

přehledové práce

Léčba pacientů s obtížně léčitelným asthma bronchiale v České republice – studie cost-of-illness

Tomáš Doležal, Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Úvod

Asthma bronchiale se svojí prevalencí řadí k nejčastějším chronickým onemocněním dýchacích cest. Jeho nejtěžší forma, těžké perzistující astma, je podle Světové iniciativy pro astma (GINA) definována každodenními příznaky astmatu, včetně nočních, které bývají provázeny častými exacerbacemi a omezením fyzických aktivit, s FEV_1 pod 60 % náležitých hodnot a/nebo variabilitou PEF větší než 30 %.

Ačkoliv u poměrně vysokého procenta takto nemocných pacientů je možné za cenu kombinované léčby dosáhnout výrazného omezení výskytu symptomů, existuje skupina nemocných, u kterých běžná doporučená léčba selhává a astma se stává obtížně kontrolovaným.

Definici perzistujícího astmatu stanovuje Americká hrudní společnost (ATS). Definice posuzuje dva hlavní a několik vedlejších klinických ukazatelů typických pro obtížně léčitelné astma (OLA) a je z klinického hlediska dobře použitelná (**tabulka 1**). Zahrnuje posouzení tíže symptomů astmatu, frekven-

ci exacerbací, závažnost bronchiální obstrukce a náročnost léčby. Aplikace této definice u konkrétního pacienta předpokládá, že byly vyloučeny jiné patologické procesy, které by mohly být za bronchiální astma mylně považovány, že byly došetřeny možné komplikující faktory astmatu a že spolupráce pacienta s lékařem je na přiměřené úrovni.

OLA je tedy možné definovat jako nemožnost dosažení kontroly onemocnění při dodržování režimových opatření a při řádné, minimálně šestiměsíční léčbě, jejíž součástí jsou vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů a/nebo jejich systémové podání.

Klinicky se OLA může projevit každodenními symptomy astmatu, a to i přes adekvátní maximální léčbu s fixovanou bronchiální obstrukcí bez diurnální variability, náhlými a nepředvídatelnými epizodami fatálního zhoršení astmatu, velmi častými exacerbacemi vyžadujícími léčbu systémovými kortikosteroidy nebo i dobře kontrolovanými symptomy astmatu, avšak za cenu užívání vysokých dávek kortikosteroidů s rizikem výskytu jejich nežádoucích účinků.

Tabulka 1 Definice obtížně léčitelného astmatu podle Americké hrudní společnosti (ATS)

Hlavní kritéria obtížně léčitelného astmatu (OLA)*

1. Trvalá nebo téměř trvalá (více než 6 měsíců v roce) léčba systémovými kortikosteroidy
2. Nutnost léčby vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (beclomethason > 1 250 μ g, budesonid > 1 200 μ g, fluticason > 1 000 μ g)

Vedlejší kritéria OLA*

1. Nutnost další udržovací léčby kromě inhalačních kortikosteroidů (dlouhodobě působící β_2 -mimetika, theophylliny nebo antileukotrieny)
2. Každodenní nebo téměř každodenní užívání záchranné léčby β_2 -mimetiky
3. Trvající obstrukce dýchacích cest (FEV_1 < 80 % normy a/nebo diurnální variabilita PEF > 20 %)
4. Jedno nebo více akutních ošetření lékařem pro zhoršení astmatu za rok
5. Více než 2 nárazy systémovými kortikosteroidy pro exacerbaci astmatu za rok
6. Rychlé zhoršení stavu po snížení dávky systémových či inhalačních kortikosteroidů o 25 %
7. Epizoda téměř fatálního astmatu v anamnéze

*Pro splnění definice OLA je třeba dosáhnout alespoň 1 hlavního a 2 vedlejších kritérií

přehledové práce

Při celkové prevalenci astmatu v ČR (asi 800 000 nemocných) lze odhadnout, že OLA trpí přibližně 5 % astmatické populace, tj. 17 500–20 000 (podle některých odhadů je počet takto nemocných ještě poněkud vyšší).

