≥ 85 let (21). V Německu byla incidence hospitalizace stanovena přibližně na 286 na 100 000 obyvatel,

s prudce rostoucím trendem v závislosti na věku. Mortalita hospitalizovaných pacientů byla přibližně 14% a u pacientů starších 80 let překročila 20% (15). V obou těchto případech byly hodnoty obecně vyšší než námi uvedené v ČR, SR a PL, ale zároveň nižší než v HU. Narůstající incidence v závislosti na zvyšujícím se věku se ve studiích nelišila.

Existuje několik studií porovnávajících incidenci pneumonie u hospitalizovaných a ambulantních pacientů. V USA uvádějí Jackson a spol. (2004) na 1 000 pacientů na rok incidenci 11,5 u hospitalizovaných a 16,8 u ambulantních pacientů ve věkové skupině ≥ 65 let, při míře hospitalizace 40,7%. Pravděpodobnost hospitalizace stoupala z 26,7% u pacientů ve věkové skupině 65–69 let na 60,1% u pacientů ve věku ≥ 90 let. V naší analýze byl podíl pacientů hospitalizovaných pro KP v zemích střední a východní Evropy s výjimkou Maďarska vyšší, nicméně stoupající trend pravděpodobnosti hospitalizace v souvislosti se zvyšujícím se věkem byl podobný.

Mortalita pozorovaná u hospitalizovaných pacientů v zemích střední a východní Evropy byla přibližně dvakrát vyšší než v zemích západní Evropy (16, 22–25). Konkrétní míra hospitalizace pro KP různé etiologie byla u pacientů ve věku ≥ 65 let 25% v ČR, 25% v SR, 21% v PL a 21% v HU (**obrázek 2**). Pro porovnání, v Německu byla mortalita pro stejnou skupinu

Tabulka 2 Přímé náklady počítané na jeden případ hospitalizovaného a ambulantního pacienta s diagnózou komunitní pneumonie (různé etiologie). Rozděleno dle zemí a věkových skupin

	Přímé náklady na komunitní pneumonie u starších pacientů							
	50–64 let				≥ 65 let			
	ČR	SR	PL	HU	ČR	SR	PL	HU
Hospitalizovaná KP	636,04 €	1 044,70 €	431,54 €	597,41 €	706,46 €	975,18 €	431,54 €	597,04 €
Ambulantně léčená KP	71,04 €	63,70 €	42,58 €	4,44 €	68,15 €	60,77 €	42,58 €	4,95 €

pacientů ve věku ≥ 65 let 10,3 % (22), ve Španělsku 11,6 % (23) v Itálii 13,8 % (24) a v Irsku 11,5 % (25). Finská studie uvádí mortalitu 11 % u pacientů ve věku ≥ 60 let (16).

V zemích, ve kterých neexistuje povinné hlášení všech případů KP, je všeobecně náročné stanovit incidenci ambulantních pacientů s diagnózou KP, aniž by byla provedena důkladná prospektivní studie s přísně vymezenou definicí nemoci. V tomto článku jsme se pokusili stanovit podíl případů v ambulanci péči v rámci celkového dopadu nemoci. Vzhledem k tomu, že případy ambulantní pneumonie nejsou v národních databázích běžně hlášeny a sbírány a frekvence těchto případů je často neznámá, byla hlavní limitací naší práce heterogenita zdrojů použitých v jednotlivých zemích. Z tohoto důvodu bylo procento případů ambulantních KP z celkového počtu pacientů s KP vyčísleno s použitím retrospektivní analýzy lékařských záznamů pacientů. Na základě známých počtů hospitalizovaných pacientů s KP mohla být vyčíslena celková incidence u pacientů ≥ 50 let v ČR, SR a PL stejně tak jako incidence v jednotlivých věkových kategoriích v každé z uvedených zemí. Co se týče Maďarska, jediným zdrojem dat v této zemi byla Národní zdravotní pojišťovna. Zatímco většina případů KP u pacientů ve věku 50–64 let spadala do skupiny ambulantních pacientů, podíl hospitalizací pro KP vzrůstal v závislosti na věku. Z výsledků je patrné, že počet ambulantních pacientů s KP se v jednotlivých zemích liší. Mezi příčiny těchto rozdílů mohou patřit například kódování diagnóz, nekompletní hlášení případů, rozdíly v definici nemoci, technické limitace diagnostiky a další. Rozdíly v hlášení a zdrojích dat mohou stát za mnohem vyšší mírou incidence a mortality v Maďarsku, kde byla stanovená incidence 10krát vyšší než v ostatních zemích zařazených do analýzy.

Náklady spojené s hospitalizací představují více než 90 % přímých nákladů na léčbu ve všech čtyřech zemích. Na pacienty ve věku ≥ 65 let, kteří tvoří 41 % celkové populace, připadá 73 % nákladů. Náklady na jeden případ zůstávají u hospitalizovaných i ambulantních pacientů s diagnózou KP poměrně stabilní ve všech věkových skupinách. Nicméně bylo zjištěno, že celkové náklady se u hospitalizovaných pacientů zvyšují

s věkem jako funkce rostoucí incidence a velikosti populace, s maximem dosažených nákladů ve věkové skupině 75–84 let. Naopak celkové náklady na léčbu ambulantních pacientů s věkem klesají, protože incidence byla celkově stabilní a populace byla větší v mladších věkových skupinách.

V této studii jsme byli omezeni identifikací pneumonie na základě registru ICD-10, který zahrnuje obecné kódy jako nepotvrzené případy pneumonií, nosokomiální pneumonie, readmise nebo i hospitalizace z jiných příčin (26–30). Při porovnání ICD kódování hospitalizací pro pneumonii různé etiologie a klinických záznamů za účelem identifikace radiograficky potvrzené komunitní pneumonie u dospělých odpovídalo 54–71 % případů stanoveným kritériím. Kódovací praxe se může v jednotlivých zemích i regionech zásadně lišit a pro země CEE nejsou dostupná stejná data. Převoditelnost těchto dat proto zůstává nejistá. I přes takový přístup poskytuje naše studie užitečné a konzistentní měřítko pro hodnocení trendu nemoci v celé populaci v průběhu času.

Starší dospělí tvoří v zemích střední Evropy podstatnou část populace a jejich podíl neustále narůstá při současném poklesu porodnosti a prodlužování délky života. Obyvatelé ve věku 50 let a starší reprezentují 35 % z celkové populace ve studovaném regionu, přičemž rozdíly v jednotlivých zemích jsou pouze nepatrné: 37 % (ČR), 33 % (SR), 35 % (PL) a 37 % (HU). Mezi dospělými ve věku ≥ 50 let tvoří starší populace ve věku ≥ 65 let 41 % v celém studovaném regionu. V jednotlivých zemích je tento podíl 44 % (ČR), 39 % (SR), 39 % (PL) a 44 % (HU). Komorbidita, které jsou ve skupině starších dospělých častější, přispívají jak ke zvýšenému riziku vzniku nemoci, tak i k horším výsledkům. S předpokládaným nárůstem početnosti starší populace (16) lze také předpokládat zvýšený dopad pneumonie na zdravotní systém. Je naprosto nezbytné, aby léčebné i preventivní intervence byly směřovány přímo ke konkrétním patologickým agens způsobujícím KP, stejně jako k antibiotické rezistenci.

Všechny čtyři národní studie byly sponzorovány společností Pfizer

Literatura

- 1 WHO. The top 10 causes of death [on-line]. 2011; Available from: url: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
- 2 Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – summary. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 6):1–24.
- 3 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27–72.
- 4 BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56(Suppl 4):IV1–64.
- 5 Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, et al. [S3-guideline on ambulant acquired pneumonia and deep airway infections]. [Article in German] *Pneumologie* (Stuttgart, Germany) 2005;59(9):612–64.
- 6 Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138–80.
- 7 Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns

- of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:766–72.
- 8 Kaplan V, Angus DC. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit Care Clin* 2003;19:729–48.
- 9 Sligl WI, Majumdar SR. How important is age in defining the prognosis of patients with community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:142–7.
- 10 Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003;163:317–23.
- 11 Auble TE, Yealy DM, Fine MJ. Assessing prognosis and selecting an initial site of care for adults with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:741–59, x.
- 12 Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004;39:1642–50.
- 13 Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71–9.
- 14 Koivula I, Stén M, Mäkelä PH. Prognosis after community-acquired pneumonia in the elderly: a population-based 12-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1999;159:1550–5.
- 15 Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009;64:1062–9.
- 16 Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137:977–88.
- 17 Pneumonia. In: European lung white book. 2nd ed. Sheffield: European Respiratory Society/European Lung Foundation, 2003:55–65.
- 18 Jahnz-Różyk K. [Health economic impact of viral respiratory infections and pneumonia diseases on the elderly population in Poland]. [Article in Polish]. *Pol Merkur Lekarski* 2010;29(169):37–40.
- 19 "Hospitalization" – Nationwide hospitalization prevalence study ("Hospitalizacja" – Ogólnopolskie badanie chorobowości szpitalnej ogólnej). National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene.
- 20 Gil-Prieto R, García-García L, Alvaro-Meca A, et al. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003–2007). *Vaccine* 2011;29:412–16.
- 21 Froes F, Diniz A, Mesquita M, et al. Hospital admissions of adults with community-acquired pneumonia in Portugal between 2000 and 2009. *Eur Respir J* 2012 Aug 30. [Epub ahead of print]
- 22 Kothe H, Bauer T, Marre R, et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J* 2008;32:139–46.
- 23 Monge V, San-Martín VM, González A. The burden of community-acquired pneumonia in Spain. *Eur J Public Health* 2001;11:362–4.
- 24 Giorgi Rossi P, Agabiti N, Faustini A, et al. The burden of hospitalised pneumonia in Lazio, Italy, 1997–1999. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:528–36.
- 25 Foley SC, Kelly EM, O'Neill SJ. Audit of the management of patients admitted with community acquired pneumonia. *Irish Med J* 2006;99:138–40.
- 26 Yu O, Nelson JC, Bounds L, et al. Classification algorithms to improve the accuracy of identifying patients hospitalized with community-acquired pneumonia using administrative data. *Epidemiol Infect* 2011;139:1296–306.
- 27 Nelson JC, Jackson M, Yu O, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine* 2008;26:4947–54.
- 28 Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747–55.
- 29 Guevara RE, Butler JC, Marston BJ, et al. Accuracy of ICD-9-CM codes in detecting community-acquired pneumococcal pneumonia for incidence and vaccine efficacy studies. *Am J Epidemiol* 1999;149:282–9.
- 30 Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, et al. ICD-10 codes are a valid tool for identification of pneumonia in hospitalized patients aged > or = 65 years. *Epidemiol Infect* 2008;136:232–40.

Nákladová efektivita natalizumabu ve srovnání s fingolimodem v léčbě atakovité formy roztroušené sklerózy v podmínkách České republiky

Milan Vocolka, Tomáš Doležal

Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment (iHETA)

Souhrn

Vocolka M, Doležal T. Nákladová efektivita natalizumabu ve srovnání s fingolimodem v léčbě atakovité formy roztroušené sklerózy v podmínkách České republiky. *Farmakoekonomika* 2012;6:29–33

Za účelem popsání celkových nákladů a přínosů léčiv užívaných v léčbě 2. linie atakovité formy roztroušené sklerózy v podmínkách České republiky byla provedena analýza nákladové efektivity natalizumabu ve srovnání s fingolimodem. Modelovaným přínosem byl zabráněný relaps onemocnění ve dvouletém časovém horizontu.

Byl použit Markovův zdravotně ekonomický model, který byl plně adaptován tak, aby odrážel současnou klinickou praxi v České republice. Základní charakteristika populace pacientů byla nastavena dle českého registru TOP (Tysabri Observational Project), kde průměrný počet relapsů za jeden rok (ARR – annualized relapse rate) před zahájením léčby byl 2,08. Účinnost obou léčiv byla převzata z příslušných studií (AFFIRM, FREEDOMS), v nichž relativní pokles relapsů činil 68,1 % (natalizumab) a 54,0 % (fingolimod). Byly kalkulovány veškeré náklady – pořizovací náklady na farmakoterapii (dvouletý horizont): 1 047 975 Kč (natalizumab), 1 019 827 Kč (fingolimod); náklady na léčbu nežádoucích účinků, monitoraci, podávání léčiv (pouze natalizumab) a relapsy; náklady na relaps mírné, střední a vysoké intenzity: 4 468 Kč, 21 602 Kč a 36 762 Kč. Robustnost výsledku byla ověřena pomocí pravděpodobnostní analýzy senzitivity (PSA), kde jako deviate hodnot vstupů základního scénáře byly použity střední chyby průměru (SE), resp. 20 % (v případě, že SE nebyly k dispozici).

Výsledky základního scénáře ukazují, že ve dvouletém časovém horizontu je při léčbě natalizumabem zabráněno 2,83 relapsům při celkových nákladech 1 119 434 Kč, zatímco při léčbě fingolimodem je zabráněno 2,25 relapsům při celkových nákladech 1 099 601 Kč. Natalizumab je tedy o málo nákladnější intervencí (o 19 833 Kč), zároveň však intervencí účinnější, neboť ve dvouletém časovém horizontu zabraňuje o 0,59 relapsů více v porovnání s fingolimodem. Inkrementální náklady na 1 relaps, jemuž bylo zabráněno, tak činí 33 813 Kč. Analýza PSA pak prokázala, že v rámci modelací je natalizumab s pravděpodobností 98 % efektivnější intervencí, a s pravděpodobností 44 % je dokonce dominantní intervencí (generuje nižší náklady a zároveň je účinnější) ve srovnání s fingolimodem.

Klíčová slova

analýza nákladové efektivity, roztroušená skleróza, atakovitá forma, natalizumab, fingolimod

Summary

Vocolka M, Doležal T. Cost-effectiveness analysis of natalizumab compared to fingolimod in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech Republic. *Farmakoekonomika* 2012;6:29–33

To describe cumulative costs and outcomes of medicines for second line treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in the Czech Republic, we performed cost-effectiveness analysis of natalizumab compared to fingolimod. We used relapse avoided as a modeled outcome within 2 year time-horizon.

We used Markov cohort health-economic model, which was fully adapted to reflect current clinical practice in the Czech Republic. Base-line population characteristics were set according to Czech register TOP (Tysabri Observational Project), where the mean relapses rate (annualized relapse rate, ARR) 1 year before treatment onset was 2.08. The effectiveness of both modeled medicines was derived from particular RCT (AFFIRM, FREEDOMS), where the relapses relative reduction was 68.1% (natalizumab) and 54.0% (fingolimod). We calculated all relevant costs, in particular: drug acquisition costs of natalizumab 1 047 975 CZK and acquisition costs of fingolimod 1 019 827 CZK (within 2 year horizon), costs of adverse events, monitoring, administration cost (natalizumab only) and relapses. In particular, the costs of mild, moderate and severe intensity relapse was 4 468 CZK, 21 602 CZK and 36 762 CZK, respectively. Robustness of modeled results was

proved by Probabilistic sensitivity analysis (PSA). We used standard errors (SE) as a deviation from base-case inputs or 20% from base-case inputs (in case, SE was lacking).

The results within the base-case scenario (2 year horizon) indicated 2.83 relapses avoided and total costs of 1 119 434 CZK for natalizumab intervention, whereas 2.25 relapses avoided and total costs of 1 099 601 CZK for fingolimod intervention. Hence, natalizumab is slightly more expensive (by 19 833 CZK) and simultaneously more effective intervention (0.59 more avoided relapses) compared to fingolimod within 2 year time horizon. The generated ICER reveals 33 813 CZK/relapse avoided. PSA pointed on 98% probability of natalizumab being more effective, and on 44% probability of being dominant intervention (more effective and simultaneously less expensive) compared to fingolimod.

Key words

cost-effectiveness analysis, multiple sclerosis, relapsing-remitting, natalizumab, fingolimod

Úvod

Roztroušená skleróza jako chronické progresivní onemocnění má v České republice dle nedávných údajů prevalenci 170/100 000 obyvatel a roční incidenci 11,7/100 000 obyvatel. Základním terapeutickým přístupem je použití imunomodulačních léčiv (interferony, glatiramer acetát) s co nejkratším časovým odstupem od stanovení diagnózy. Farmakoeconomické studie jednoznačně ukazují, že léčba je nejméně nákladná v počátečních stádiích po stanovení diagnózy, a v případě, že se nepodaří dostat progresi pod kontrolu, náklady mnohonásobně vzrůstají. Nedávno publikovaná studie z České republiky zjistila, že u pacientů s hodnotou EDSS (Expanded Disability Status Scale) do 3,5 byly náklady v průměru 9 900 € ročně, u pacientů s EDSS nad 7 vzrostly v průměru na 22 900 € ročně (1).

Fingolimod (léčivý přípravek Gilenya) je nový imunomodulační lék k terapii roztroušené sklerózy. Podle platného souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC) je určen pacientům, u kterých nebyla úspěšná terapie léky 1. linie (interferony a glatiramer acetátem). Jedná se tedy o 2. linii, neboli tzv.

eskalační léčbu, ve které je indikován rovněž natalizumab (léčivý přípravek Tysabri). Natalizumab a fingolimod jsou léky 2. linie a jejich vzájemné srovnání s ohledem na přínosy a náklady léčby je smysluplné.

Přestože není k dispozici přímá srovnávací studie, je možné provést nepřímé srovnání na základě velmi podobně koncipovaných klinických studií III. fáze pro fingolimod (FREEDOMS) (2) a natalizumab (AFFIRM) (3). Jednalo se o dvouleté klinické studie kontrolované placebem se stejnými cílovými parametry, v nichž byl primárním sledovaným parametrem počet relapsů (porovnání obou studií uvádí **tabulka 1**). Farmakoeconomický model integroval data z klinických studií s daty o čerpání zdravotní péče a nákladech a vyjádřil výsledek jako náklady na zabráněný relaps. Výsledky z tohoto modelu již byly publikovány pro podmínky USA (4).