Farmakoekonomika asthma bronchiale

Vzhledem k již výše zmiňované vysoké prevalenci, ale též incidenci astmatu v populaci představují náklady spojené s jeho léčbou zcela jistě velice významnou položku zdravotních rozpočtů. Řada států již byla schopna vyčíslit své přímé i nepřímé výdaje na léčbu pacientů s touto diagnózou (1). Například americká farmakoekonomická studie odhadla pro rok 2002 náklady na astma ve výši 14 miliard USD. Z této částky tvořily přímé náklady 67 % a nepřímé 33 % (2,3).

Je rovněž dobře prokázáno, že úměrně tíži klinického obrazu asthma bronchiale rostou lineárně také náklady na jeho léčbu. Dokumentují to i výsledky španělské farmakoekonomické analýzy, ve které průměrné roční náklady na jednoho pacienta ve stadiu mírného astmatu dosáhly částky 1 336 USD, avšak ve stadiu středně těžkého astmatu 3 407 USD a u pacientů s těžkým perzistujícím astmatem se tyto výdaje vyšplhaly až na 6 393 USD (4). Je proto zcela logické předpokládat, že ve skupině pacientů s obtížně léčitelným astmatem budou náklady na jednoho pacienta nejvyšší.

Významným faktorem v nákladech na terapii asthma bronchiale jsou náklady na hospitalizaci v období jeho špatné kompenzace. Podstatným však podle různých studií zůstává poznatek o minimalizaci těchto nákladů v případě optimalizace stávající terapie (5).

Z dosavadních klinických zkušeností je rovněž zřejmé, že nedodržování doporučených postupů může vést nejenom ke zhoršení stavu nemocného, ale též k výrazné eskalaci nákladů spojených s léčbou (6).

Cíl studie

Cílem této farmakoekonomické studie bylo vyčíslit náklady na léčbu obtížně léčitelného asthma bronchiale v České republice. Sledovány byly jak přímé (náklady na farmakoterapii, hospitalizace, ambulantní návštěvy, přidružená onemocnění), tak nepřímé náklady (ztráta pracovní schopnosti – pobírání částečného či plného invalidního důchodu, dny strávené v pracovní neschopnosti).

Metodika

Jedná se o farmakoekonomickou studii typu cost-of-illness studující strukturu nákladů pacientů s obtížně léčitelným

asthma bronchiale. Data byla sbírána retrospektivně ve vybraných klinických centrech (Pneumologická klinika FTN Praha, Pneumologická klinika FN Bulovka Praha, Plicní klinika FN Hradec Králové a Klinika TRN FN Brno-Bohunice), která jsou určena pro dispenzarizaci pacientů s obtížně léčitelným astmatem. Sběr dat probíhal od srpna 2006 do listopadu 2006.

Pro sběr dat byl vytvořen jednotný záznamový list, který obsahoval následující údaje:

Demografická data

- pohlaví
- věk
- pracovní zařazení – zaměstnanec, OSVČ, invalidní důchod, částečný invalidní důchod
- celkový příjem za měsíc
- počet dnů pracovní neschopnosti v uplynulém roce

Údaje související s diagnózou OLA

- datum diagnózy asthma bronchiale
- přidružená onemocnění související s OLA a vysokými dávkami systémových kortikosteroidů
- hypertenze
- osteoporóza/osteopenie
- gastrointestinální refluxní choroba
- endokrinopatie (např. diabetes mellitus)
- katarakta
- obezita
- imunodeprese

Zdravotní (přímé) náklady spojené s diagnózou OLA

- hospitalizace na standardním lůžku
- hospitalizace na JIP
- medikace vyjmutá z paušálu
- návštěvy lékařské služby první pomoci (LSPP)
- návštěvy specialistů (TRN)
- lázeňská péče
- jiná ústavní péče (např. LDN)

Zdravotní (přímé) náklady spojené s přidruženými diagnózami

- hospitalizace na standardním lůžku
- hospitalizace na JIP
- medikace vyjmutá z paušálu
- návštěvy lékařské služby první pomoci (LSPP)
- návštěvy specialistů
- lázeňská péče
- jiná ústavní péče (např. LDN)

Medikace pro respirační trakt

- systémové kortikosteroidy
- inhalační kortikosteroidy
- nazální kortikosteroidy
- β_2 -mimetika
- fixní kombinace
- antihistaminika

- anticholinergika
- methylxantiny
- antileukotrieny
- antibiotika
- ostatní

Medikace přidružených onemocnění

- zejména medikace pro osteoporózu, gastrointestinální, kardiovaskulární a endokrinologické diagnózy

Studie byla provedena z perspektivy plátce zdravotní péče. Kalkulovány byly úhrady léčiv, hospitalizací a ambulantní péče podle platných číselníků zdravotních pojišťoven. Jako hodnota bodu byla použita úhrada 1,05 Kč/bod. Podle platných číselníků zdravotních pojišťoven je úhrada za komplexní vyšetření odborným lékařem TRN 474 bodů, za cílené vyšetření lékařem TRN 242 bodů a kontrolní vyšetření lékařem TRN 121 bodů.

Pro zahrnutí celospolečenské perspektivy byly současně sbírány též nepřímé náklady u pacientů s OLA. Kalkulace nepřímých nákladů vycházela z platných sociálních dávek a průměrné hrubé mzdy v ČR za rok 2005, ze které stát odvádí 13 % na zdravotní pojištění. Nepřímé (sociální) náklady na jednoho pacienta v plném invalidním důchodu tak činí 124 260 Kč ročně.

Tabulka 2 Přidružená onemocnění

Diagnóza	Počet pacientů	Procenta
Hypertenze	19	37,3 %
Osteoporóza	17	33,3 %
Osteopenie	1	2 %
GIT ulcerace	4	7,8 %
Gastroezofageální reflux	12	23,5 %
Deprese	17	33,3 %
Diabetes 2. typu	3	5,9 %
Cushingův syndrom	2	3,9 %
Hyperprolaktinemie	1	2 %

Tabulka 3 Čerpání zdrojů zdravotní péče v průběhu 1 roku

Typ zdroje	Pro diagnózu OLA	Přidružená onemocnění	Celkem
Hospitalizace na standardním lůžku (dny/rok)	10,4	1,4	11,8
Hospitalizace na JIP (dny/rok)	2,3	0,3	2,6
Návštěvy LSPP (počet/rok)	7,8	0,3	8,1
Návštěvy TRN (počet/rok)	15,6	–	15,6
Návštěvy ostatní specializace (počet/rok)	–	4,8	4,8
Lázeňská péče (dny/rok)	6,2	0	6,2

Výsledky

Studie se zúčastnilo celkem 51 pacientů (32 žen a 19 mužů; průměrný věk 42,5 let), kteří splnili vstupní diagnostická kritéria pro OLA, a tedy i vstupní kritéria pro zařazení do studie. Průměrná doba od určení diagnózy astmatu činila v uvedeném souboru 17,5 roku; 34 pacientů pobíralo invalidní důchod (66,7 %), z toho 33 plný invalidní důchod a 1 částečný invalidní důchod. U 8 pacientů (44 % z těch, kteří nepobírají invalidní důchod) se podařilo zjistit počet dnů, které v roce strávili v pracovní neschopnosti. Průměrný počet dnů strávených v pracovní neschopnosti byl u této podskupiny 93,3.

Hypertenzi ve sledovaném souboru trpělo 37,3 % pacientů (19 pacientů), osteoporózou 33,3 % (17 pacientů), u 1 pacientky byla zjištěna osteopenie. Gastropatií z užívání vysokých dávek systémových kortikosteroidů trpělo 31,4 % pacientů (16 z 51), z toho ve 25 % případů byly zjištěny již rozvinuté ulcerace, u ostatních gastroezofageální reflux. U 3 osob ze souboru byl i přes poměrně nízký věk již rozvinutý diabetes mellitus 2. typu (5,9 %), u 2 sekundární Cushingův syndrom (3,9 %) a 1 pacientky hyperprolaktinemie (2 %). U 33,3 % byly popsány příznaky depresivní poruchy (17 pacientů), (**tabulka 2**).