Metodika

Analýza nákladové efektivity byla provedena pomocí Markovova kohortového modelu na základě reálného počtu relapsů v populaci pacientů s roztroušenou sklerózou ve 2. linii léčby

Tabulka 1 Porovnání charakteristik pacientů a souhrn výsledků jednotlivých studií

Studie	AFFIRM (3)	FREEDOMS (2)	TOP-CZ (5)
Počet pacientů	942	1 272	349
Počet pacientů léčených studovaným přípravkem (%) z celkového počtu pacientů	627 (66,6%) užívajících natalizumab	429 užívajících 1,25 mg fingolimodu, 425 užívajících 0,5 mg fingolimodu (67,1 % celkem)	349 (100,0%)
Pohlaví (ženy)	660 (70,1 %)	591 (69,2%)	257 (73,6%)
Věk (průměr)	36,00	36,60–37,40	33,80
EDSS (průměr)	2,30	2,30–2,40	3,90
Počet relapsů v uplynulém roce	1,52	1,50	2,08
Počet relapsů 1 rok po zahájení studie	0,27	–	0,41
Počet relapsů 2 roky po zahájení studie	0,23	0,16–0,18	–
Anualizovaný počet relapsů (ARR) za poslední 2 roky	–	2,10	3,60

Poznámka: Jelikož byla ve studii FREEDOMS dvě ramena s aktivní léčbou (dávky fingolimodu 0,5 mg a 1,25 mg), uvádíme rozmezí hodnot u parametrů, u kterých nebyly publikovány sumarizované hodnoty.

v České republice (registr TOP [5]), na které bylo aplikováno reálně zjištěné relativní snížení počtu relapsů ve studiích AFFIRM a FREEDOMS. Analýza byla provedena z perspektivy plátce zdravotní péče. Časový horizont odpovídal délce sledování v klinických studiích AFFIRM a FREEDOMS, tedy dva roky od zahájení léčby. Jako primární měřítko účinnosti byl zvolen počet relapsů, protože se jedná o klinicky zásadní parametr, který ovlivňuje i dlouhodobou progresi u pacientů s atakovitou formou roztroušené sklerózy.

Veškeré vstupy byly adaptovány na podmínky České republiky – náklady na léky (natalizumab 300 mg intravenózně každé 4 týdny; fingolimod 0,5 mg perorálně jednou denně), náklady na aplikaci, monitorování a na léčbu relapsů. Základem pro výpočet těchto nákladů byl panel expertů. Ten byl složen ze tří odborníků – neurologů ze tří MS center, kteří byli osloveni našim institutem (iHETA) v říjnu 2011. Každý z účastníků obdržel dotazník, jehož první část se týkala monitorování pacientů s RS léčených natalizumabem nebo fingolimodem. Ve druhé části dotazníku pak byli dotazováni na čerpání zdravotní péče podle intenzity relapsů. Tato část byla strukturována tak, aby byl zajištěn dostatek údajů pro následnou kalkulaci nákladů spojených s jednotlivými intenzitami relapsů. Lékaři zodpovídali otázky ohledně počtu ambulantních návštěv a hospitalizací (včetně JIP), užívání konkomitantní medikace (perorální a intravenózní kortikosteroidy), dále monitorování, vyšetření a fyzioterapie. Na závěr byli požádáni o uvedení dalších údajů, aby bylo zajištěno pokrytí veškeré poskytované péče. Z těchto údajů byly následně vyčísleny průměrné hodnoty.

Náklady na medikaci byly ohodnoceny podle aktuálního Seznamu cen a úhrad LP/PZLÚ (říjen 2011), vydávaného Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Všechny výkony byly ohodnoceny podle platné legislativy (vyhlášky Ministerstva zdravotnictví č. 134/1998 Sb. a č. 396/2010 Sb.)

Model zohledňoval rovněž doporučení pro monitorování účinnosti a bezpečnosti obou léčiv, která jsou rozdílná a promítají se do nákladové stránky kalkulace. Nejvýznamnějšími položkami jsou vyšetření magnetickou rezonancí (3x za 2 roky pro natalizumab a 2x za 2 roky pro fingolimod), náklady na kardiologický a pneumologický screening při léčbě fingolimodem a šestihodinové monitorování při zahájení léčby fingolimodem. Jednotkové náklady použité v modelu jsou vyčísleny v **tabulce 2**.

Jak již bylo uvedeno, jako se základním měřítkem účinnosti pracuje model s poklesem počtu relapsů za období dvou let léčby natalizumabem, resp. fingolimodem. Pro účely nepřímého porovnání byly v parametru ročního počtu relapsů před zahájením léčby použity reálné údaje pacientů v České republice z registru TOP (TOP-CZ, Tysabri Observational Project). Do tohoto registru jsou průběžně zařazováni všichni pacienti vstupující do terapie natalizumabem. Jedná se o pacienty, kteří splňují indikační omezení pro léčbu natalizumabem, a zaznamenali tak na léčbě interferony/glatiramer acetátem dva a více relapsů za rok nebo tři relapsy za dva roky.

Tabulka 2 Vstupní jednotkové náklady

Parametr	Hodnota	Zdroj
Dvouleté náklady na fingolimod	1 019 827 Kč	SÚKL (říjen 2011)
Dvouleté náklady na natalizumab	1 047 975 Kč	SÚKL (říjen 2011)
Dvouleté náklady na aplikaci natalizumabu	5 743 Kč	Panel expertů a Seznam výkonů
Náklady na relaps o nízké intenzitě	4 468 Kč	Panel expertů a Seznam výkonů
Náklady na relaps o střední intenzitě	21 602 Kč	Panel expertů a Seznam výkonů
Náklady na relaps o vysoké intenzitě	36 762 Kč	Panel expertů a Seznam výkonů
Náklady na magnetickou rezonanci	9 456 Kč	Panel expertů a Seznam výkonů
Náklady na šestihodinové monitorování pacienta	4 024 Kč	Panel expertů a Seznam výkonů

Analýza 349 pacientů v tomto registru ukázala, že průměrný počet relapsů před zahájením léčby byl 2,08 (5). Hodnota relativního poklesu počtu relapsů byla použita ze studií AFFIRM a FREEDOMS a aplikována na očekávaný anualizovaný počet relapsů (ARR – annualized relapse rate) u pacientů, kteří jsou léčeni ve 2. linii. V případě natalizumabu se jednalo o 68,1% pokles (3) a v případě fingolimodu o 54% pokles (2). Porovnání studií AFFIRM a FREEDOMS s českým registrem TOP je uvedeno v **tabulce 1**. Pacienti v českém registru byli mladší a měli závažnější průběh onemocnění, což vedlo k vyššímu počtu relapsů a skóre EDSS ve srovnání s populacemi obou studií.

Výsledky

Výsledky analýzy nákladové efektivity s ohledem na nákladové položky jsou uvedeny v **tabulce 3**. Celkové sumarizované výsledky jsou uvedeny v **tabulce 4**, jedná se o počet relapsů,

Tabulka 3 Náklady v jednotlivých ramenech ve dvouletém časovém horizontu

	Natalizumab	Fingolimod
Náklady na léky	1 047 975 Kč	1 019 827 Kč
Náklady na aplikaci	5 743 Kč	–
Náklady na monitorování	42 139 Kč	45 776 Kč
Náklady na léčbu relapsů	23 577 Kč	33 998 Kč

Tabulka 4 Výsledky analýzy nákladové efektivity ve dvouletém časovém horizontu

	Dvouleté celkové náklady	Počet zabráněných relapsů za 2 roky*	Náklady na zabráněný relaps
Natalizumab	1 119 434 Kč	2,83	395 146 Kč
Fingolimod	1 099 601 Kč	2,25	489 495 Kč
Rozdíl	+19 833 Kč	0,59	

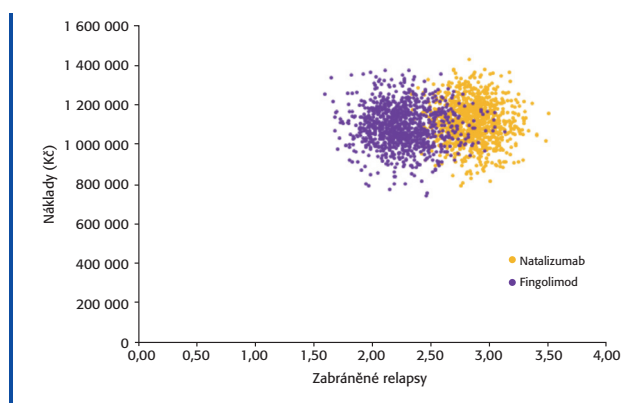
*Poznámka: Počet relapsů byl zaokrouhlen na 2 desetinná místa.

kterým bylo zabráněno v časovém horizontu dvou let při výchozí hodnotě ARR 2,08 před zahájením léčby a celkové náklady. Tato populace pacientů s vysokou aktivitou onemocnění odpovídá populaci, která je v České republice léčena ve 2. linii imunomodulační léčby, jak bylo zjištěno v registru pacientů TOP-CZ.

Celkové náklady na léčbu natalizumabem jsou mírně vyšší (o 19 833 Kč), ale ve srovnání s fingolimodem je zabráněno o 0,59 relapsu více. Pokud bychom kalkulovali náklady na jeden relaps, kterému bylo zabráněno, pomocí přírůstkové analýzy nákladů a přínosů, byly by tyto náklady při použití natalizumabu 33 813 Kč na jeden další zabráněný relaps.

Analýza senzitivity

Pro ověření robustnosti daného modelu byla provedena pravděpodobnostní analýza senzitivity (PSA – probabilistic sensitivity analysis). Vedle průměrných hodnot sloužily jako vstupy střední chyby průměru (SE). Kde nebyly známy SE, použil se interval hodnot $\pm 20\%$. V provedené analýze senzitivity byly celkové náklady ve skupině pacientů léčených natalizumabem nižší ve 45 % simulací a natalizumab byl účinnější v 98 % případů. Natalizumab byl pak ve 44 % dominantní (terapie natalizumabem byla méně nákladná a zároveň účinnější), fingolimod byl dominantní pouze v 1 %. Analýza senzitivity tak potvrzuje výsledek z provedené deterministické analýzy uvedené výše. Výsledky modelací analýzy senzitivity jsou znázorněny na **obrázku 1**.

Obrázek 1 Výsledek analýzy senzitivity (CEP – cost-effectiveness plane)

Diskuse

Natalizumab je ve srovnání s fingolimodem v časovém horizontu dvou let přibližně srovnatelně nákladným a zároveň účinnějším způsobem léčby, neboť je schopen zabránit většímu počtu relapsů než fingolimod. Náklady na jeden zabráněný relaps jsou o 94 349 Kč nižší při použití natalizumabu v porovnání s fingolimodem. Fingolimod tak nelze při této výši úhrady považovat za nákladově efektivní. V rámci analýzy senzitivity byly měněny náklady na dvouletou léčbu fingolimodem (pouze pořizovací náklady = úhrada) tak, aby byly náklady na zabráněný relaps shodné jako u natalizumabu. Výsledkem pak byly pořizovací náklady na fingolimod ve výši 810 000 Kč za dva roky, což teoreticky odpovídá úhradě nižší o více než 20 % ve srovnání s modelovanou výší úhrady pro fingolimod.

Prezentovaná farmakoeconomická analýza má několik nedostatků. Prvním z nich je kratší časový horizont, který byl omezen na dobu trvání klinických studií AFFIRM a FREEDOMS. Roztroušená skleróza je ale celoživotní onemocnění s postupně progredujícím charakterem a náklady s ní spojené rostou právě s progresí nemoci. Na druhou stranu byly použity výsledky reálně zjištěné v rámci randomizované klinické studie, a nevznikla tak nejistota při extrapolaci těchto výsledků na celoživotní časový horizont. Jako primární parametr účinnosti bylo použito zabránění relapsům. Jedná se o zcela zásadní klinický parametr, který je používán jako primární v klinických studiích. Progresi onemocnění ale lépe vyjadřuje míra disability, nejčastěji měřená na škále EDSS, která také lépe koreluje s náklady na onemocnění. Účinnost natalizumabu a fingolimodu byla použita z klinických studií (snížení ARR o 68 % při použití natalizumabu a o 54 % při použití fingolimodu), ve kterých se studované populace lišily od té, která je těmito přípravky léčena v reálné klinické praxi. Prezentovaná analýza také nezohledňuje kvalitu života, jež je v průběhu onemocnění významně postižena a s postupující invaliditou se zhoršuje. Vhodným parametrem by tak pro popis celkových dopadů onemocnění a přínosů nové terapie byl parametr QALY (quality-adjusted life-year).

Adaptace tohoto modelu byla podpořena společností Biogen Idec Czech Republic, s. r. o.

Literatura

- 1 Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, et al. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: The COMS Study. *Mult Scler* 2012;18:662–8.
- 2 Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387–401.
- 3 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–910.
- 4 O'Day K, Meyer K, Miller RM, et al. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ* 2011;14:617–27.
- 5 Havrdová E. Výsledky léčby natalizumabem v reálné klinické praxi v České republice – neintervenční klinická studie TOP-CZ. *Farmakoekonomika* 2011;5:26–8.

Analýza nákladové efektivity dexmedetomidinu v porovnání se standardem sedace pacientů se sepsí na jednotkách intenzivní péče

Jiří Klimeš^{1,2}, Milan Vocolka^{1,3}, Tomáš Doležal¹

¹ Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment (iHETA);

² Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové; ³ 3. LF UK, Praha

Souhrn

Klimeš J, Vocolka M, Doležal T. Analýza nákladové efektivity dexmedetomidinu v porovnání se standardem sedace pacientů se sepsí na jednotkách intenzivní péče. *Farmakoekonomika* 2012;6:34–40

Dexmedetomidin (DEX) prokázal ve studiích stejnou účinnost při sedaci pacientů na jednotkách intenzivní péče (JIP) jako benzodiazepiny (BZ) a propofol. Zároveň je použití DEX provázeno nižším výskytem komplikací jako delirium a kóma, které jsou zodpovědné za vyšší mortalitu. Nejvyšší účinek, nižší výskyt případů kómatu, deliria a následně i snížená mortalita byly v rámci 28denního sledování pozorovány u pacientů se sepsí hospitalizovaných na JIP. Mortalita pacientů se sepsí při léčbě DEX byla na konci 28denního sledování 16 %, zatímco při podávání BZ 41 %.

Byly vytvořeny zdravotně ekonomické Markovovy kohortové modely k hodnocení celkových nákladů a přínosů (zachráněný život a roky života [LYG]) v horizontu jednoho měsíce a jednoho roku intervence za použití DEX ve srovnání s BZ u pacientů se sepsí hospitalizovaných na JIP. Náklady byly odvozeny za pomoci panelu expertů a podle platných číselníků. Pravděpodobnost přechodů mezi jednotlivými zdravotními stavy (pacient je živý, nebo zemře) byla odvozena z příslušné publikace a registrů pacientů se sepsí. Výsledky (inkrementální náklady na rok života) byly následně podrobeny probablistické analýze senzitivity (PSA), kde náklady jsou měněny v intervalu $\pm 20\%$ od vstupní hodnoty základního scénáře a pravděpodobnosti následně v CI 95%.

V rámci jednoměsíčních modelací byl generován ICER ve výši 1 026 Kč za jeden zachráněný život, v rámci jednorokových modelací byl generován ICER ve výši 333 000 Kč/LYG (deterministický model). PSA prokázala, že s pravděpodobností 12 % je intervence DEX dominantní (pravý spodní kvadrant) a s pravděpodobností 82 % je intervence DEX v pravém horním kvadrantu pod zvolenou hranicí 3 HDP na obyvatele v ČR. S pravděpodobností 94 % je tedy DEX v porovnání se současným standardem léčby (BZ) u pacientů se sepsí nákladově efektivní (pod hranicí 3 HDP na obyvatele v ČR).

Klíčová slova

sepsa, dexmedetomidin, analýza nákladové efektivity

Summary

Klimeš J, Vocolka M, Doležal T. Cost-effectiveness analysis of dexmedetomidin compared to standard of sedation care in septic patients on intensive care units. *Farmakoekonomika* 2012;6:34–40

Dexmedetomidin (DEX) proved to be same effective compared to benzodiazepines (BZ) and propofol in terms of sedation of intensive care units (ICU) patients. Simultaneously, DEX is attributed to lower incidence of fatal complications like delirium and coma. The highest benefit (lower incidence of delirium and coma and lower mortality rate) of DEX was observed within 28day horizon among patients with sepsis on ICU. Mortality of septic patients on DEX was 16% contrary to BZ 41% at 28th day of observation.

We developed two health-economic cost-effectiveness models with outcomes like life-saved and life-years-gained (LYG) within horizon of 1 month and 1 year, modelling DEX intervention compared to BZ intervention used for septic patients on ICU. Costs were derived by expert panel and the latest lists. Transition probabilities among particular health states (Alive, Dead) were derived from particular article and published septic registers data. We performed Probabilistic sensitivity analysis (PSA) (ICER; cost per LYG); all costs were changed within interval of $\pm 20\%$ of base-case inputs and probabilities within their 95% CI.

Within 1month time horizon it was generated ICER of 1 026 CZK per life-saved, within the 1year horizon it was generated ICER of 333 thousand CZK/ LYG (deterministic model). PSA showed that DEX is dominant intervention with 12% probability (Quadrant IV) and with 82% probability DEX occurred in quadrant II below threshold of 3 GDP/ capita in the Czech Republic. In conclusion, DEX is cost-effective intervention compared to current standard of care (BZ) for patient with sepsis on ICU with probability of 94% (being under threshold 3 GDP/ capita in Czech).

Key words

sepsis, dexmedetomidin, cost-effectiveness analysis

Úvod

Současný standard sedace pacientů na umělé plicní ventilaci (MV) hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče (JIP) představují agonisté GABA receptorů (v Evropě midazolam nebo propofol, v USA tertrazepam nebo propofol). Tento způsob sedace pacientů na JIP při MV ovšem vede k depresi dechu a ke kumulaci těchto léčiv, a tím i ke zbytečnému prodloužení MV a zároveň tak k prodloužení pobytu na samotné JIP (1,2). Obecně platí, že náklady na JIP (dle skóre TISS – Therapeutic Intervention Scoring System) bývají přibližně o 35 % vyšší, pokud se jedná o JIP s MV (3–5), kdy v rámci skórovacího systému TISS 28 je za MV počítáno celkem 9 bodů (6).

Současně je používán standard sedace pacientů na JIP s MV (benzodiazepiny/propofol) provázen výskytem deliria nebo kómatu. Ty jsou pak spojeny s delším pobytem pacientů na JIP s MV (nebo JIP obecně), a zároveň s vyšší morbiditou a mortalitou. Tato závislost (výskyt akutní mozkové dysfunkce; delirium/kóma) je poměrně dobře popsána (1,7) Existuje více studií, které uvádějí agonisty GABA jako rizikové faktory vzniku deliria/kómatu (8–11).

V rámci studie MENDS (12) byla samostatně zkoumána podskupina pacientů přijatých na JIP, u kterých byla nezbytná MV a zároveň měli sepsi (13). K sedaci byl u nich použit buď benzodiazepin (lorazepam – maximální dávka 10 mg/h), nebo dexmedetomidin (DEX – maximální dávka 1,5 µg/kg/h), a to po dobu maximálně 5 dnů.