Přímé zdravotní náklady

Hospitalizace a ambulantní péče

Průměrná doba hospitalizace na standardním lůžku oddělení TRN za uplynulých 365 dní byla 10,4 dny; na oddělení JIP z důvodu akutního zhoršení příznaků v oblasti respiračního traktu 2,3 dny. Sledovaná skupina pacientů s OLA také v průběhu roku navštívila v průměru 7,8krát lékařskou službu první pomoci (LSPP). V průběhu jednoho roku navštívil každý jeden pacient s OLA svého specialistu TRN v průměru 15,6krát.

Další významné čerpání zdrojů činila lázeňská péče – pacienti ve sledované kohortě strávili v lázeňské péči v průměru 6,2 dne/rok. Pro přidružená onemocnění byli pacienti hospitalizováni v průměru další 1,4 dne na standardním lůžku, 0,3 dne na lůžku JIP, navštívili LSPP v průměru 0,3krát a ostatní specialisty v průměru 4,8krát za rok (**tabulka 3**).

Při dosažení průměrných úhrad za zdravotní péči vychází násled-

přehledové práce

dující struktura přímých zdravotních nákladů na jednoho pacienta s OLA následovně: hospitalizace na standardním lůžku 11 800 Kč/rok, hospitalizace na JIP 52 000 Kč/rok, návštěvy u ambulantního specialisty odbornosti TRN 7 764 Kč/rok, návštěvy u ostatních specialistů 2 520 Kč/rok, návštěvy na lékařské službě první pomoci 1 620 Kč/rok a lázeňská péče 8 060 Kč/rok.

Medikace pro respirační systém

V této kategorii byly hodnoceny přímé náklady spojené přímo s diagnózou obtížně léčitelného asthma bronchiale. Celková průměrná úhrada na respirační medikaci byla v průměru 40 820 Kč/1 pacientorok. Průměrné náklady podle užívaných lékových skupin shrnuje **tabulka 4**.

Tabulka 4 Náklady (úhrady) na respirační medikaci u pacientů s obtížně léčitelným astmatem za 1 rok

Skupina	Náklady/1 rok
Systémové kortikosteroidy	1 536 Kč
Inhalační kortikosteroidy	218 Kč
Nazální kortikosteroidy	1 128 Kč
β ₂ -mimetika	4 209 Kč
Fixní kombinace	17 228 Kč
Antihistaminika	1 224 Kč
Anticholinergika	3 991 Kč
Methylxantiny	1 103 Kč
Antileukotrieny	9 439 Kč
Antibiotika	719 Kč

Ostatní medikace pro přidružená onemocnění

Pro přidružená onemocnění, která je možné dát do příčinné souvislosti s diagnózou OLA, zejména s podáváním vysokých dávek systémových kortikosteroidů, byly vyčísleny náklady na medikaci v průměrné výši 6 205 Kč na pacienta a rok.

Nejvyššími položkami v této kategorii byla medikace pro osteoporózu (bisfosfonáty), pro gastroezofageální reflux (prokinetika – zejména itoprid a inhibitory protonové pumpy) a pro deprese (antidepresiva III. a IV. generace). Medikace pro přidružená onemocnění tvořila z celkových nákladů na farmakoterapii 13 %.

Nepřímé náklady

Při kalkulaci nepřímých, tzv. sociálních, nákladů jsme zvažovali výdaje, které jsou spojeny s invalidizací pacientů. V souboru bylo 34 pacientů pobírajících invalidní důchod (66,7 %), z čehož 33 pobíralo plný invalidní a 1 částečný invalidní

důchod. U 8 pacientů (44 % z těch, kteří nepobírají invalidní důchod) se podařilo zjistit počet dnů, které v daném roce strávili v pracovní neschopnosti. Průměrný počet dnů v pracovní neschopnosti byl u této podskupiny 93,3. Tato hodnota odpovídá 40 % času z celého pracovního roku, který strávili v pracovní neschopnosti.

Pro pacienty v plném invalidním důchodu jsou výdaje státu složeny ze sociálních dávek (průměrná hodnota plného invalidního důchodu byla k 31. 12. 2005 podle ČSÚ – 7 537 Kč/měsíc) a částky, kterou odvádí stát ve formě zdravotního pojištění (13 % z průměrné měsíční mzdy, tj. z částky 21 674 Kč za rok 2005).

Propočtem počtu pacientů v invalidním důchodu jsme došli k průměrné částce na jednoho pacienta s diagnózou obtížně léčitelného asthma bronchiale – 82 881 Kč ročně.

Podle údajů Ministerstva práce a sociálních věcí ČR se nemocenské dávky v roce 2006 pohybovaly v rozmezí 25–69 % z denní mzdy až do maximální částky 642 Kč denně. Aplikací této hodnoty na zjištěný počet pracovních dnů u jedné třetiny pacientů v naší kohortě docházíme k průměrné hodnotě 19 767 Kč na pacienta s diagnózou OLA ročně.

Z pohledu farmakoeconomického hodnocení v rámci celé společnosti bývá zohledňována také ztráta produktivity, kterou lze vyjádřit hodnotou ušlého HDP. Je obvyklé, že nebývá použita hodnota celoročního HDP, neboť při určité míře nezaměstnanosti existuje přirozený tlak na trhu práce na obsazení takového pracovního místa. Z toho důvodu je použita 6měsíční hodnota HDP na obyvatele (145 502 Kč). Při 66,7 % pacientů s OLA v invalidním důchodu je průměrná hodnota na jednoho pacienta s OLA 97 050 Kč ročně (**tabulka 5**).

Tabulka 5 Struktura nepřímých nákladů u pacientů s obtížně léčitelným astmatem za 1 rok

Skupina	Náklady/1 rok
Sociální dávky + zdravotní pojištění	82 881 Kč
Nemocenské dávky	19 767 Kč
Ztráta produktivity	97 050 Kč
Celkem	199 698 Kč

Hodnota nepřímých nákladů je tedy složena ze sociálních a zdravotních dávek u pacientů v invalidním důchodu, nákladů na nemocenské dávky a ztráty produktivity.

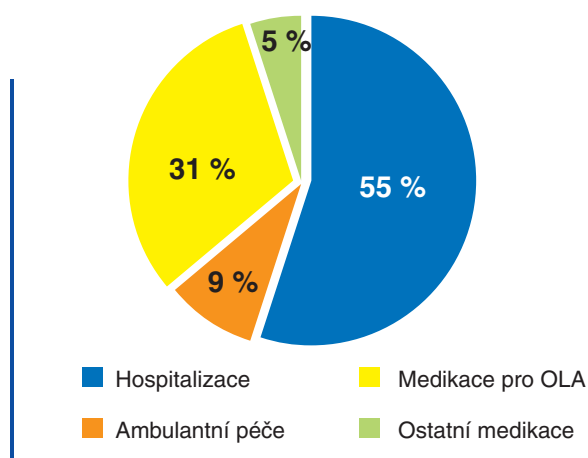
Výsledky – celkem

Celková struktura přímých i nepřímých nákladů na jednoho průměrného pacienta je vyjádřena v **tabulce 6**. Přímé zdra-

voční náklady (hospitalizace, ambulantní péče, medikace) tvoří 40 % celkových nákladů, nepřímé náklady (invalidizace, ztráta pracovní schopnosti) zbylých 60 %. Tento poměr odráží výsledky podobných zahraničních farmakoekonomických analýz typu cost-of-illness.

Z **obrázku 1** je zřejmé, že u pacientů s OLA více než polovinu přímých zdravotních nákladů tvoří náklady na hospitalizaci a druhou nejvýznamnější položkou jsou náklady na antiastmatickou medikaci. Menšími položkami jsou náklady na ambulantní péči a ostatní medikace pro přidružená onemocnění. Na základě v úvodu studie uvedeného počtu pacientů s OLA v České republice by celkové přímé roční náklady tvořily 2,6 až 3,9 miliardy Kč. Při aplikaci přísnějších dia-

Obrázek 1 Struktura přímých nákladů na jednoho pacienta s obtížně léčitelným astmatem



Tabulka 6 Struktura nákladů na pacienta s obtížně léčitelným astmatem v ČR za 1 rok

Přímé náklady na OLA (hospitalizace, ambulantní péče)	83 764 Kč
Medikace pro OLA	40 820 Kč
Medikace pro přidružená onemocnění	6 205 Kč
Přímé náklady celkem	130 789 Kč
Nepřímé náklady	199 698 Kč
Celkem	330 487 Kč

gnostických pravidel připravených Českou pneumologickou společností je počet pacientů s OLA odhadován pouze v rozmezí 3 000 až 4 000 pacientů. I v tomto případě, tedy při nižším počtu takto nemocných pacientů, by však přímé náklady tvořily 392 až 523 milionů Kč ročně a celkové (přímé + nepřímé) náklady až 991 milionů až 1,3 miliardy Kč ročně.