Primárním cílem studie bylo sledování dnů bez výskytu deliria/kómatu (dny, kdy pacient žije a nevykazuje známky deliria/kómatu v prvních 12 dnech). Sekundárně byly sledovány počet dnů, v nichž byla podána sedace a neobjevily se známky deliria, samotný výskyt/prevalence deliria, dny bez známek kómatu, počet dnů na JIP s MV a na JIP celkově a mortalita do 28. dne sledování.

Pacienti se sepsí léčení DEX měli o 70 % menší pravděpodobnost, že se u nich vyskytne delirium (OR: 0,3; 95% CI: 0,1–0,7), než pacienti léčení lorazepamem. Celková doba pobytu na JIP u pacientů se sepsí ovšem byla téměř shodná jak pro DEX (13,4 dne), tak pro lorazepam (12,2 dne). Tato v podstatě identická doba pobytu na JIP (i přes vyšší lepší výsledky [outcomes] v jiných parametrech pro DEX) je dána především vyšším přežíváním pacientů léčených DEX v porovnání s lorazepamem. Mortalita ve 28. dnu totiž pro DEX byla 16 %, zatímco pro lorazepam 41 % (HR: 0,3; 95% CI: 0,1–0,9; p = 0,03).

Metodika

Za účelem modelování celkových nákladů a přínosů u pacientů ve stavu sepse hospitalizovaných na JIP byly vytvořeny dva kohortové Markovovy zdravotně ekonomické modely, které projektují celkové náklady na intervenci sedace na bázi DEX v porovnání s intervencí sedace na bázi benzodiazepinů, a to v horizontu 28 dnů s ohledem na parametr zachráněný život, respektive v horizontu jednoho roku s ohledem na parametr získaný rok života (LYG – life-year gained).

Pacienti se v modelu pohybují mezi jednotlivými zdravotními stavy, přičemž pravděpodobnost jejich přechodu (respektive úmrtí) je dána daty z příslušných klinických studií či registrů (13,14).

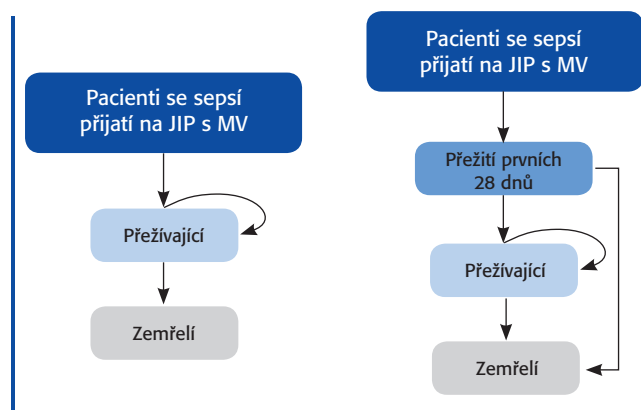
Strukturu modelů a jejich jednotlivé zdravotní stavy znázorňuje **obrázek 1**. Každému zdravotnímu stavu jsou přiřazeny náklady a přínosy. Modely byly vyvinuty v programu TreeAge Pro 2012, jejich obecné nastavení uvádí **tabulka 1**.

Konkrétně – do modelů vstupují pacienti v okamžiku sepse, a v průběhu modelovaného časového horizontu buď mohou zůstat naživu (*live*), nebo mohou zemřít (*dead*). Analýzy jsou provedeny z pohledu plátce (zdravotní pojišťovny ČR).

Tabulka 1 Design farmakoekonomické analýzy

Cílová populace	Pacienti se sepsí na JIP na umělé plicní ventilaci (MV)
Intervence	Dexmedetomidin v dávce 0,2–1,4 µg/kg/h (průměrně 0,8 µg/kg/h) podáván po dobu max. 120 hodin
Perspektiva	Plátce zdravotní péče (pojišťovny ČR)
Typ analýzy	Analýza nákladové efektivity
Vyjádření přínosů v analýze	Zachráněný život Rok získaného života (LYG)
Komparátor	Benzodiazepinová sedace (BZ); midazolam, průměrně v dávce 0,1 mg/kg/h
Časový horizont analýzy	28 dní (outcome: zachráněný život); délka cyklu: 1 den 1 rok (outcome: rok získaného života); délka cyklu: 28 dní
Diskontování	Nebylo provedeno pro krátký časový horizont
Typ analýzy senzitivity	Simulace Monte-Carlo (PSA)

Obrázek 1 Obecné schéma Markovových modelů; vlevo 28denní horizont, vpravo jednorocní horizont

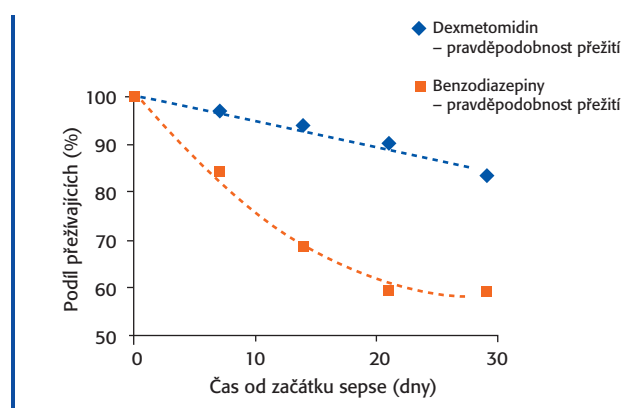


Vstupy do modelů/analýzy

Data o účinnosti

V rámci modelací pro dobu jednoho měsíce byla použita přímo data o mortalitě ze studie Pandharipandeho a spol. (13), jež byla proložena křivkou (účinnostní data s 28denním horizontem, **obrázek 2**).

Obrázek 2 Mortalita pacientů během 28 dnů od začátku sepse



Mortalita pacientů po prvním měsíci (28 dnech) od začátku sepse v horizontu jednoho roku, která byla použita v modelu, je uvedena na **obrázku 3**. Pravděpodobnost úmrtí pak vychází z 28denní mortality ve studii (navazuje na ni) (13) a je následně projektována v horizontu jednoho roku. Tato projekce pro rameno BZ vychází z přehledové práce (14), v níž jako stěžejní (záchytné body pro projekci) byly vzaty mortality v čase 6 a 12 měsíců z publikací, které vykazovaly mortalitu v čase 28 dní 34–45 % (mortalita při léčbě BZ ve studii Pandharipandeho a spol. [13] je 41 %). Pro konstrukci mortality při léčbě DEX v horizontu jednoho roku byl pak na křivku pro BZ aplikován HR 0,3; konkrétně pak jednorocní mortalita (**obrázek 3**).

Náklady

Náklady pro úvodní 28denní terapii (od začátku sepse) byly odvozeny na základě počtu TISS bodů. Pacienti na obou typech sedativní terapie byli po stejnou dobu na JIP (s nejvíce TISS body: cca 40–50 bodů). Pacienti, u nichž byly k sedaci použity BZ, však byli o přibližně 5 dní déle na umělé plicní ventilaci (TISS cca 10–20 bodů), zatímco pacienti, kteří jako sedaci dostali DEX, mohou být přeloženi na oborové JIP (TISS max. 15 bodů), nebo dokonce na standardní lůžko. Na standardní lůžko se tak pacienti se sedací s použitím BZ dostávají mnohem později, respektive v úvodních 28 dnech vůbec ne. Tyto údaje jsou odvozeny z práce Pandharipandeho a spol. (13) a na základě panelu expertů; prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc. (KARIM, Fakultní nemocnice, Brno), MUDr. Michal Otáhal (KARIM, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha) a MUDr. Jan Bláha, Ph.D. (KARIM, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha).

Náklady v souvislosti s péčí o pacienty po úvodním 28denním cyklu (po zvládnutí sepse) byly stanoveny na základě panelu expertů. Veškeré náklady v souvislosti s péčí o pacienty v rámci léčby sepse a s péčí po jejím zvládnutí (vyjma medikace k sedaci) jsou uvedeny v **tabulce 2**.

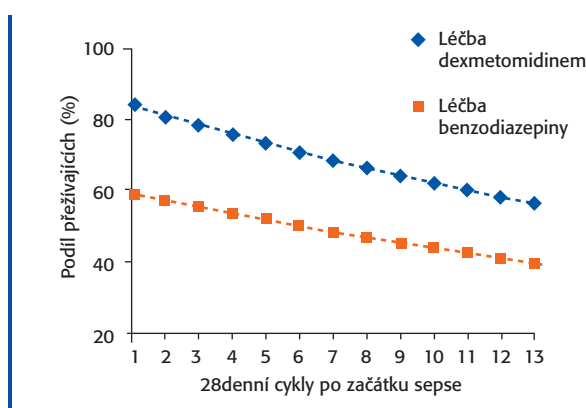
Náklady na sedativní terapii, jsou pak zaznamenány v **tabulce 3**. Obecně je úhrada za 24 hodin sedace pomocí midazolamu počítána ve výši 658 Kč, zatímco pomocí DEX ve výši 4 416 Kč.

Výsledky

Časový horizont 28 dní

V rámci 28denního horizontu od začátku sepse jsou modelovány celkové náklady a přínosy; zisk dnů a zároveň počet přeživších pacientů na konci modelovaného období. Výsledky těchto modelací uvádí **tabulka 4**. Intervence (sedace) za pomoci DEX generuje vyšší náklady. Ty jsou dány vyššími pořizovacími náklady na sedativní terapii, a zároveň jsou generovány vyšší náklady na péči v rámci JIP/hospitalizace

Obrázek 3 Mortalita pacientů během jednoho roku od začátku sepse



Tabulka 2 Náklady v souvislosti s péčí o pacienty, stanovené s ohledem na časový rozměr

28denní horizont				Jednoroční horizont	
Benzodiazepiny		Dexmetomidin		Benzodiazepiny/dexmetomidin	
Cyklus (1 den)	Náklady	Cyklus (1 den)	Náklady	Cyklus (28 dní)	Náklady
1	30 000 Kč	1	30 000 Kč	1	41 648 Kč
2	30 000 Kč	2	30 000 Kč	2	37 773 Kč
3	30 000 Kč	3	30 000 Kč	3	33 523 Kč
4	30 000 Kč	4	30 000 Kč	4	18 704 Kč
5	30 000 Kč	5	30 000 Kč	5	12 404 Kč
6	25 000 Kč	6	25 000 Kč	6	8 734 Kč
7	25 000 Kč	7	25 000 Kč	7	4 630 Kč
8	25 000 Kč	8	25 000 Kč	8	4 630 Kč
9	25 000 Kč	9	25 000 Kč	9	4 630 Kč
10	25 000 Kč	10	25 000 Kč	10	4 630 Kč
11	25 000 Kč	11	25 000 Kč	11	4 630 Kč
12	25 000 Kč	12	25 000 Kč	12	4 630 Kč
13	25 000 Kč	13	25 000 Kč	13	4 630 Kč
14	15 000 Kč	14	5 000 Kč		
15	15 000 Kč	15	5 000 Kč		
16	15 000 Kč	16	5 000 Kč		
17	15 000 Kč	17	5 000 Kč		
18	15 000 Kč	18	5 000 Kč		
19	5 000 Kč	19	3 000 Kč		
20	5 000 Kč	20	3 000 Kč		
21	5 000 Kč	21	3 000 Kč		
22	5 000 Kč	22	3 000 Kč		
23	5 000 Kč	23	3 000 Kč		
24	5 000 Kč	24	3 000 Kč		
25	5 000 Kč	25	3 000 Kč		
26	3 000 Kč	26	3 000 Kč		
27	3 000 Kč	27	3 000 Kč		
28	3 000 Kč	28	3 000 Kč		

Tabulka 3 Náklady na sedativní terapii

	Dávka	Hmotnost	Celková dávka za 24 hodin	Celková cena/ úhrada (24 h)	Max. 5 dní
Dexmetomidin	0,8 µg/kg/h	75 kg	1,44 mg	4 416 Kč	22 077,9 Kč
Midazolam	0,1 mg/kg/h	75 kg	180 mg	658 Kč	3 289,6 Kč
Propofol*	0,2 mg/kg/h	75 kg	3 600 mg	1 218 Kč	6 090,3 Kč

*Propofol do analýzy nevstupuje.

Tabulka 4 Výsledky modelací – 28denní horizont

	Sedace DEX	Sedace BZ	Rozdíl (DEX–BZ)
Náklady na sedativní terapii	21 619 Kč	3 136 Kč	18 483 Kč
Ostatní náklady (JIP, hospitalizace)	385 794 Kč	377 911 Kč	7 883 Kč
Náklady celkem	407 413 Kč	381 047 Kč	26 366 Kč
Podíl přeživajících pacientů	84,8 %	59,1 %	25,7 %
Počet získaných dnů	26,7 dne	21,5 dne	5,2 dne
Inkrementální náklady na 1 zachráněný život	1 025,9 Kč		

– především proto, že pokud pacienti na DEX více přežívají, generují tak následně vyšší náklady i přesto, že se dříve pohybují v nižších tarifních pásmech (méně TISS bodů – díky nižší „konzumaci“ MV).

Na konci modelovaného období přežívá o 25,7 % pacientů více v případě intervence DEX v porovnání se sedací BZ. Inkrementální náklady na jeden zachráněný život (life-saved) pak činí 1 026 Kč (26 366 Kč/25,7).

Autoři analýzy si jsou vědomi těžkostí ve smyslu interpretace tohoto parametru (inkrementální náklady na jeden zachráněný život), a proto byly výsledky této analýzy použity jako vstupy do analýzy/modelace s jednorocním časovým horizontem, kde je modelovaným parametrem LYG. Analýza tohoto typu (analýza s jednorocním horizontem) následně umožňuje posoudit skutečný prospěch modelované intervence.

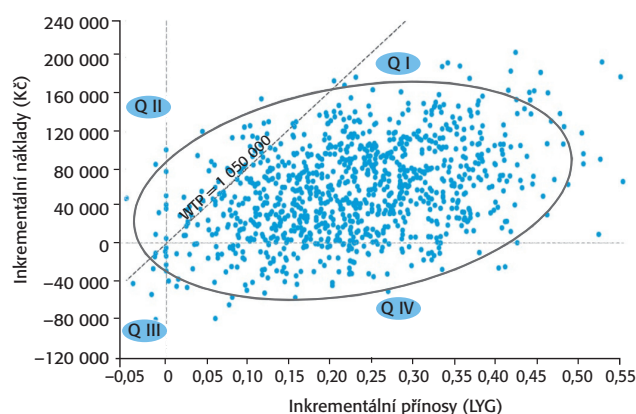
Časový horizont jeden rok

V rámci jednorocního horizontu od začátku sepse jsou modelovány celkové náklady a přínosy (zisk roků života – life-years gained [LYG]) a zároveň počet přeživajících pacientů na konci modelovaného období. Výsledky těchto modelací uvádí **tabulka 5**.

Celkové náklady v rámci jednorocního horizontu jsou pro intervenci DEX 549 000 Kč, zatímco pro intervenci při použití BZ činí celkové náklady 481 000 Kč (tyto vysoké náklady jsou dány především mimořádně nákladnou péčí o tyto pacienty, zejména na péči ústavní). Zároveň však intervence DEX generuje vyšší přínosy, a to o 0,204 LYG více než komparátor. Inkrementální náklady na 1 LYG pak činí 333 000 Kč (67 886 Kč/0,204).

Analýza senzitivity

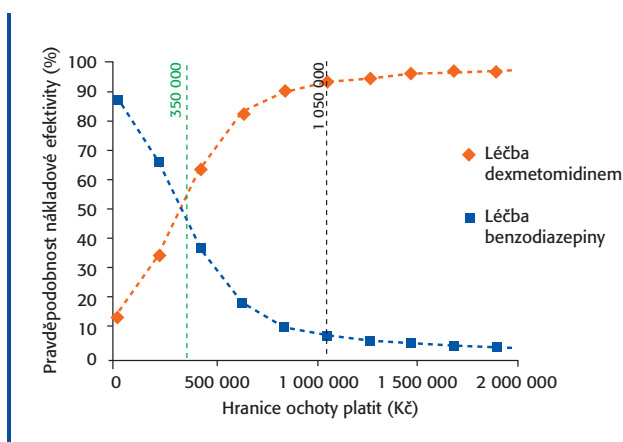
Jako vstupy do PSA (modelace v horizontu jednoho roku) byly použity veškeré vstupní parametry, rozložení dat bylo uvažováno jako triangulární. Rozmezí těchto vstupních parametrů uvádí **tabulka 6**. Bylo provedeno celkem 3 000 iterací. Jedná se tedy o nejkompexnější analýzu senzitivity, v níž jsou použity veškeré vstupní parametry (včetně nákladů na sedaci – ty jsou obsaženy v iniciálních nákladech; do 28 dnů od vzniku stavu sepse).

Obrázek 4 Cost-effectiveness satterplot – léčba DEX vs. BZ**Tabulka 5** Výsledky modelací – jednorocní časový horizont

	Sedace DEX	Sedace BZ	Rozdíl (DEX–BZ)
Náklady na sedativní terapii	21 619 Kč	3 136 Kč	18 483 Kč
Ostatní náklady (JIP, hospitalizace) – prvních 28 dní	385 794 Kč	377 911 Kč	7 883 Kč
Náklady po 1 měsíci	84,8 %	59,1 %	25,7 %
od zvládnutí sepse (do 1 roku)	141 716 Kč	100 196 Kč	41 520 Kč
Náklady celkem	549 129 Kč	481 243 Kč	67 886 Kč
Podíl přeživajících pacientů	56,4 %	39,7 %	16,7 %
Roky života (LYG)	0,770	0,566	0,204
Inkrementální náklady na 1 LYG	332 775 Kč		

Tabulka 6 Vstupy do probabilistické analýzy senzitivity – jednoroční horizont

Popis vstupního parametru	Hodnota base-case	Rozmezí
Iniciální náklady (do 28 dnů od vzniku stavu sepse): sedace DEX	407 413 Kč	±20 %
Iniciální náklady (do 28 dnů od vzniku stavu sepse): sedace BZ	381 047 Kč	±20 %
Náklady na management pacientů po úvodním měsíci (28 dní) od začátku sepse v jednotlivých 28denních cyklech	Viz tabulka 2, jednoroční horizont	±20 %
Pravděpodobnost přežití ve 28. dni od začátku sepse: sedace DEX (95% CI)	84,8 %	65,0–94,0 %
Pravděpodobnost přežití ve 28. dni od začátku sepse: sedace BZ (95% CI)	59,1 %	41,6–77,2 %

Obrázek 5 Křivka CEAC; pravděpodobnost nákladové efektivity při zvoleném WTP

Výsledky analýzy senzitivity jsou následně prezentovány formou grafu „cost-effectiveness scatter plot“ pro rozdíl DEX vs. BZ (**obrázek 4**).