Závěr

Tato farmakoekonomická analýza je první svého druhu u diagnózy asthma bronchiale v podmínkách České republiky. Z těchto důvodů nejsme schopni učinit srovnání s jinými lehčími stadii asthma bronchiale. Ačkoliv zvolená metodika přinesla data poměrně vysoké kvality bez chybějících údajů, stále se jedná o retrospektivní sběr dat, který má své známé slabiny v porovnání s prospektivně plánovanou studií.

Práce byla podpořena výzkumným grantem společnosti Novartis.

Literatura

- 1 Al Marri MR. Asthma hospitalizations in the state of Qatar: an epidemiologic overview. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96: 311–15.
- 2 Bootman JL, Crown WH, Luskin AT. Clinical and economic effects of suboptimally controlled asthma. *Manag Care Interface* 2004; 17:31–6.
- 3 McIvor RA. Pharmacoeconomics in pediatric asthma. *Chest* 2001; 120:1762–3.
- 4 Navarro RP, Parasuraman B. Cost effectiveness of asthma controller therapies: influence of disease severity and other variables. *Manag Care Interface* 2005;18:31–40.
- 5 Gendo K, Lodewick MJ. Asthma economics: focusing on therapies that improve costly outcomes. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11: 43–50.
- 6 Saily JC, Lenne X, Bercez C, et al. Costs of hospitalization for severe acute asthma of patients not treated according to guidelines and recommendations French prospective study of 169 cases. *Eur J Health Econ* 2005.

Dlouhodobá inzulinová analogá u diabetu 2. typu – náklady a přínosy na příkladu inzulinu detemir

Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Úvod

Diabetes je možné považovat za model chronického celoživotního onemocnění, u kterého se postupně vyvíjejí komplikace (kardiovaskulární onemocnění, renální, neurologické či oční komplikace). Farmakoekonomika nabízí komplexní pohled na diabetes v dlouhodobém časovém horizontu a je schopna spočítat ekonomický dopad léčebných a preventivních postupů v dlouhodobém horizontu (desítky let).

Výskyt diabetu má vzestupnou tendenci – v roce 2025 bude podle odhadů celosvětově na 333 milionů diabetiků, v České republice se počet diabetiků blíží číslu 700 000. Cílem terapie je dostatečnou kompenzací krátkodobých parametrů (hodnota glykemie, glykovaného hemoglobinu) zabránit vzniku dlouhodobých komplikací.

Prvním krokem ve farmakoekonomické analýze je kalkulace přímých a nepřímých zdravotních nákladů v daném zdravotním systému. Tyto náklady jsou obtížně přenositelné mezi jednotlivými zeměmi, protože finanční toky, hodnota práce, vztah mezi zdravotním a sociálním systémem jsou odlišně nastaveny. Řada zahraničních studií ukazuje, že léčba komplikací diabetu převyšuje 50 % nákladů na léčbu této diagnózy (v USA asi 60 %, ve Švédsku 58 %, v UK 60 % apod.). To znamená, že nedostatečná kompenzace/léčba diabetu přinese v budoucnu značný nárůst nákladů na léčbu dlouhodobých komplikací, a naopak nové léčebné metody a účinnější léky mohou přes svou vyšší cenu přinést úspory v budoucnosti.

Farmakoekonomické modely

Farmakoekonomické modely umožňují dlouhodobou predikci dopadů léčebných postupů na základě výsledků krátkodobých klinických studií. Dávají nám tedy možnost předpovědět,

jaký bude ekonomický dopad zavedení nových léků a preventivních postupů na zdravotní systém v řádu desítek let. Modelování ve farmakoekonomice také připouští, ba přímo vyžaduje kombinaci dat z různých zdrojů (randomizované kontrolované klinické studie, retrospektivní, observační analýzy, epidemiologická data apod.). Lze dosazovat variabilní nákladové položky a také modifikovat rizikový profil studované populace. Zatímco nemáme k dispozici dostatek přímých (tzv. head-to-head) srovnání dvou alternativních terapeutických postupů z klinických studií, farmakoekonomické modely nabízejí možnost modelovat léčebné dopady dvou léčebných režimů v různém časovém horizontu. Farmakoekonomické modely používají jako metodiku nejčastěji tzv. rozhodovací algoritmy („decision tree“) nebo Markovovy modely, které vystihují všechny možné klinické stavy v rámci dané diagnózy (1).

V oblasti farmakoekonomiky diabetu bylo vyvinuto několik modelů, které s různou kvalitou odrážejí všechny chorobné stavy a dlouhodobé komplikace diabetu. Je třeba, aby v rámci modelování nebyla opomenuta žádná potenciálně možná komplikace této choroby – mikrovaskulární, makrovaskulární či akutní (laktátová acidóza, hypoglykemie) (2).

Nejlépe rozpracovaným modelem je v současnosti model CORE (Center for Outcomes REsearch). Tento model, který využívá Markovovy a Monte Carlo simulace, sestává z 15 submodelů, které popisují akutní stavy (hypoglykemie, ketoacidóza, laktátová acidóza), mikrovaskulární a neuropatické komplikace (např. retinopatie, makulární edém, katarakta, nefropatie, periferní neuropatie, diabetická noha, amputace), makrovaskulární komplikace (infarkt myokardu, angina pectoris, cévní mozková příhoda, periferní postižení tepen) a možné příčiny mortality (akutní stavy, nefropatie, makrovaskulární komplikace aj.) (3).

Tento model byl validován s celkem 66 klinickými studiemi v oblasti diabetu a ve výsledcích se významně shoduje s daty z reálného klinického prostředí (korelační koeficient $R = 0,9224$). Makrovaskulární komplikace byly validovány pomocí studie UKPDS a mikrovaskulární především proti studii DCCT a WESDR (retinopatie).

Vstupními daty do modelu jsou definice kohorty pacientů (věk, doba trvání diabetu, míra kompenzace, jiné rizikové faktory apod.) a také náklady pro daný zdravotní systém (cena léčby farmakologické, cena vyšetření, cena komplikací diabetu apod.). Výstupem modelu jsou např. roční náklady na léčbu jednoho diabetika, kumulativní náklady na léčbu jednoho pacienta do konce života, očekávaná délka života, QALY, cena za QALY nebo výstup ve formě budget impact analýzy.

Inzulín detemir

V prognostických studiích (UKPDS, DCCT) se prokázalo, že intenzifikovaný inzulínový režim vede jak u diabetu 1., tak 2. typu k významnému poklesu rizika pozdních komplikací, prodloužení délky života a zvýšení kvality života (4,5). Stejně studie ale ukázaly, že tento benefit je vykoupěn zvýšeným rizikem závažných hypoglykemických příhod a vzestupem tělesné hmotnosti. Dlouhodobý inzulínový analog inzulín detemir přináší minimálně srovnatelnou, ale podle některých studií lepší glykemickou kontrolu při nízkém riziku hypoglykemií a při zachování tělesné hmotnosti.

Studie nákladové efektivity

Pro inzulín detemir byla nedávno publikována následující studie nákladové efektivity, která použila model CORE. Jednalo se o analýzu pro podmínky USA, která modelovala nákladovou efektivitu kombinace inzulínu detemir + PAD proti třem možným alternativním scénářům u diabetiků 2. typu: monoterapii PAD; kombinaci NPH inzulínu + PAD a kombinaci inzulínu glargin

+ PAD (6). Simulace byla provedena pro populaci s průměrným věkem 62,3 let, BMI 29,79, s průměrnou délkou trvání diabetu 7,3 let a hodnotou HbA_{1c} 8,3. Projekce nákladů a přínosů byla učiněna s výhledem na 35 let.