V **tabulce 7** je pak uvedeno, v jakém kvadrantu na cost-effectiveness plane se vyskytuje intervence DEX vs. BZ. Kromě prezentace výsledků s ohledem na výskyt v příslušném kvadrantu je demonstrováno i procentuální zastoupení iterací s ohledem na zvolenou hranici ochoty platit (WTP – willingness to pay) (3 HDP na osobu v ČR). Dále je prezentován graf znázorňující křivku pravděpodobnosti, při které je hodnocená intervence nákladově efektivní při zvoleném intervalu WTP (**obrázek 5**).

Diskuse, závěr

Byla provedena analýza nákladové efektivity (CEA – cost-effectiveness analysis) v časovém horizontu 28 dní, tyto výsledky byly následně použity jako vstupy do CEA v horizontu jednoho roku. V základním scénáři byl generován ICER ve výši 333 000 Kč/LYG. Analýza senzitivity ukázala, že s 12%

Tabulka 7 Výsledky PSA s ohledem na zvolenou hranici ochoty platit (WTP) 1 050 000 Kč/LYG

Kvadrant	ICER	Frekvence	Podíl
IV	Dominance (superiorita)	356	11,9 %
I	ICER < 1 050 000	2 465	82,2 %
III	ICER > 1 050 000	7	0,2 %
I	ICER > 1 050 000	141	4,7 %
III	ICER < 1 050 000	2	0,1 %
II	Dominance (inferiorita)	29	1,0 %
Celkem		3 000	100,0 %

pravděpodobností je intervence DEX dominantní a s 94% pravděpodobností je DEX pod zvolenou hranicí WTP (3 HDP na osobu v ČR) ve srovnání s komparátorem.

Jistou slabinou CEA může být skutečnost, že tato analýza se opírala o studii, kde byl komparátorem k DEX lorazepam. Autoři analýzy pak vycházeli z předpokladu, že účinnost lorazepamu je porovnatelná/identická s jiným v Evropě používaným BZ midazolamem. Dalším standardem pro sedaci pacientů na JIP je propofol (pořizovací náklady jsou přibližně dvojnásobné v porovnání s pořizovacími náklady na midazolam – viz **tabulka 3**), účinnost a bezpečnost je pak chápána jako velice blízká terapii s použitím BZ. Jelikož DEX prokázal superioritu v porovnání s propofolem a BZ u obecné populace pacientů na JIP s ohledem na parametry typu snížení počtů dnů na JIP a snížení počtu dnů na mechanické ventilaci (15,16), předpokládá se zde, že lze výsledky studie s lorazepamem (13) u pacientů se sepsí převést i na běžnou praxi vycházející ze sedativní terapie midazolamem/propofolem. Robustnost modelací ve smyslu nejistoty hodnot vstupních parametrů prověřuje provedená analýza senzitivity.

Práce byla podpořena společností Orion Pharma.

Literatura

- 1 Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002;30:119–41.
- 2 Riker RR, Fraser G. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Crit Care Clin* 2009;25:527–38.
- 3 Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, et al. Daily cost of an intensive care unit day. The contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2005;33:1266–71.
- 4 Moerer O, Plock E, Mgbor U, et al. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care* 2007;11(3):R69.
- 5 Martin J, Neurohr C, Bauer M, et al. Cost of intensive care in German hospital: cost-unit accounting based on the InEK matrix. [Article in German]. *Anaesthesist* 2008;57:505–12.
- 6 Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W. Simplified therapeutic intervention scoring system: the TISS-28 items-results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24:64–73.
- 7 Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291:1753–62.
- 8 Pandharipande PP, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21–6.
- 9 Pandharipande PP, Cotton BA, Shintani A, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 2008;65:34–41.
- 10 Pisani MA, Murphy TE, Araujo K et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med* 2009;37:177–83.
- 11 Kress JP. The complex interplay between delirium, sepsis and sedation. *Crit Care* 2010;14:164.
- 12 Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine versus lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients. The MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2644–53.
- 13 Pandharipande PP, Sanders RD, Timothy DG, et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an apriori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R38.
- 14 Winters BD, Ebelin M, Leung J, et al. Long-term mortality and quality of life in sepsis: A systematic review. *Crit Care Med* 2010;38:1276–83.
- 15 Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA* 2012;307:1151–60.
- 16 Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009;301:489–99.

Analýza nákladové efektivity tacrolimu dávkovaného jednou denně v porovnání s dávkovacím schématem dvakrát denně u pacientů po transplantaci ledviny v podmínkách České republiky

Jiří Klimeš^{1,2}, Milan Vocolka^{1,3}, Tomáš Doležal¹

¹Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment (iHETA), Praha;

²Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové; ³ 3. lékařská fakulta UK, Praha

Souhrn

Klimeš J, Vocolka M, Doležal T. Analýza nákladové efektivity tacrolimu dávkovaného jednou denně v porovnání s dávkovacím schématem dvakrát denně u pacientů po transplantaci ledviny v podmínkách České republiky. *Farmakoekonomika* 2012;6:41–48

Pacienti léčení tacrolimem dávkovaným 1x denně vykazují vyšší compliance a adherenci k léčbě než při režimu dávkování 2x denně. Následná vyšší adherence k imunosupresivní terapii je spojena s nižším výskytem akutní rejekce (AR) a nižším rizikem dialýzy a retransplantace. Práce hodnotí nákladovou efektivitu podávání tacrolimu 1x denně v porovnání s tacrolimem 2x denně v léčbě pacientů po transplantaci ledviny v horizontu 15 let.

V programu TreeAge PRO 2012 byl vytvořen Markovův kohortový model s jednoročním cyklem. Modelovaným přínosem byl rok získaného života (LYG) a byla zvolena perspektiva zdravotních pojišťoven v ČR. Dle literárních údajů byly použity časově závislé pravděpodobnosti přechodů mezi jednotlivými zdravotními stavy (včetně mortalitních údajů). Pacienti vstupovali do modelu v okamžiku úspěšně provedené transplantace ledviny. Modelovanými zdravotními stavy byly: štěp plně funkční, AR, stav po AR s funkčním štěpem, dialýza a retransplantace. Pacienti mohou v modelu zemřít z každého stavu.

Pořizovací náklady na tacrolimus 1x denně byly počítány o 10% vyšší v porovnání s náklady na tacrolimus 2x denně. Další náklady byly odvozeny dle panelu expertů a aktuálních číselníků, konkrétně AR 45 104 CZK, dialýza 844 480 CZK a transplantace 417 050 CZK. Byla použita 3% diskontní sazba pro náklady i přínosy. Byla provedena jednocestná (OWSA) a probabilistická analýza senzitivity (PSA), převážně s deviací ±20% od vstupní hodnoty základního scénáře.

Model byl validován s ohledem na přežívání pacientů s výsledky registrů. V rámci deterministické analýzy bylo zjištěno, že léčba tacrolimem 1x denně generuje náklady ve výši 1 691 608 Kč (10,714 LYG) a tacrolimem 2x denně 1 713 140 Kč (10,581 LYG), tacrolimus 2x denně tedy poskytuje inkrementální náklady ve výši 21 532 Kč a zároveň o 0,133 LYG méně. Výsledky PSA pak ukazují, že tacrolimus 1x denně je dominantní intervencí s pravděpodobností 96,5%, a s pravděpodobností 100,0% je pak pod zvolenou hranicí ochoty platit (1 HDP na osobu v ČR).

Tacrolimus 1x denně je tedy dominantní intervencí (je spojen s nižšími náklady a současně poskytuje vyšší přínos), a to i přes 10% bonifikaci v rámci pořizovací ceny v porovnání s tacrolimem 2x denně. Výsledky OWSA pak ukazují, že výsledky jsou nejvíce senzitivní s ohledem na pořizovací náklady na tacrolimus 1x denně, adherenci a náklady na dialýzu.

Klíčová slova

tacrolimus, transplantace, compliance, adherence, analýza nákladové efektivity

Summary

Klimeš J, Vocolka M, Doležal T. Cost-effectiveness analysis of once daily vs. twice daily tacrolimus in post-renal transplant patients in the Czech Republic. *Farmakoekonomika* 2012;6:41–48

Once daily tacrolimus (OD) revealed better compliance and adherence in post-transplant patients compared to twice daily tacrolimus (BD). Higher adherence on immunosuppressant therapy revealed lower rate of acute rejection, hence lower consumption of dialysis and re-transplantation. We assessed cost-effectiveness of tacrolimus OD vs. tacrolimus BD in treatment of post-renal transplant patients in 15 year horizon.

We developed a Markov cohort model (using TreAge PRO 2012) with 1-year cycle length with Life-Years-Gained (LYG) as an outcome; the model reflects health insurances' perspective. We used literature derived time-dependent

probabilities of transitions among particular health states (incl. mortality). Patients enter the model after successful kidney transplantation. We identified following health states: Graft survive, Acute graft rejection (AR), Post-rejection, Dialysis, Re-transplantation. Patients may Die from each state.

Drug acquisition cost of tacrolimus OD was 10% higher compared to BD, other costs of AR (45 104 CZK), dialysis (844 480 CZK) and transplantation (417 050 CZK) were derived by an expert panel and local pricing lists. The costs and outcomes were discounted by 3% rate. We performed One-Way-Sensitivity (OWSA) and Probabilistic-Sensitivity (PSA) analyses using 20% deviation from base-case.

The model predictability, in term of patients' survival within 15 year horizon, was validated according to mortality data in several kidney transplant patients' registries. The deterministic results in 15 year horizon showed that tacrolimus OD generated costs of 1 691 608 CZK (10.714 LYG) and tacrolimus BD 1 713 140 CZK (10.581 LYG), tacrolimus BD revealed incremental costs of 21 532 CZK and –0.133 LYG. PSA showed 96.5% probability of tacrolimus OD being dominant and 100.0% below defined threshold of willingness to pay of 1 GDP/ capita in the Czech Republic.

Tacrolimus OD is dominant intervention (lower costs and simultaneously higher outcomes) despite 10% higher acquisition costs compared to tacrolimus BD. OWSA showed that the results were the most sensitive on tacrolimus acquisition cost, adherence rate and cost of dialysis.

Key words

tacrolimus, transplantation, compliance, adherence, cost-effectiveness analysis

Úvod

Tacrolimus je v současnosti základní součástí převážné většiny imunosupresivních režimů u pacientů po transplantaci solidních orgánů všude ve světě. Jeho účinnost byla opakovaně prokázána v řadě klinických studií, mimo jiné ve studii SYMPHONY (1,2).

Dobrá compliance pacientů je při imunosupresivní léčbě po transplantaci zcela zásadní, z podstaty věci jde o léčbu z vitální indikace. Právě nízká compliance u mnoha pacientů je velkým problémem současné transplantační medicíny a nepochybně je jednou z příčin, proč přes úspěchy v časných fázích po transplantaci neodpovídají dlouhodobé výsledky očekáváním. Nízká adherence k užívání imunosupresivní medikace je překvapivě častá, dle většiny pozorování se týká zhruba 25% pacientů, ale v některých sledováních je toto číslo ještě vyšší, až přes 50% (3–6). Jednou z příčin špatné compliance a nízké adherence je nutnost dlouhodobého (resp. celoživotního) užívání přípravků se složitými dávkovacími schémata několikrát denně.

Vyšší adherence k imunosupresivní terapii vede k nižší pravděpodobnosti akutní rejekce (AR) (s následnou pravděpodobností odhojení štěpu), a tedy k nižší pravděpodobnosti následné dialýzy a případné retransplantace. Všechny tyto faktory vedou ke snížené očekávané délce života těchto pacientů, snížené kvalitě života (kvalita života dialyzovaných pacientů je často snížena v porovnání s pacienty s plně funkčním štěpem). V neposlední řadě představují tyto komplikace značnou finanční zátěž zdravotního systému, kdy samotné náklady na dialýzu (hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu) a případnou retransplantaci se pohybují v řádu statisíců na jednoho pacienta a rok, respektive na výkon transplantace. Vysoké náklady představuje také léčba AR.

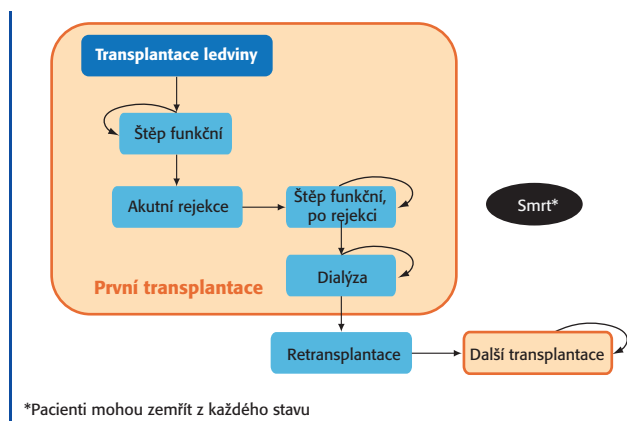
Metodika

Za účelem projekce/modelace dopadu vyšší adherence pacientů léčených tacrolimem dávkovaným 1x denně ve srovnání s tacrolimem dávkovaným 2x denně byl vyvinut zdravotně ekonomický model projektující náklady a přínosy (získané roky života – LYG – life-years gained) v horizontu 15 let od po úspěšně prodělané transplantaci ledviny. Výstupem modelu jsou pak celkové náklady na jeden LYG v horizontu 15 let.

Jedná se o Markovův kohortový model, popisující jednotlivé zdravotní stavy, které vystihují péči s příslušnými následky u pacientů po transplantaci ledviny. Pacienti vstupují do modelu v okamžiku transplantace ledviny, v čase 0 je tedy jejich štěp zcela v pořádku. Na základě pravděpodobnostních přechodů mohou následně prodělat AR štěpu, a jsou tak ve vyšším riziku ve smyslu selhání štěpu (jeho odhojení), a tedy přechodu na dialyzační program, z něhož pak následně mohou podstoupit retransplantaci, a cyklus se tak opakuje. Pacienti mohou v každém stavu s jistou pravděpodobností zůstat, nebo zemřít. Veškeré použité pravděpodobnosti jsou samozřejmě závislé na čase – byl použit jednorokový cyklus s 15letým časovým horizontem (kdy umírá přibližně 50% pacientů).

Smysluplnost modelací s ohledem na predikovatelnost modelu byla ověřena (validována) dle výsledků přežívání pacientů po transplantaci ledviny z jednotlivých registrů a publikací. Robustnost modelovaného výsledku byla následně podrobená analýzám senzitivity, a to jednocestné analýze senzitivity (OWSA) a probabilistické analýze senzitivity (PSA).

Základní schéma modelu a schéma z programu TreeAge (použitý modelovací program) jsou znázorněny na **obrázcích**

Obrázek 1a Obecné, zjednodušené schéma modelu**Tabulka 1** Seznam použitých pravděpodobností/vstupů

Perspektiva	Plátce (Zdravotní pojišťovny v ČR)
Délka jednoho cyklu	1 rok
Časový horizont	15 let
Hodnocená intervence	Tacrolimus (1x denně) + standard léčby
Komparátor	Tacrolimus (2x denně) + standard léčby
Populace	Pacienti po transplantaci ledviny
Outcomes/přínosy	Rok získaného života (LYG)
Diskontní sazba (náklady, přínosy)	3,0%
Analýza senzitivity	Jednocestná analýza senzitivity (OWSA) Probabilistická analýza senzitivity (PSA)

1a a 1b. Základní nastavení (base-case) modelu je pak uvedeno v **tabulce 1**.

Vstupy do zdravotně ekonomického modelu

Do modelu vstupují klinické parametry, údaje o compliance a adherenci pacientů a také nákladové údaje. Seznam všech použitých vstupů do modelu je uveden v **tabulce 2**.

Klinické parametry a pravděpodobnostní přechody

Adherence pacientů k tacrolimu 1x denně vs. 2x denně byla odvozena ze studie Kuyperse a spol. (7), tedy ve výši 73,5% vs. 58,0%. Pravděpodobnost vzniku AR v rámci toho, zda jsou pacienti adherentní k terapii, či nikoliv, byla převzata ze studie Vlaminka a spol. (5), tato je pak na čase závislá. Ve studii jsou prezentována data po dobu 5 let – data v delším horizontu pak byla extrapolována (**obrázek 2**).

Tabulka 2 Seznam použitých pravděpodobností/vstupů

Název	Popis	Hodnota/ odkaz
age	Average age of pts. entering the model	40
c_bonification	Percentage of premium	1,10
c_dialysis	Yearly costs of dialysis (HD, PD)	844 480
c_rejection	Yearly average cost attributed to rejection	45 104
c_tacrolimus_BD	Yearly cost of tacrolimus twice-daily	54 249
c_tacrolimus_OD	Yearly cost of tacrolimus once-daily	59 674
c_trans	Yearly costs of transplant	417 050
e	effectiveness (1 year)	1
p_comp_BD	Probability of being compliant on tacrolimus BD	0,58
p_comp_OD	Probability of being compliant on tacrolimus OD	0,735
p_trans	Probability of re-transplantation	0,15
rate	Discount rate (costs, outcomes)	0,03
p_ar_comp	Probability of rejection when being compliant	Obrázek 2
p_ar_non_comp	Probability of rejection when being NON-compliant	Obrázek 2
p_death_dialysis	Probability of death when on dialysis	Obrázek 3
p_death_graft_ok	Probability of death when graft is OK	ČSÚ mortalita * HR (3,0)
p_g_loss_after_reject	Prob. of graft loss after rejection	Obrázek 3

Samotný výpočet pravděpodobnosti vzniku AR pro konkrétní formulaci tacrolimu (dávkaného 1x, respektive 2x denně) pak byla vypočítána dle níže prezentovaných vzorců:

■ **intervention tacrolimus 1x denně:**

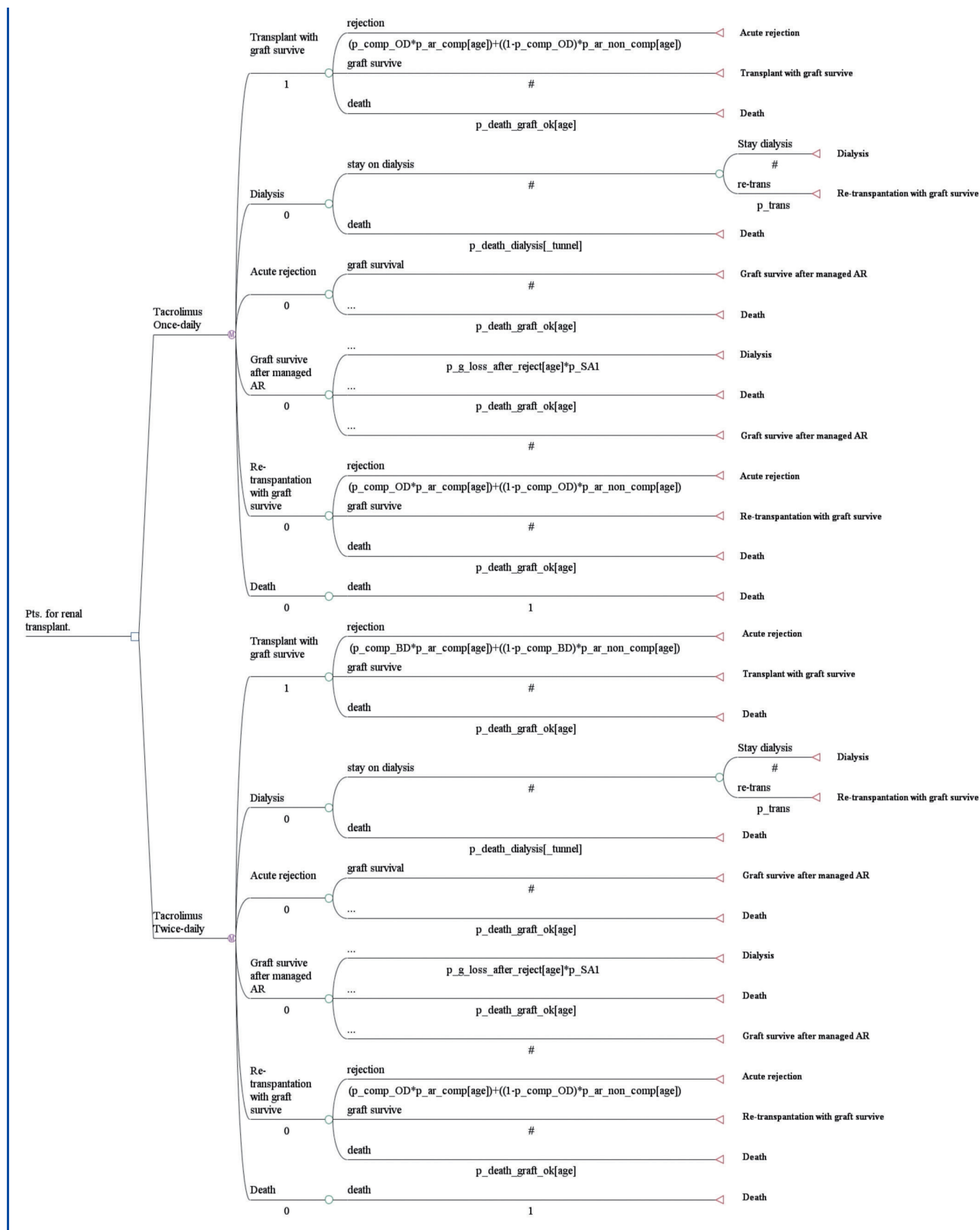
$$(p_comp_OD * p_ar_comp[age]) + ((1 - p_comp_OD) * p_ar_non_comp[age])$$

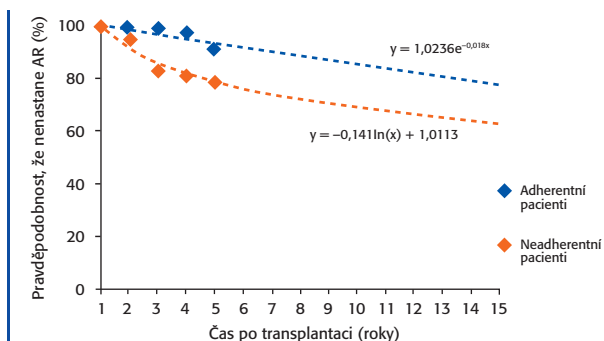
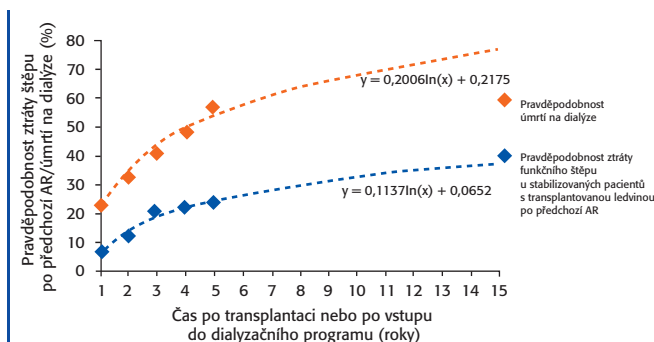
■ **intervention tacrolimus 2x denně:**

$$(p_comp_BD * p_ar_comp[age]) + ((1 - p_comp_BD) * p_ar_non_comp[age])$$

Dalším důležitým aspektem je pravděpodobnost ztráty štěpu u pacientů, kteří prodělali AR, tato je pak převzata ze studie Morrisey a spol. (6). Obecně vznik AR nemusí nutně znamenat vždy ztrátu štěpu, ovšem prodělání AR pravděpodobnost ztráty štěpu zvyšuje. Ve studii Morrisey a spol. jsou prezentována data po dobu 5 let – data v delším horizontu pak

Obrázek 1b Schéma modelu v programu TreeAge 2012



Obrázek 2 Pravděpodobnost vzniku akutní rejekce (AR) v závislosti na compliance k imunosupresivní léčbě**Obrázek 3** Pravděpodobnost ztráty štěpu po předchozí akutní rejekci (AR), pravděpodobnost úmrtí pacientů na dialýze

byla extrapolována (**obrázek 3**). V případě ztráty štěpu (jeho odhojení) jsou všichni přeživší pacienti zařazeni do dialyzačního programu. Dialýza – kromě toho, že s sebou přináší značné náklady – generuje i vyšší pravděpodobnost vzniku komplikací a následné smrti. Pravděpodobnost úmrtí pacientů léčených dialýzou byla převzata z registrů Velké Británie (8). Data byla následně extrapolována (**obrázek 3**).

Model počítá i s tou možností, že dialyzovaní pacienti podstupují retransplantaci. Byla uvažována roční pravděpodobnost retransplantace 15%. (Dle panelu expertů je v České republice poměrně vysoké procento transplantací ledviny,

opětovná transplantace u pacientů, u nichž došlo k odhojení štěpu, je uváděna ve výši 15%. Analýza senzitivity pak vliv tohoto předpokladu na výsledek prověřuje.)

Základní mortalita pacientů, kteří mají zcela fungující transplantát, byla odvozena z běžné mortality pacientů ve věku 40–55 let v České republice (dle tabulek ČSÚ). Na tuto roční pravděpodobnost úmrtí (danou průměrnou úmrtností v populaci ČR) byl aplikován HR ve výši 3,0 (a to dle veškerých komorbidit, které se u dialyzovaných pacientů objevují) (4).

Náklady a spotřebovaná péče

Mezi nákladové položky byly započítány pouze ty, které jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, a zároveň pouze ty, jež se mohou lišit v závislosti na použité intervenci – tedy např. v rámci běžné imunosupresivní terapie byly počítány náklady na tacrolimus (pouze), jelikož náklady na další péči (medikaci, ambulantní péči) jsou pro obě intervence (tacrolimus 1x denně i 2x denně) stejné.

Náklady na AR byly kalkulovány dle panelu expertů; tyto náklady představují **45 104 Kč (tabulka 3)**.

Roční náklady v souvislosti s transplantací byly odvozeny také formou panelu expertů (zahrnují samotné náklady na transplantaci dle DRG a následnou péči, bez nákladů na samotný tacrolimus); celkové roční náklady v souvislosti s transplantací jsou pak počítány ve výši **417 050 Kč**.

Roční náklady v souvislosti s dialýzou pacientů (zahrnující jak hemodialýzu [50 %], tak peritoneální dialýzu [50 %]) byly odvozeny rovněž formou panelu expertů; tyto náklady jsou počítány ve výši: **844 480 Kč**.

Samotné pořizovací roční náklady na LP tacrolimus dávkovaný 2x denně: 148,6 Kč (ODTD) * 365 = **54 249 Kč**.

Samotné pořizovací roční náklady na LP tacrolimus dávkovaný 1x denně: bonifikace 10% oproti tacrolimu 2x denně = **59 674 Kč**

Validace modelu

V rámci důkazu validity prováděných modelací bylo provedeno porovnání parametru celkového přežití u pacientů v našem modelu s přežitím pacientů uvedeným v literatuře. Na **obrázku 4** je uvedeno přežití pacientů v našem modelu v čase 0 až 15 let od první transplantace, zároveň jsou prezentována i data o přežití na základě údajů z registrů (8,9).

Tabulka 3 Náklady v souvislosti s akutní rejekcí

	Jednotkové náklady	Náklady/cyklus	Podíl pacientů	Celkem
Kortikosteroidy (1,5–2 g) + infuze (480 Kč)	259 Kč	1 516 Kč	90 %	1 364 Kč
ATG Fresenius S (3 mg/kg 10 dní) + infuze (480 Kč)	6 549 Kč	70 290 Kč	10 %	7 029 Kč
Mabcampath (30 mg/ml – 3x 1 ml) + infuze (480 Kč)	32 935 Kč	66 830 Kč	5 %	3 342 Kč
IVIG (Flebogama) (2 g/kg) + infuze (480 Kč)	1 355 Kč	191 620 Kč	10 %	1 916 Kč
Rituximab (375 mg/m ²) 4x + infuze (480 Kč)	6 248 Kč (100 mg)	170 616 Kč	5 %	8 531 Kč
Bortezomib (1,3 mg/m ²) 4x + infuze (480 Kč)	27 902 Kč (3,5 mg)	113 528 Kč	5 %	5 676 Kč
Celkem				45 104 Kč

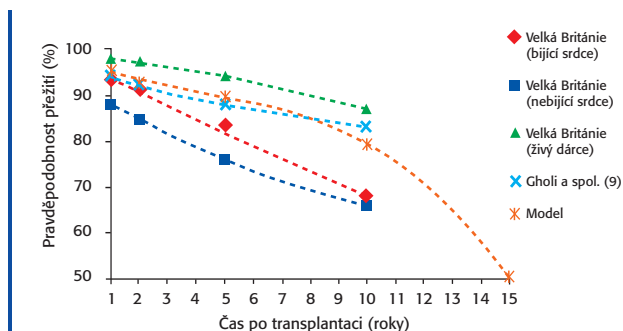
Výsledky analýzy nákladové efektivity

V 15letém časovém horizontu jsou výsledky pro jednotlivé intervence (tacrolimus 1x denně vs. tacrolimus 2x denně) uvedeny v **tabulce 4**.

Obecně při podávání tacrolimu 1x denně v porovnání s podáváním 2x denně pacienti více setrvávají ve stavu po transplantaci s plně funkčním štěpem, konkrétně o 0,44 roku déle (diskontováno). Naopak při léčbě tacrolimem 2x denně jsou pacienti více ve stavu dialýzy, a to o 0,1 roku déle, což představuje i navýšení nákladů o 80 000 Kč (diskontováno). Vyjma stavu na dialýze pacienti stále užívají tacrolimus (příslušné formulace; 1x/2x denně), a tedy i přesto, že ve všech stavech vyjma stavu po transplantaci s plně funkčním štěpem setrvávají pacienti léčení tacrolimem 1x denně kratší dobu, mohou mít vyšší náklady (je to dáno vyšší pořizovací cenou tacrolimu 1x denně; bonifikace 10 %).

V 15letém horizontu jsou celkové náklady v souvislosti s užíváním tacrolimu 1x denně v porovnání s tacrolimem 2x denně nižší o 21 532 Kč (diskontováno), zároveň léčba tacrolimem 1x denně generuje více let života, konkrétně o 0,133 LYG (diskontováno). Tacrolimus 1x denně je tak v porovnání s tacrolimem 2x denně dominantní terapií, spojenou s niž-

Obrázek 4 Validace modelu



šími náklady a přinášející vyšší užitek (LYG), a to i přes 10% navýšení ceny tacrolimu 1x denně.

Analýza senzitivity

Jednocestná analýza senzitivity

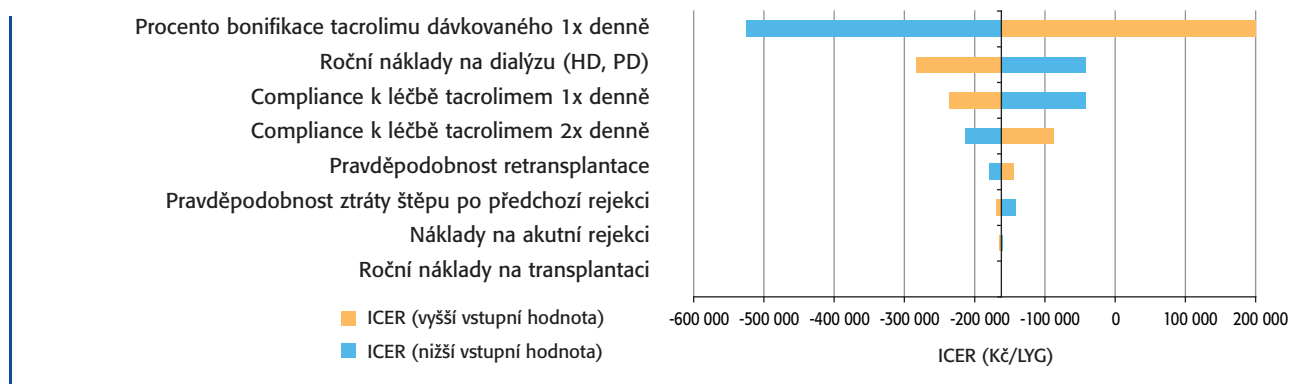
Parametry vstupující do jednocestné analýzy senzitivity (OWSA) jsou uvedeny (včetně výsledků jednotlivých analýz) v **tabulce 5**, výsledky pak s ohledem na výši ICER (náklady za LYG) pro tacrolimus 1x denně vs. 2x denně (diskontováno) jsou prezentovány formou tornádového grafu (**obrázek 5**).

Tabulka 4 Výsledky modelací

Diskontní sazba (3 %)	Tacrolimus 1x denně		Tacrolimus 2x denně		Rozdíl (1x denně – 2x denně)	
	Náklady	LYG	Náklady	LYG	Náklady	LYG
Transplantace, štěp plně funkční	808 282 Kč	7,556	748 800 Kč	7,115	59 482 Kč	0,441
Dialýza*	717 056 Kč	0,849	797 232 Kč	0,944	-80 176 Kč	-0,095
Akutní rejekce	66 194 Kč	0,632	66 713	0,671	-519 Kč	-0,039
Štěp funkční, ale po předchozí rejekci	88 592 Kč	1,485	88 352	1,629	240 Kč	-0,144
Retransplantace, štěp plně funkční	11 484 Kč	0,192	12 043	0,222	-559 Kč	-0,03
Celkem	1 691 608 Kč	10,714	1 713 140 Kč	10,581	-21 532 Kč	0,133
ICER					-161 895 Kč/LYG (tacrolimus 1x denně dominantní)	
Nediskontováno	Náklady		Náklady		Náklady	
	Náklady	LYG	Náklady	LYG	Náklady	LYG
Transplantace, štěp plně funkční	874 635 Kč	8,668	801 676 Kč	8,09	72 959 Kč	0,578
Dialýza*	1 008 149 Kč	1,195	1 114 747 Kč	1,320	-106 598 Kč	-0,125
Akutní rejekce	85 755 Kč	0,818	85 415 Kč	0,86	340 Kč	-0,042
Štěp funkční, ale po předchozí rejekci	119 772 Kč	2,007	118 493 Kč	2,184	1 279 Kč	-0,177
Retransplantace, štěp plně funkční	16 608 Kč	0,278	17 363 Kč	0,32	-755 Kč	-0,042
Celkem	2 104 919 Kč	12,966	2 137 694 Kč	12,774	-32 775 Kč	0,192
ICER					-170 703 Kč/LYG (tacrolimus 1x denně dominantní)	

Tabulka 5 Vstupy a výsledky jednocestné analýzy senzitivity OWSA

	Vstupní hodnota základního scénáře	Rozmezí	ICER (Kč/LYG) (nižší vstupní hodnota)	ICER (Kč/LYG) (vyšší vstupní hodnota)
Roční náklady na transplantaci	417 050 Kč	333 640 – 500 460 Kč	–162 369	–162 369
Náklady na akutní rejekci (AR)	45 104 Kč	36 080 – 54 120 Kč	–159 667	–165 071
Pravděpodobnost ztráty štěpu po předchozí rejekci	HR na křivku	0,8–1,2	–141 434	–169 787
Pravděpodobnost retransplantace	0,15	0,1–0,2	–179 698	–144 234
Compliance k léčbě tacrolimu 2x denně	0,58	0,551–0,609	–213 181	–86 528
Compliance k léčbě tacrolimu 1x denně	0,735	0,698–0,771	–41 625	–236 745
Roční náklady na dialýzu (HD, PD)	844 480 Kč	675 584 – 1 013 376 Kč	–41 448	–283 291
Procento bonifikace tacrolimu dávkovaného 1x denně	10%	0–20 %	–525 027	200 289

Obrázek 5 Výsledky jednocestné analýzy senzitivity OWSA

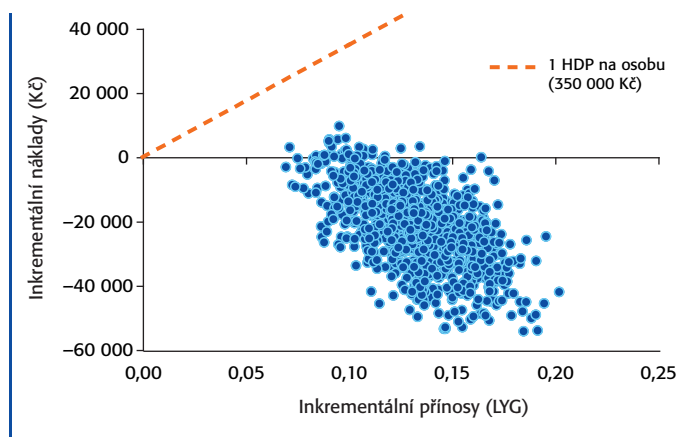
Obecně, pokud není uvedeno jinak, byly parametry měněny v intervalu $\pm 20\%$ od hodnoty base-case. V rámci všech modelací OWSA je výsledek stále obdobný jako v rámci základního scénáře, značí dominantní tacrolimu 1x denně vs. 2x denně, vyjma scénáře 20% cenové bonifikace intervence tacrolimem 1x denně, kdy je generován ICER ve výši 200 289 Kč/ LYG.

Probabilistická analýza senzitivity, simulace Monte Carlo

Byla provedena simulace Monte Carlo (PSA) pro každou intervenci v 15letém horizontu. Do této analýzy byly zahrnuty veškeré parametry uvedené jako vstupy do OWSA včetně uvedených intervalů a byla použita triangulární distribuce těchto hodnot.

Bylo provedeno 3 000 simulací/iterací. Na **obrázku 6** je znázorněn rozdíl v celkových nákladech a přínosech pro tacrolimus 1x denně vs. tacrolimus 2x denně, jako hranice ochoty platit (WTP – willingness to pay) byla zvolena hodnota 1 HDP na osobu v ČR (350 000 Kč). S pravděpodobností 96,5% je intervence dominantní (pravý spodní kvadrant) a s pravdě-

podobností 3,5% se intervence pohybuje v pravém horním kvadrantu pod zvolenou hranicí WTP.

Obrázek 6 Inkrementální poměr nákladů a přínosů pro intervenci tacrolimus 1x denně vs. 2x denně

Diskuse a závěr

V 15letém horizontu představují náklady na intervenci tacrolimem 1x denně v porovnání s náklady na intervenci tacrolimem 2x denně 2 105 mil Kč, resp. 2 138 mil Kč, zároveň je generováno o 0,192 LYG více (nediskontováno). Při uplatnění 3% diskontní sazby poskytuje intervence tacrolimem 1x denně o 0,133 LYG více a zároveň je o 22 000 Kč levnější v porovnání s intervencí tacrolimem 2x denně. Inkrementální analýza (deterministická) tedy poskytuje ICER v pravém spodním kvadrantu, což značí dominanci tacrolimu 1x denně v porovnání s tacrolimem 2x denně.

Zároveň při léčbě tacrolimem 1x denně stráví pacienti ve stavu po transplantaci bez známek rejekce (tedy s plně funkčním štěpem – nejlepší možný úspěch transplantace) o 0,44 roku více než při léčbě tacrolimem 2x denně.

Výsledky jednocestné analýzy senzitivity pak prokazují extrémní robustnost výsledků základního scénáře, kdy veškeré parametry v OWSA poskytují ICER značící dominanci, pouze v případě bonifikace tacrolimu 1x denně ve výši 20% oproti ceně tacrolimu 2x denně je generován ICER ve výši 200 000 Kč/LYG.

Výsledky PSA (simulace Monte Carlo) pak ukazují, že tacrolimus 1x denně je s pravděpodobností 96,5% dominantní terapií a s pravděpodobností 100,0% je pak nákladově efektivní ve srovnání s tacrolimem 2x denně při hranici WTP rovnající se 1 HDP na obyvatele v ČR.

Limitací analýzy může být skutečnost, že nebyla použita lokální (zjištěná v rámci ČR) adherence pacientů k modelované terapii. Tento vstup do modelu však autoři považují za přenositelný v rámci farmakoekonomických analýz, respektive částečně přenositelný (obdobně, jak je v současné době pohliženo na utilitu, resp. kvalitu života pacientů).

Dále může být analýza limitovaná tím, že model nereflektuje kvalitu života (modelovaným parametrem je LYG), lze ovšem očekávat, že v případě započtení kvality života do modelací by byl výsledek s ohledem na celkový generovaný parametr ještě příznivější, neboť pacienti v našem modelu při léčbě tacrolimem 1x denně tráví mnohem více času ve stavech, kdy lze očekávat vyšší kvalitu života.

Tento projekt/článek podpořila společnost Astellas Pharma, s. r. o.

Literatura

- 1 Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562–75.
- 2 Ekberg H, Mamelok RD, Pearson TC, et al. The challenge of achieving target drug concentrations in clinical trials: experience from the Symphony study. *Transplantation* 2009;87:1360–6.
- 3 Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I. Prevalence, consequence and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transplant International* 2005;18:1121–33.
- 4 Nankivell BJ, Kuypers DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss; *Lancet* 2011; 378: 1428–37.
- 5 Vlaminc H, Maes B, Evers G. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:1509–13.
- 6 Morrissey PE, Reinert S, Yango A. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: the role of noncompliance. *Transplant Proceedings* 2005;37:2044–7.
- 7 Kuypers DRJ, Bonvoisin CA, Peeters P, et al. Superior medication adherence to tacrolimus modified release once-daily (QD) compared to tacrolimus twice-daily (BID) in stable renal transplant patients. Presented at the 15th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 4–7 September 2011, Glasgow, Scotland.
- 8 Transplant activity in UK, NHS; http://www.organdonation.nhs.uk/ukt/statistics/transplant_activity_report/archive_activity_reports/pdf/ukt/transplant_activity_uk_2008-2009.pdf; staženo 12/4/2012
- 9 Pour-Reza-Gholi F, Nafar M, Saeedinia A, et al. Kidney re-transplantation in comparison with first kidney transplantation. *Transplant Proceedings*, 2005;37:2962–64.

Vliv očkování na výši nákladů na chřipku u zaměstnaných osob

Václava Černá, Jana Skoupá

Pharma Projects s.r.o.

Souhrn

Černá V, Skoupá J. Vliv očkování na výši nákladů na chřipku u zaměstnaných osob. *Farmakoekonomika* 2012;6:49–53

Cílem této farmakoekonomické analýzy bylo odhadnout a vyčíslit ekonomické náklady, které vznikají v souvislosti s chřipkovým onemocněním u ekonomicky aktivní části české populace. Náklady byly hodnoceny jak z pohledu plátce (pojišťoven, popř. státu), tak z pohledu zaměstnance i zaměstnavatele. Následně byl hodnocen vliv očkování proti chřipce v této cílové populaci na snížení celkových nákladů celkově i z hlediska jednotlivých subjektů. V použitém modelu byl uvažován zaměstnavatel jako plátce očkování proti chřipce, které nabízí svým zaměstnancům jako zaměstnanecký benefit.

Průměrné náklady na jednoho pacienta nemocného chřipkou přesahovaly 58 000 korun. Nejvýznamnější část těchto nákladů představuje ztráta HDP spojená s absencí zaměstnanců v pracovním procesu během pracovní neschopnosti (55 %), a dále náklady zaměstnavatele tvořené vyplácenou náhradou mzdy a také ušlým ziskem, který nebyl vytvořen v době pracovní neschopnosti (34 %).

Pro zaměstnavatele, který v modelu nese náklady na očkování, je tato investice náklady šetřící v případě, že frekvence výskytu chřipkového onemocnění u zaměstnanců přesáhne 2 % (při předpokládané účinnosti vakcinace 81,2 %).

Klíčová slova

chřipka, vakcinace, náklady, zaměstnavatel

Summary

Černá V, Skoupá J. The effect of influenza vaccination. on the costs of influenza in the economically active individuals. *Farmakoekonomika* 2012;6:49–53

The purpose of this pharmaco-economic analysis was to estimate and quantify costs that arise in connection with flu in the economically active Czech population. Costs were assessed from the perspective of the payer (insurance companies, state), and from the perspective of both employees and employers. We subsequently evaluated the effect of influenza vaccination in this target population and the potential to reduce overall total costs of individual subjects. The model considered the employer, to cover vaccination costs.

The average cost per patient with flu exceeded 58,000 CZK. The most significant parts were the GDP loss associated with absence at work during sick leave (55%), and costs of employers due to compensation during sick-leave and profit loss (34%).

For the employer, who bears the costs for vaccination in the model, the investment is cost-saving if influenza frequency among employees exceeds 2% (assuming the effectiveness of vaccination of 81.2%).

Key words

influenza, vaccination, costs, employer

Úvod

Chřipka je vysoce nakažlivé virové onemocnění, jehož výskyt se výrazně zvyšuje v době sezonních chřipkových epidemií. V průměru chřipkou ročně onemocní 10–15 % populace. Na rozdíl od jiných akutních respiračních onemocnění, se kterými se někdy zaměňuje, má chřipka obvykle závažnější průběh a bývá provázena komplikacemi.

Nejvyšší výskyt chřipky bývá u dětí a mladých lidí, největší riziko s chřipkou spojených úmrtí je naopak u seniorů (1).

Přestože je chřipka závažným zdravotním i sociálním problémem, bývá stále podceňována (2). Velice účinnou možností prevence a zároveň nejdůležitějším protiepidemickým opatřením je očkování protichřipkovou vak-

cínou, nejlépe v tzv. předchřipkovém období (2,3). U mladších osob v produktivním věku je účinnost vakcinace vysoká, udává se rozmezí 70–90% (3). U starších osob, u kterých vždy nezabrání vzniku onemocnění, může zmírnit jeho závažnost, snížit počet hospitalizací a také úmrtnost (2). Přestože je vakcína běžně dostupná a některým rizikovým skupinám je očkování hrazeno ze zdravotního pojištění, je celková proočkovatelnost v ČR nízká.

Chřipka je v České republice příčinou vysoké nemocnosti a s ní spojených ekonomických ztrát (3). Ekonomické ztráty se týkají i mladších ekonomicky aktivních osob, ať již v souvislosti s jejich vlastní pracovní neschopností (PN), nebo s ošetřováním nemocných dětí (3). I když není chřipka pro tuto věkovou skupinu tolik riziková jako pro seniory a ani podíl nemocných není obvykle tak vysoký jako v případě dětí, značná část nákladů spojených s chřipkovým onemocněním je generována právě v této skupině obyvatel. Proto je tato práce zaměřena právě na ekonomicky aktivní část české populace, na náklady spojené s chřipkovým onemocněním u této cílové skupiny obyvatel a na možnost ovlivnění výše těchto nákladů očkováním.

Cíle hodnocení

Cílem této farmakoeconomické analýzy bylo odhadnout a vyčíslit ekonomické náklady, které vznikají v souvislosti s chřipkovým onemocněním u ekonomicky aktivní části české populace. Náklady byly hodnoceny jak z pohledu plátce (pojišťovna, popř. státu), tak z pohledu zaměstnance i zaměstnavatele. Následně byl hodnocen vliv očkování proti chřipce v této cílové populaci na snížení celkových nákladů celkově i z hlediska jednotlivých subjektů. **V použitém modelu byl uvažován zaměstnavatel jako plátce očkování proti chřipce, které nabízí svým zaměstnancům jako zaměstnanecký benefit.**

Metodika

Hodnocení se zabývá skupinou zaměstnaných, tedy lidí v produktivním věku, kteří představují v České republice přibližně 46% populace. Výpočty se opírají o statistická data pro Českou republiku, uveřejněná ve statistických ročenkách a statistikách Českého statistického úřadu (ČSÚ). Počty nemocných chřipkou jsou založeny na počtu ukončených pracovních neschopností (PN) pro tuto diagnózu. Chřipková onemocnění, která si nevyžádala PN, nebyla uvažována, stejně jako absence v zaměstnání z důvodů ošetřování jiných chřipkou nemocných osob (např. dětí). Náklady jsou odvozeny z úhrad přípravků a počtu bodů za výkony platné v červenci a srpnu 2012. Náklady na léky nehrázené ze zdravotního pojištění jsou založeny na cenách těchto přípravků v lékárně nebo internetové lékárně na konci července 2012.

Struktura nákladů z hlediska jednotlivých subjektů:

Pacient (zaměstnanec):	Náklady na OTC a návštěvy lékaře a lékárny (poplatky) Náklady na PN – ztráta části výdělku Náklady na hospitalizaci (poplatky)
Zaměstnavatel:	Náhrada mzdy při pracovní neschopnosti Minimální ušlý zisk po dobu PN
Zdravotní pojištění (ZP):	Nemocenské Náklady na léky hrazené ze ZP Náklady na vyšetření Náklady na hospitalizaci
Stát	Ztráta HDP
Veškeré náklady jsou vyjádřeny v českých korunách.	

Výsledky

Náklady na jednoho pacienta s chřipkou

Náklady spojené s pracovní neschopností

Průměrná délka PN spojené s chřipkou se v posledních deseti letech (2001–2010) pohybovala v rozmezí 13,7–16,5 dne, s průměrem 15,2 dne. Aby bylo možno alokovat náklady mezi pacienta, zdravotní pojišťovnu a zaměstnavatele, bylo nutno použít intervalové rozdělení délky těchto PN pro rok 2010. Výsledná průměrná délka jedné PN i při tomto orientačním výpočtu vychází téměř shodně jako výše uvedený průměr, a to 15,3 dne. První tři dny PN nese náklady pouze pacient, od čtvrtého do 21. dne mu vyplácí náhradu mzdy zaměstnavatel a od 22. dne dostává pacient nemocenskou. Výpočet níže uvedených nákladů je odvozen z výše průměrné měsíční mzdy, která na začátku roku 2012 činila 24 126 Kč.

Z hlediska zaměstnavatele je nutno zahrnout do nákladů i minimální ušlý zisk za dobu, kdy zaměstnanec neodváděl práci, který je založen na mzdových nákladech na jednoho zaměstnance a průměrné mzdě.

Výsledně tak činí náklady zaměstnance (ušlý příjem) 3 727 Kč, zaměstnavatele (náhrada mzdy a minimální ušlý zisk) 19 935 Kč a náklady ze zdravotního pojištění 1 894 Kč.

Náklady na farmakoterapii chřipky a návštěvy lékaře

Náklady zahrnují náklady na běžně užívané a podle doporučených postupů (4) pacientovi doporučené léky ke zvládnutí symptomů chřipky: antipyretika, analgetika, antitusika/expektorancia a vitamin C (do nákladů započítáno vždy pouze jedno balení léku). Zahrnuty jsou i poplatky za dvě návštěvy praktického lékaře. Náklady pacienta výsledně činí 232 Kč.

Náklady na léčbu komplikací chřipky

Frekvence komplikací chřipky je poměrně vysoká. Zatímco u nekomplikované chřipky ustupují příznaky obvykle do 5–7 dnů, i když únava přetrvává často déle, v případě komplikací je doba nemoci a tím i PN prodloužena. V publikovaných statistikách není tento údaj přímo uveden, a tak byla frekvence komplikací odvozena ze dvou zdrojů. Jednak byla stanovena orientačně z délky PN, kdy PN do celkového trvání 7 dnů byla považována za chřipku bez komplikací, nad 15 dnů s komplikacemi a z intervalu PN 8–14 dnů byla ke komplikacím přiřazena jedna čtvrtina pacientů. Výsledně by tak chřipka s komplikacemi připadala na 36% případů. Druhým zdrojem byla publikace uvádějící procento komplikací chřipky, zahrnující údaje z USA i Evropy, kde dosahoval podíl chřipky s komplikacemi 31,5% (5). Odhadovaný podíl pacientů v ČR byl velmi podobný údajům v uvedené publikaci, a proto byla publikovaná procenta pro jednotlivé komplikace (infekce horních cest dýchacích, bronchitida, sinusitida, pneumonie) použita k výpočtu nákladů. K léčbě každé komplikace byla uvažována pouze jedna antibiotická léčba (dle doporučených postupů). Zároveň byly do nákladů zahrnuty i náklady na vyšetření pacienta (krevní obraz, kvantitativní stanovení CRP, rtg hrudníku) podle typu komplikace. Průměrné náklady hrazené ze zdravotního pojištění rozpočtené na jednoho pacienta s chřipkou činí 294 Kč.

Zároveň je obvykle třeba léčit komplikace chřipky i dalšími nehrazenými přípravky, které si hradí sám pacient, stejně jako poplatky za další návštěvy lékaře a poplatky v lékárně. Celkově tak každý pacient vynaloží v průměru minimálně 72 Kč.

Náklady na hospitalizaci

Náklady na hospitalizaci zahrnují hospitalizaci jak pro chřipku, tak i pro komplikace ve vztahu k chřipce, tedy i hospitalizaci pro pneumonii a respirační a oběhové komplikace.

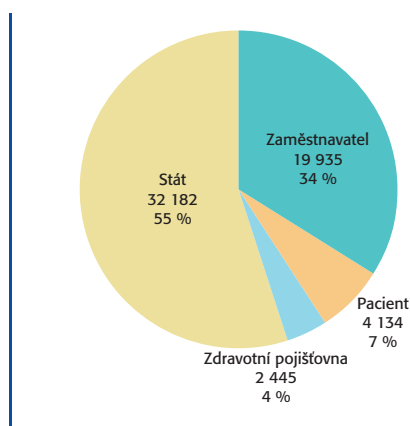
K výpočtům byly použity statistiky udávající počty hospitalizací z uvedených příčin, ze kterých byla část odpovídající věkové skupině a podílu zaměstnaných alokována do skupiny hospitalizace zaměstnaných ve spojení s chřipkou. Byly přiřazeny i odpovídající průměrné doby hospitalizací. Výsledně je tak uvažováno v cílové skupině 1 083 hospitalizací pro chřipku a pneumonie a 2 665 hospitalizací pro respirační a oběhové komplikace. První den hospitalizace je finančně ohodnocen jako pobyt na JIP ve výši 10 000 Kč, a na každý další den již mimo JIP jsou počítány náklady ve výši 1 000 Kč. Při přepočtu na všechny pacienty tak činí náklady ze zdravotního pojištění na každého s chřipkou 257 Kč. Každý pacient s chřipkou by dále sám zaplatil v průměru 12 Kč jako poplatek za pobyt v nemocnici.

Ztráta HDP

Výpočet vychází z předpokladu, že ekonomicky aktivní obyvatelstvo produkuje HDP, takže byl HDP rozpočten na jednoho zaměstnaného a jeden den. Z průměrné délky PN pak vyplývá, že ztráta HDP na jednoho pacienta s chřipkou představuje 32 182 Kč.

Celkové průměrné náklady na jedno onemocnění chřipkou (tj. na jednoho nemocného zaměstnance) pak činí 58 696 Kč, z čehož 55% představuje ztráta HDP, 34% činí náklady zaměstnavatele, 7% náklady pacienta a 4% náklady zdravotního systému (**obrázek 1**).

Obrázek 1 Rozložení nákladů na léčbu jednoho pacienta (zaměstnance) s chřipkou



Očkování proti chřipce

Náklady na očkování

Náklady na jedno očkování proti chřipce zahrnují náklady na vakcínu a její aplikaci (6). Při úhradě 1 Kč za 1 bod by tak měly celkově představovat 305,65 Kč na jednoho očkování pacienta.

Účinnost očkování

Účinnost očkování je závislá na mnoha faktorech. V literatuře se uvádí účinnost očkování u osob do 65 let 70–90% (3). U mladých zdravých dospělých je vyšší (3). V české studii z roku 2000, která sledovala vliv očkování proti chřipce u zaměstnanců v Mladé Boleslavi, je udávána účinnost 81,2% (3), což je přibližně uprostřed uvedeného intervalu.

Nákladová efektivita očkování

Nákladová efektivita závisí nejen na účinnosti očkování, ale i na výskytu chřipky – podílu nemocných v neočkované populaci v chřipkové sezoně. V posledních deseti letech, ze kterých jsou známy údaje (2001–2010), byla incidence chřipky v analyzované populaci, odvozená od frekvence PN v daném roce, mezi 1,1% a 9,7% (nemocní chřipkou, kteří zůstali doma v PN). Pokud bude uvažována účinnost vakcinace 81,2% a různá frekvence chřipky (od 1% do 10%), pak bude vakcinace nákladově efektivní i pro zaměstnavatele (který v tomto modelu nese náklady na vakcinaci svých zaměstnanců) od přibližně 2% výskytu chřipky ve skupině neočkovaných zaměstnanců (**tabulka 1, obrázek 2**).

Diskuse

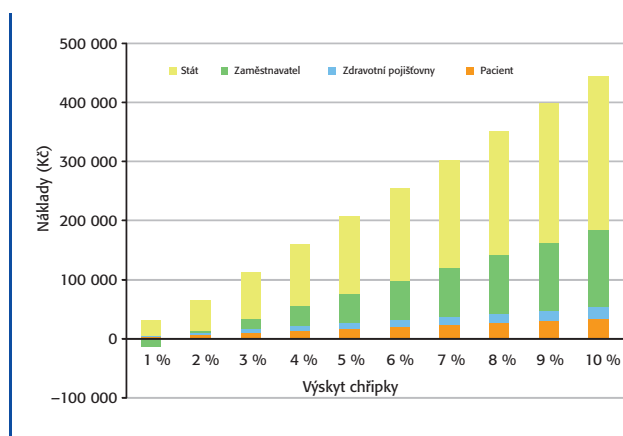
Jedním z cílů této práce bylo odhadnout výši a strukturu nákladů spojených s chřipkou u ekonomicky aktivní části po-

Tabulka 1 Ušetřené náklady spojené s chřipkovým onemocněním pro 100 očkovaných zaměstnanců ve srovnání se 100 neočkovanými zaměstnanci (frekvence chřipky = počet nemocných na 100 zaměstnanců)

Účinnost očkování 81,2 %	Neočkovaní	Očkovaní	Očkovaní – neočkovaní	
	Náklady/ 100 zaměstnanců	Náklady/ 100 zaměstnanců	Celková úspora/ 100 zaměstnanců*	Úspora pro zaměstnavatele/ 100 zaměstnanců**
Frekvence chřipky	1 %	0,19	0,81	
Náklady celkem	58 696 Kč	41 624 Kč	17 072 Kč	-14 386 Kč
Frekvence chřipky	2 %	0,38 %	1,62	
Náklady celkem	117 391 Kč	52 682 Kč	64 709 Kč	1 793 Kč
Frekvence chřipky	3 %	0,57	2,43	
Náklady celkem	176 087 Kč	63 741 Kč	112 346 Kč	17 972 Kč
Frekvence chřipky	4 %	0,75	3,25	
Náklady celkem	234 782 Kč	74 799 Kč	159 983 Kč	34 151 Kč
Frekvence chřipky	5 %	0,94	4,06	
Náklady celkem	293 Kč	85 858 Kč	207 620 Kč	50 330 Kč
Frekvence chřipky	6 %	1,13	4,87	
Náklady celkem	352 173 Kč	96 917 Kč	255 257 Kč	66 509 Kč
Frekvence chřipky	7 %	1,32	5,68	
Náklady celkem	410 869 Kč	107 975 Kč	302 894 Kč	82 688 Kč
Frekvence chřipky	8 %	1,51	6,49	
Náklady celkem	469 564 Kč	119 034 Kč	350 530 Kč	98 867 Kč
Frekvence chřipky	9 %	1,70	7,30	
Náklady celkem	528 260 Kč	130 092 Kč	398 167 Kč	115 046 Kč
Frekvence chřipky	10 %	1,88	8,12	
Náklady celkem	586 955 Kč	141 151 Kč	445 804 Kč	131 225 Kč

*Celospolečenská perspektiva (stát, zaměstnavatel, zdravotní pojišťovny, pacient)

**Perspektiva zaměstnavatele

Obrázek 2 Nárůst ušetřených nákladů na 100 očkovaných zaměstnanců při vzrůstající frekvenci chřipky v neočkované populaci

pulace (zaměstnanců) v České republice. Průměrné náklady na jednoho pacienta s chřipkou přesahovaly 58 000 korun.

Nejvýznamnější část těchto nákladů představuje ztráta HDP spojená s absencí zaměstnanců v pracovním procesu během pracovní neschopnosti (55 %), a dále náklady zaměstnavatele tvořené vyplácenou náhradou mzdy a také ušlým ziskem, který nebyl vytvořen rovněž v době pracovní neschopnosti (34 %). Každého pacienta s chřipkou pak toto onemocnění stojí v průměru více než 4 000 korun, z čehož většinu činí ušlá čistá mzda po dobu pracovní neschopnosti, zatímco ze zdravotního pojištění je v průměru vyplaceno na každého nemocného chřipkou téměř 2 500 korun, většina v podobě nemocenské. Z uvedených výsledků je možné vyvozovat, že nejvýznamnější náklady jsou generovány u ekonomicky aktivních osob (zaměstnanců) ve spojení s pracovní neschopností, a to jak celkově, tak i pro jednotlivé uvažované subjekty.

Dalším cílem bylo zjistit vliv prevence chřipky očkováním u této cílové skupiny osob na výši celkových nákladů spojených s tímto onemocněním. V této analýze nesl náklady na očkování zaměstnavatel, proto byla hledána hraniční frekvence výskytu chřipky ve sledované skupině obyvatel, při které by bylo očkování efektivní i pro tohoto plátce nákladů

spojených s očkováním. Při očekávané účinnosti očkování 81,2% byla tato hranice na úrovni 2%. S klesající účinností očkování by se pak tato hranice zvyšovala.

Vzhledem k tomu, že výše části nákladů se v této analýze odvíjí od průměrné mzdy v ČR na začátku roku 2012, bude u jednotlivých konkrétních zaměstnavatelů objem nákladů a úspor (spojených s vakcinací jejich zaměstnanců proti chřipce) kolísat také v závislosti na skutečné výši mezd jejich zaměstnanců.

Tato analýza nezohledňuje některé faktory, jako je obvykle lehčí průběh chřipkového onemocnění u lidí očkovaných, kteří přesto chřipkou onemocní, nebo nákladnější terapie i vyšetření u pacientů se závažnějšími komplikacemi, ani náklady na návštěvy odborných lékařů spojené s komplikacemi

chřipky nebo jejím závažným průběhem či náklady spojené s výskytem nežádoucích účinků vakcinace.

Závěr

Očkování proti chřipce jako významný krok v prevenci chřipkového onemocnění se jeví u skupiny ekonomicky aktivního obyvatelstva jako nákladově efektivní. Za předpokladu, že náklady na vakcinaci ponese zaměstnavatel, který nabídne očkování svým zaměstnancům jako jeden ze zaměstnaneckých benefitů, bude toto očkování nákladově efektivní i pro tohoto zaměstnavatele od frekvence výskytu chřipky (spojené s pracovní neschopností) v neočkované populaci zaměstnaných 2% a bude narůstat, pokud se bude tato frekvence zvyšovat.

Literatura

- 1 Kyncl J, Procházka B, Goddard NL, et al. A study of excess mortality during influenza epidemics in the Czech Republic, 1982 – 2000. *Eur J Epidemiol* 2005;20:365–71.
- 2 Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén, 2009.
- 3 Beran J, Havlík J. Chřipka. Praha: Maxdorf, 2005.
- 4 Kapla J et al. Chřipka. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ČSL JEP, 2002.
- 5 Ruf BR, Szucs T. Reducing the burden of influenza-associated complications with antiviral therapy. *Infection* 2009;37:186–96.
- 6 Sbírka zákonů č. 411/2011 – Vyhláška ze dne 14. prosince 2011.
- 7 Seznam úhrad SCAU120803.

Analýza nákladové efektivity dabigatranu v kardiovaskulární indikaci u pacientů s fibrilací síní

Jana Skoupá

Pharma Projects, s. r. o., Praha

Souhrn

Skoupá J. Analýza nákladové efektivity dabigatranu v kardiovaskulární indikaci u pacientů s fibrilací síní. *Farmakoekonomika* 2012;6:54–59

Předložená analýza nákladové efektivity hodnotí náklady a přínosy dabigatranu v indikaci prevence cévní mozkové příhody, systémové embolizace a mortality z vaskulárních příčin u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Markovův model porovnával dabigatran a současný standard v léčbě – warfarin – v celoživotním horizontu z perspektivy plátce. Klinická data vycházela ze studie RE-LY, náklady odpovídaly současně úrovni úhrad léčivých přípravků a výkonů v podmínkách České republiky. Výstupy byly náklady/QALY a náklady na rok získaného života (LYG).

V základním scénáři byly zjištěny náklady/QALY na úrovni 641 083 Kč a náklady na LYG 723 545 Kč. V rámci analýzy senzitivity byly modelovány relevantní vstupy, zejména věk léčených a účinnost warfarinizace hodnocená INR. Při modelaci vstupů se náklady na QALY pohybovaly v rozmezí 440 000 – 865 000 Kč.

Provedená analýza nákladové efektivity prokázala, že dabigatran je nákladově efektivní intervencí u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. Jak náklady na QALY, tak i náklady na LYG se pohybovaly pod obecně přijímanou hranicí nákladově efektivní intervence v České republice.

Klíčová slova

dabigatran, nákladová efektivita, fibrilace síní

Summary

Skoupá J. Cost-effectiveness analysis of dabigatran in the cardiovascular indication in patients with atrial fibrillation. *Farmakoekonomika* 2012;6:54–59

The presented cost-effectiveness analysis evaluates the costs and benefits of dabigatran in the indication of stroke, systemic embolism, and vascular mortality prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation.

A Markov model compared dabigatran and the current treatment standard - warfarin – from a life-time payer's perspective. Clinical data are based on the RE-LY study; costs reflect the current Czech reimbursement levels of pharmaceuticals and medical services. Model outcomes are cost per quality adjusted life-year (QALY) and cost per life-year gained (LYG).

Results show cost/QALY at a level of 641 083 CZK and costs/LYG of 723 545 CZK. In the sensitivity analysis relevant inputs were modeled, particularly age and effectiveness of warfarin. In the sensitivity analysis costs per QALY ranged from 440 thousand to 865 thousand CZK. The performed analysis showed that dabigatran is cost-effective in patients with non-valvular atrial fibrillation. Cost per QALY and cost per LYG ranged below the generally accepted threshold of cost-effective interventions in the Czech Republic.

Key words

dabigatran, cost-effectiveness, atrial fibrillation

Úvod pro problematiku

Dabigatran etexilát (přípravek Pradaxa) je perorální nízkomolekulární přímý inhibitor trombinu. Je prekursorem (prodrug) aktivní látky; dabigatran samotný je syntetický reverzibilní inhibitor trombinu, který se s vysokou afinitou a specificitou váže na trombin. Dabigatran (stejně jako rivaroxaban i apixaban) je široce používán v krátkodobé prevenci

trombotických příhod po ortopedických operacích „velkých“ kloubů (koleno, kyčel). Dabigatran i rivaroxaban byly rovněž schváleny v indikaci prevence cévní mozkové příhody, systémové embolizace a snížení mortality z vaskulárních příčin u pacientů s atriální (nevalvulární) fibrilací síní.

Cílem předložené analýzy je zhodnocení nákladové efektivity dabigatranu v indikaci

prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů s fibrilací síní (FS). Dávka dabigatranu v této indikaci je 150 mg 2x denně, alternativně 110 mg 2x denně. Žádost o stanovení výše a podmínek úhrady v této indikaci byla v České republice předložena 29. 8. 2011 a pravomocně schválena 14. 4. 2012.

Klinické podklady

Klinická studie III. fáze RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy) měla zhodnotit, zda je dabigatran noninferiorní vůči warfarinu s úpravou dávkování (na cílový interval INR v rozmezí od 2,0 do 3,0) z hlediska prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s FS a s nejméně jedním dalším rizikovým faktorem cévní mozkové příhody (1). Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 k podávání dabigatranu 150 mg nebo 110 mg 2x denně (ráno a večer) nebo warfarinu a sledování v měsících 1, 3, 6, 9 a 12 a následně každé 4 měsíce po randomizaci. Ve skupině užívající warfarin byl INR měřen nejméně jednou za 4 týdny. Souběžně s posuzovanou medikací bylo povoleno užívání ASS v dávce $\leq$ 100 mg denně, clopidogrelu, dipyridamolu nebo ASS/dipyridamolu (2).

Primárním sledovaným ukazatelem ve studii RE-LY byl výskyt cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolizace. Sekundární ukazatele zahrnovaly různé kompozitní parametry včetně mortality, hemoragické CMP, infarktu myokardu a tranzitorní mozkové ischemie (1). Hodnoceny byly i ukazatele bezpečnosti dabigatranu oproti warfarinu, zejména výskyt krvácení (včetně intracerebrálního).

Do studie bylo zařazeno celkem 18 113 pacientů na 951 klinických pracovištích ve 44 zemích. Přibližně polovina pacientů v každé léčebné skupině před zařazením do studie dlouhodobě užívala antagonisty vitamínu K (VKA) (3). Pacienti byli porovnatelní z hlediska základních vstupních kritérií. Medián délky následného sledování byl 2 roky. Kyselinu acetylsalicylovou užíval trvale během hodnoceného období srovnatelný podíl léčených (kolem 20 %). Kvalita managementu warfarinizovaných pacientů ve studii RE-LY se hodnotila stanovením procenta času, kdy byla hodnota INR v terapeutickém intervalu, tedy 2–3. Jednalo se v průměru o 64 % sledovaného období, což odpovídá hodnotě zjištěné i v jiných studiích.

S ohledem na primární ukazatele (hemoragická i ischemická CMP a systémová embolizace) prokázal dabigatran v obou dávkách noninferioritu oproti warfarinu ($p < 0,001$). Dávka 150 mg 2x denně byla vůči warfarinu superiorní ($p = 0,0001$; RR: 0,65; 95% CI: 0,52–0,81). Hemoragická nebo ischemická CMP a/nebo systémová embolizace se vyskytly s roční incidencí 1,11–1,54 % ve skupině dabigatranu a 1,71 % ve skupině warfarinu. Rovněž ve většině sekundárních sledovaných ukazatelů byla prokázána superiorita jedné nebo obou dávek dabigatranu oproti warfarinu (1).

Čas v terapeutickém intervalu (TTR – time in therapeutic range) u pacientů zařazených do skupiny s warfarinem ve studii

RE-LY široce kolísal (od 44 % do 77 %). Provedená post-hoc analýza ukázala, že výsledky zjištěné ve studii RE-LY zůstávají konzistentní bez ohledu na úroveň kontroly INR a prokazují snížení výskytu CMP a intrakraniálního krvácení při podávání dabigatranu v dávce 150 mg 2x denně a snížení výskytu závažného krvácení a intrakraniálního krvácení při podávání dabigatranu v dávce 110 mg 2x denně ve srovnání s warfarinem (4).

V rámci studie RE-LY byla hodnocena i řada podskupin pacientů (předchozí CMP, různá úroveň skóre CHADS, věk, stav renálních funkcí). Subanalýzy prokázaly, že výsledky zjištěné pro obě dávky dabigatranu byly ve všech podskupinách pacientů konzistentní.

Analýza nákladové efektivity

Analýza nákladové efektivity se týká dlouhodobé prevence cévní mozkové příhody u pacientů s FS. Základem pro hodnocení nákladové efektivity dabigatranu jsou výsledky studie RE-LY, porovnávající dabigatran a současný standard – warfarin.

Předpoklady použité v modelu

Zvoleným komparátorem je warfarin, v další linii kyselina acetylsalicylová. Volba komparátoru i léčba ve druhé linii vycházely z dostupné literatury a odborných doporučení (5,6). Pro model bylo (v případě antikoagulace warfarinem) třeba vyjít z předpokladu kompenzace (INR v doporučeném rozmezí 2–3). Klinické studie (např. RE-LY) ne vždy odpovídají reálné situaci v populaci mimo klinické hodnocení. Přehledová práce van Walravena prokázala, že pacienti mimo klinické studie setrvávají kratší dobu v doporučeném rozmezí INR v porovnání s údaji klinických studií (57 % vs. 66 %) (7). Další systematické hodnocení 22 studií pacientů s FS užívajících antikoagulancia potvrdilo, že míra efektivní antikoagulace (rozmezí 2–3 INR) závisí na řadě faktorů, jimiž jsou např.: (a) léčba na specializovaných pracovištích (64 %) vs. standardní monitorování prováděné lékaři první linie (52 %); (b) častější monitorování (64 %) vs. méně časté kontroly (59 %); (c) pacienti s nově zahájenou léčbou (57 %) vs. pacienti dlouhodobě warfarinizovaní (61 %) (8). Vzhledem k regionálnímu odlišnostem jsme se snažili využít lokální data z České republiky. V literatuře jsme našli pouze jednu práci hodnotící míru kompenzace při warfarinizaci (9). V této publikaci je uvedeno, že INR mimo rozmezí bylo identifikováno u 44 % pacientů (z 222 hodnocených). Proto byla v modelu uvažována data z České republiky (9) při zohlednění dalších literárních zdrojů – odhad podílu pacientů pod doporučenou hranicí a nad doporučenou hranicí (10), což v české publikaci není uvedeno. Po vyčerpání druhé linie léčby (v modelu kyselina acetylsalicylová) již není indikována další antikoagulační/antiagregační terapie. Tento postup je v souladu s odborným doporučením (11).

V základním scénáři vstupuje do modelu kohorta 10 000 pacientů s FS (non-valvulární) a nejméně jedním dalším ri-

Tabulka 1 Charakteristika použitého modelu v základním scénáři

Typ analýzy	Markovův model, CUA (náklady/QALY), CEA (náklady na LYG)
Populace pacientů	Pacienti s fibrilací síní (non-valvulární) s nejméně jedním dalším rizikovým faktorem pro vznik CMP, indikovaní k užívání antikoagulancií Výchozí kohorta 10 000 osob ve věku 71 let Odpovídá populaci v RE-LY
Porovnávané látky	Dabigatran vs. warfarin
Perspektiva analýzy	Plátce
Hodnocený horizont	Celoživotní
Diskontace	3,5 % PA (náklady i QALY)
Rok analýzy	2011

rizikovým faktorem (dle kritérií ve studii RE-LY) ve věku 71 let. Obecné charakteristiky modelu jsou uvedeny v **tabulce 1**. Hodnocen je celoživotní horizont v tříměsíčních cyklech. Podle závažnosti klinické příhody se pacienti mohou navrátit do funkčního stavu před příhodou, nebo se u nich může vyskytnout určitý stupeň disability. Míra disability přitom významně ovlivňuje náklady. Funkční status po CMP u pacientů s FS je dle literatury horší než u nemocných po CMP bez FS (12). U většiny pacientů s FS v akutní fázi (75 %) je funkční stav výrazně zhoršen oproti pacientům v akutní fázi bez FS (30 %). Horší funkční stav přetrvává u pacientů s FS i po 12 měsících (12). Rovněž data z registru prokazují, že FS zvyšuje pravděpodobnost disability (Rankinovo skóre > 1) tři měsíce po CMP o téměř 50 % (OR 1,43) a zvyšuje podíl dlouhodobě hospitalizovaných (13). V modelu byly uvažovány podíly disability na základě recentních studií, a to mírná forma disability u 40 %, těžká disability u 5 % (14).

Utility jsou kalkulovány na základě dostupné literatury (15,16), přičemž vycházejí ze čtyř základních stavů bez CMP a po CMP:

Tabulka 2 Disutility pro další klinické stavy včetně jejich komplikací, dle Sullivana a spol. (16)

	Průměr	SE
Ischemická CMP	0,139	0,011
Systémová embolizace (riziko)	0,120	0,009
Tranzitorní ischemická ataka	0,103	0,008
Intrakraniální hemoragie	0,181	0,014
Hemoragická CMP	0,139	0,011
Extrakraniální hemoragie (riziko)	0,181	0,014
Nezávažné krvácení	0,000	0,000
Akutní infarkt myokardu	0,125	0,009

- utilita bez cévní příhody (adjustována na věk – 0,81);
- cévní mozková příhoda bez disability (0,76);
- cévní mozková příhoda s mírnou formou disability (0,39);
- cévní mozková příhoda se závažnou disability (0,11).

Pro další klinické stavy včetně komplikací jsou uvažovány disutility podle publikace Sullivana a spol. (16) jak uvádí **tabulka 2**.

Vzhledem k chronickému charakteru FS je předpoklad, že pacienti budou užívat antikoagulační terapii doživotně. Ve specifických případech ji však přeruší, resp. ukončí a přejdou na léčbu druhé linie (kyselinu acetylsalicylovou). Terapie je ukončena v případě intrakraniální nebo extrakraniální hemoragie, v případě gastrointestinálního krvácení se léčba přeruší, u části pacientů může být znovu zahájena.

Pacienti s ischemickou CMP, tranzitorní mozkovou ischemií (TIA) nebo systémovou embolizací pokračují (po krátkém období přerušení v akutní fázi onemocnění). Pro pacienty po CMP, TIA i systémové embolizaci je uvažována stejná míra rizika vzniku následné příhody.

V modelu jsou uvažovány následující stavy:

- primární ischemická CMP (riziko závisí na anamnéze CMP a skóre CHADS, zvyšuje se s věkem);
- rekurentní ischemická CMP;
- TIA;
- systémová embolizace;
- intrakraniální hemoragie, hemoragická CMP;
- extrakraniální hemoragie (včetně gastrointestinálního krvácení);
- akutní infarkt myokardu;
- úmrtí.

Pravděpodobnosti výskytu klinických příhod vycházejí ze studie RE-LY (3). Ve větvi s warfarinem byla uvažována předpokládaná míra kompenzace INR (rozmezí 2–3) v České republice (9,10). Riziko (pravděpodobnost) ischemie a krvácení je v této větvi kalkulováno váženým průměrem podle INR < 2, INR 2–3 a INR > 3.

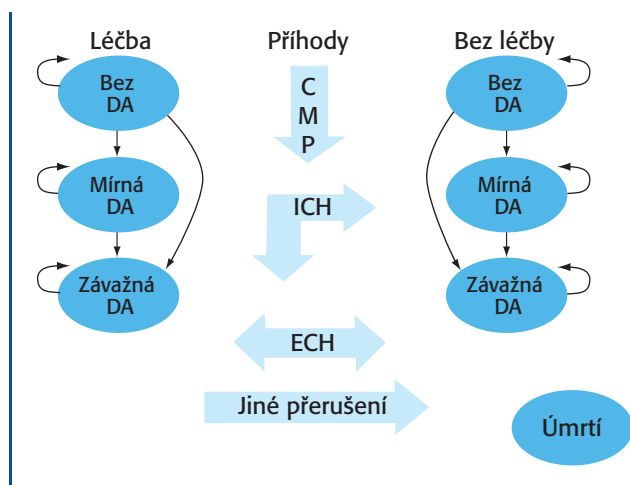
Model je schematicky znázorněn na **obrázku 1**.

Nákladové vstupy v modelu

Náklady na medikaci byly odvozeny od pravomocných revizí (warfarin 2,1707 Kč/den), resp. z podkladů držitele registrace (dabigatran 150 mg 2x denně 70 Kč/den).

V případě warfarinu byly zahrnuty náklady na monitorování, a to samostatně pro dobře a neuspokojivě kompenzovaného pacienta (2 751 Kč/rok vs. 5 502 Kč/rok). Úhrady vycházely z aktuálních údajů.

Data týkající se hospitalizace pro ischemickou a hemoragickou CMP byla získána z databáze zdravotní pojišťovny (DRG systém). Data jsou odstupňována podle míry závaž-

Obrázek 1 Schematické znázornění modelu

Vysvětlivky: DA – disabilita; CMP – cévní mozková příhoda; ICH – intrakraniální hemoragie; ECH – extrakraniální hemoragie

nosti funkčních obtíží (bez výraznější funkční poruchy až s výraznou funkční poruchou). Pro fatální případy byl uvažován vážený průměr jednotlivých příhod, tyto náklady vstupující do modelu uvádí **tabulka 3**. Následné náklady na rok po CMP, které vycházejí z údajů použitých ve správních říze-

ních, resp. z předpokladu 30denní hospitalizace/rehabilitace na úrovni 1 000 Kč/den, jsou uvedeny v **tabulce 4**.

Výsledky

Výsledky modelování jsou shrnuty v **tabulce 5**.

Inkrementální náklady na rok zachráněného života na úrovni 724 000 Kč i inkrementální náklady na QALY 641 000 Kč se pohybují pod hranici akceptovatelnou jako nákladově efektivní. Náklady na QALY leží pod trojnásobkem HDP.

Celkem bylo ve skupině dabigatranu o 290 příhod (na vstupní kohortu 10 000) méně než ve skupině s warfarinem, a to navzdory vyššímu počtu případů akutního IM i extrakraniálních hemoragií.

U pacientů léčených dabigatranem (v období aktivní terapie) bylo zabráněno 167 primárním ischemickým CMP a 174 rekurentním CMP oproti skupině léčené warfarinem.

V rámci analýzy sensitivity (AS) byly modelovány následující parametry modelu: věk (65 let a 80 let), diskontace nákladů a přínosu na úrovni 1 % a 5 % a rozmezí INR, jež byl ve 25–35 % pod 2 a ve 40–60 % v doporučeném rozmezí 2–3. AS pracuje s daty přepočtenými na pacienta v kohortě. Výsledky AS jsou uvedeny v **tabulce 6**.

Tabulka 3 Náklady na akutní příhody, cévní mozkovou příhodu (CMP) a krvácení

	Průměr	SE	Zdroj
Fatální CMP	38 863 Kč	3 886 Kč	ČPZP (vážený průměr)
Ischemická CMP bez disability	28 674 Kč	1 434 Kč	ČPZP
Ischemická CMP se střední disabilitou	33 716 Kč	1 686 Kč	ČPZP
Ischemická CMP se závažnou disabilitou	62 669 Kč	3 133 Kč	ČPZP
Systémová embolizace fatální	63 877 Kč	19 160 Kč	sukls56702/2008
Systémová embolizace nefatální	63 877 Kč	19 160 Kč	sukls56702/2008
Tranzitorní ischemická ataka	16 827 Kč	1 683 Kč	ČPZP
Intrakraniální krvácení fatální	60 798 Kč	6 080 Kč	ČPZP (vážený průměr)
Intrakraniální krvácení bez disability	44 532 Kč	2 227 Kč	ČPZP
Intrakraniální krvácení se střední disabilitou	56 803 Kč	2 840 Kč	ČPZP
Intrakraniální krvácení se závažnou disabilitou	77 334 Kč	3 867 Kč	ČPZP
Hemoragická CMP fatální	16 827 Kč	1 683 Kč	ČPZP (vážený průměr)
Hemoragická CMP bez disability	60 798 Kč	6 080 Kč	ČPZP
Hemoragická CMP se střední disabilitou	44 532 Kč	2 227 Kč	ČPZP
Hemoragická CMP se závažnou disabilitou	56 803 Kč	2 840 Kč	ČPZP
Extrakraniální krvácení fatální	20 160 Kč	4 032 Kč	FE 2(2); 2007;45-50
Extrakraniální krvácení nefatální	20 160 Kč	3 024 Kč	FE 2(2); 2007;45-50
Nezávažné krvácení	250 Kč	100 Kč	1 kontrolní vyšetření
Akutní infarkt myokardu	100 000 Kč	20 000 Kč	KV kongres Brno 2008

Tabulka 4 Náklady na následnou péči po cévní mozkové příhodě (CMP)

	Průměr	SE	Zdroj
Stav po CMP bez postižení/rok	9 598 Kč	1 500 Kč	SUKLS127768/2010
Stav po CMP s mírným postižením/rok	9 598 Kč	1 500 Kč	SUKLS127768/2010
Stav po CMP se závažným postižením	30 000 Kč	15 000 Kč	Rehabilitace 30 dní/hospit

Tabulka 5 Výsledky modelování

Populace 10 000, celoživotní horizont	Dabigatran 150 BID	Warfarin	Rozdíl
Přímé náklady			
Medikace	1 671 748 116 Kč	315 868 903 Kč	1 355 879 213 Kč
Náklady na příhody	255 388 117 Kč	265 076 639 Kč	–9 688 522 Kč
Následné náklady	1 342 844 916 Kč	1 421 586 538 Kč	–78 741 622 Kč
Přímé náklady celkem	3 269 981 149 Kč	2 002 532 080 Kč	1 267 449 069 Kč
Výstupy			
Roky života (LY)	95 185 Kč	93 433 Kč	1 752 Kč
QALY	70 815 Kč	68 838 Kč	1 977 Kč
Inkrementální náklady na hodnocené výstupy			
ICER/LY (DBG vs. warfarin)		723 545 Kč	
ICER/QALY (DBG vs. warfarin)		641 083 Kč	

Tabulka 6 Výsledky analýzy senzitivity

	Náklady	QALY	ICER
Základní scénář	126 745 Kč	0,20	641 083 Kč
Věk 65 let	153 348 Kč	0,28	541 230 Kč
Věk 80 let	90 042 Kč	0,12	754 217 Kč
Diskontace 1 % (výstupy)	126 745 Kč	0,26	480 222 Kč
Diskontace 5 % (výstupy)	126 745 Kč	0,17	752 242 Kč
Diskontace 1 % (náklady)	149 517 Kč	0,20	756 266 Kč
Diskontace 5 % (náklady)	115 965 Kč	0,20	586 558 Kč
INR 2–3 (40 %); < 2 (25 %)	121 664 Kč	0,28	438 720 Kč
INR 2–3 (60 %); < 2 (30 %)	128 904 Kč	0,15	864 858 Kč
INR 2–3 (50 %); < 2 (35 %)	125 815 Kč	0,19	645 452 Kč

Výsledky AS prokázaly robustnost výsledků základního scénáře. Nižší věková hranice (65 let) vede k nižším inkrementálním nákladům, a to navzdory „delší“ léčbě při úvaze celoživotního horizontu. Z výsledků AS je rovněž zřejmé, že horší kompenzace INR při terapii warfarinem zlepšuje parametry nákladové efektivity dabigatranu. I při uvažovaném vysokém podílu pacientů v doporučeném rozmezí 2–3 (60 % kohorty) je intervence stále nákladově efektivní a ICER dosahuje 864 000 Kč, což stále leží pod hranicí trojnásobku HDP/osobu v ČR.

Dále jsme v rámci analýzy senzitivity modelovali počet vyšetře-

ní INR, neboť skutečný roční počet vyšetření v České republice není veřejně znám. V analýze senzitivity jsme proto předpokládali nižší počet vyšetření INR, a to u dobře kompenzovaných pacientů 12 vyšetření za rok (frekvence přibližně 1x za 4 týdny) a u nekompenzovaných pacientů 16 vyšetření za rok (1x za 3,3 týdne). Subanalýza potvrdila nákladovou efektivitu dabigatranu (783 741 Kč/QALY a 694 418 Kč/LYG).

Diskuse s závěry

V oblasti kardiologie v posledních letech obecně zaznamenáváme jen omezený počet nových molekul. A pokud jsou dostupné, obvykle jen obtížně splňují podmínky nákladové

efektivitu. Dabigatran nákladovou efektivitu v podmínkách České republiky prokázal. Použití přímých inhibitorů trombinu u pacientů s fibrilací síní v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace lze považovat za průlom v léčbě. Řada studií hovoří o neuspokojivé kompenzaci pacientů, kteří užívají warfarin. Tato skutečnost byla popsána také v České republice (9). I domácí publikace ukazují, že je třeba warfarinizované pacienty více edukovat o rizicích terapie a životním stylu během léčby (17). Z dotazníku, který byl 102 léčenými vyplněn, vyplynulo, že 36% z nich neznalo rizika krvácení. Navíc téměř dvě třetiny užívaly další komedikaci (více než 4 současně indikovaná léčiva), třetina opakovaně nakupovala volně prodejná léčiva, přičemž většina z nich lékárníka o warfarinizaci neinformovala. Dvě třetiny léčených neznaly interakce s potravou a nedomnívaly se, že potrava může účinek warfarinu negativně ovlivnit. Neuspokojivé výsledky léčby, související se špatnou adherencí k terapii, byly popsány i v zahraniční literatuře (18).

Nové přípravky, které jsou nejen efektivní (noninferiorní, nebo dokonce superiorní v porovnání s vynikajícím účinkem warfarinu), ale zároveň nevyžadují laboratorní monitorování, jsou bezpochyby vítány. Dabigatran se tak prosazuje v celé Evropě a prokazuje nejen klinický, ale také ekonomický přínos. Ve Skotsku propočítali inkrementální náklady/QALY na úrovni 7 000 £ (přibližně 210 000 Kč), s rozmezím 1 500 – 13 000 £. K velmi podobným výsledkům dospěla i NICE (hodnoceno v celoživotním horizontu).

V České republice může dabigatran indikovat i předepisovat pouze specialista (neurolog, kardiolog, internista). Přenositelnost preskripce byla zdravotními pojišťovnami zamítnuta. Byť takový postup odpovídá běžné praxi, vede ke zvýšení nákladů na vyšetření specialistou oproti kapitační platbě při předpisu praktickým lékařem. Lze však očekávat, že v následujících letech, spolu se snížením ceny dabigatranu, bude toto stanovisko přehodnoceno.

Literatura

- Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157:805–10, 810.e1–2.
- SPC Pradaxa.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* 2010;376:975–83.
- Rash A, Downes T, Portner R, et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151–6.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee a ESO Writing Committee: Management ischemické cévní mozkové příhody a tranzitorní ischemické ataky – doporučení European Stroke Organisation (ESO) 2008, aktualizace leden 2009.
- van Walraven C, Jennings A, Oake N, et al. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. *Chest* 2006;129:1155–66.
- Dolan G, Smith LA, Collins S, et al. Effect of setting, monitoring intensity and patient experience on anticoagulation control: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1459–72.
- Bučková J, et al. Léčba warfarinem – regionální informovanost nemocných, prediktory nedostatečné a nadměrné antiagulační (project WWWarfarin: Do they know what is Warfarin?). Den mladých kardiologů, Brno 2009; Abstrakt *Cor Vasa* 2009;51:542.
- Jones M, McEwan P, Morgan CL, et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005;91:293–8.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.
- Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760–4.
- Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32(2):392–8.
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–26.
- Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics* 2003;21:191–200.
- Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, et al. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics* 2006;24:1021–33.
- Urbánek K, Kohlová I, Úrge J, et al. Informovanost, percepce rizik a compliance pacientů užívajících warfarin. *Klin Farmakol Farm* 2008;22:6–10.
- Kimmel SE, Chen Z, Price M, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (INRANGE) Study. *Arch Intern Med* 2007;167:229–35.

Evropský kongres ISPOR, Berlín 2012: posterová sdělení českých autorů

■ L. Fuksa, M. Heislerová, K. Baloghová, J. Hambálek: **Health economics in the Czech Republic and insurance coverage decision making in 2008–2009: a retrospective analysis**

■ I. Hradecká, B. Říhová, R. Horová, R. Demlová: **The cost study of treating MCRC with bevacizumab plus chemotherapy in the real clinical practice in the Czech Republic**

■ J. Klimeš, T. Doležal, M. Vcelka, E. Suchánková, K. Kruntorádová: **Expenditures and availability of orphan drugs in the Czech Republic: seven year experience (2004–2010)**

■ L. Šenolt, B.B. Hansen, M. Strandberg-Larsen, E. Dokoupilová: **Improvements in physical function and disability in patients with rheumatoid arthritis after treatment with NNC0109-0012 (anti-IL-20 mAb) in a phase 2A trial**

■ L. Šenolt, B.B. Hansen, M. Strandberg-Larsen, E. Dokoupilová: **Improvements in patient-reported pain and global disease activity in rheumatoid arthritis patients after treatment with NNC0109-0012 (anti-IL-20 mAb) in a phase 2A trial**

■ K. Kruntorádová, J. Klimeš, T. Doležal, M. Vcelka, A. Petříková: **Work productivity and productivity costs of patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriasis in the Czech Republic**

■ T. Doležal, J. Klimeš, M. Vcelka: **Direct and productivity costs of rheumatoid arthritis in the SLOVAK REPUBLIC– cost-of-illness study**

■ J. Klimeš, M. Vcelka, T. Doležal, E. Suchánková: **Cost-effectiveness analysis of once daily versus twice daily tacrolimus in post-renal transplant patients in the Czech Republic**

■ V. Vítová, A. Tichopád, M. Šturdíková, Z. Kučera, D. Lysák, Z. Kořístek: **Cost-effectiveness of hematopoietic stem cell mobilization strategies in multiple myeloma and lymphoma patients in the Czech Republic**

■ A. Tichopád, C. S. Roberts, A. Skoczyńska, W. Hryniewicz, I. Gembula, P. Hájek, P. Křížová, J. Motlová, M. Avdičová: **Burden of invasive pneumococcal diseases in older adults in the new EU countries of the Central Europe**