Léčebné účinky byly vzaty ze studie PREDICTIVE a jsou uvedeny v **tabulce 1**.

Analýza byla provedena z pohledu plátce zdravotní péče, použity byly aktuální náklady pro rok 2005 a obsahovaly náklady na akutní léčbu diabetu a také léčbu komplikací (makrovaskulárních, mikrovaskulárních a akutních).

V **tabulce 2** jsou uvedeny výsledky simulace na klíčové parametry účinnosti, tedy roky získaného života, roky získaného života ve standardní kvalitě (QALY) a poměr nákladů na jeden QALY.

Z **tabulky 2** je zřejmé, že strategie léčby inzulínem detemir v kombinaci s PAD zvyšuje dobu přežití oproti konkurenčním strategiím a přináší také největší přínos při vyjádření na QALY. Navíc náklady na jeden získaný QALY jsou hluboce pod hranici 50 000 USD a 100 000 USD, které jsou někdy uváděny jako hranice akceptovatelnosti nových technologií v USA.

Závěr

Kompenzace diabetu je podle všech epidemiologických studií velmi nedostatečná. Průřezová studie České diabetologické společnosti z roku 2005 ukázala, že jen 0,9 % diabetiků 2. typu mělo hodnoty HbA_{1c} , krevního tlaku, cholesterolu a triglyceridů v požadovaných mezích normy. Při sledování parametru kompenzace diabetu, tj. HbA_{1c} , mělo 58 % diabetiků hodnoty nad hladinou 7 % (7).

Podle současných doporučených postupů je léčbou volby u diabetu 2. typu metformin v dostatečné dávce. Pokud není

Tabulka 1 Léčebné účinky ve studii PREDICTIVE

	Detemir vs PAD	Detemir vs NPH	Detemir vs glargin
Změna v HbA_{1c}	-1,29	-0,6	-0,59
Změna v BMI	-0,138	-0,382	-0,520
Změna ve frekvenci hypoglykemických příhod na 100 pacientoroků	+117	-676	-728

Tabulka 2 Výsledky nákladové efektivity inzulínu detemir u diabetiků 2. typu

	Detemir vs PAD	Detemir vs NPH	Detemir vs glargin
Roky získaného života	+0,714	+0,350	+0,335
QALY	+0,309	+0,450	+0,464
Přírůstek nákladů	+2 290 USD	+2 824 USD	+1 834 USD
Náklady/QALY	7 412 USD	6 269 USD	3 951 USD

přehledové práce

dosáženo dostatečné kompenzace, je možné přidat deriváty sulfonylurey, glitazon nebo inzulinoterapii bazálním inzulinem.

Dostupná farmakoekonomická data ukazují, že v jiných zdravotních systémech je inzulin detemir v kombinaci s metformi-

nem nákladově efektivnější strategií ve srovnání s monoterapií PAD, kombinací PAD + inzulin NPH a také ve srovnání s inzulinem glargin. Je to dáno lepší kompenzací diabetu, neutrálním vlivem na tělesnou hmotnost a ve srovnání s ostatními inzuliny také nižším výskytem hypoglykemických příhod.

Literatura

- 1 Raikou M, McGuire A. The economics of screening and treatment in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2003;21:543–64.
- 2 Coyle D, Lee KM, O'Brien BJ. The role of models within economic analysis: focus on type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2002;20(Suppl 1):11–9.
- 3 Palmer AJ. The CORE diabetes model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004;20:S5–S26.
- 4 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
- 5 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
- 6 Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, et al. Therapy conversion to insulin detemir among patients with type 2 diabetes treated with oral agents: A modeling study of cost-effectiveness in the United States. *Adv Ther* 2007;24:273–90.
- 7 Škrha J. Diabetes mellitus 2002 v České republice – epidemiologická studie. *DMEV* 2005;7:5–12.

původní práce

Farmakoekonomika podání inzulinu vs rosiglitazon po selhání metforminu v monoterapii u diabetes mellitus 2. typu

Jana Skoupá¹, Václava Černá¹, Dagmar Bartášková², Jindřich Olšovský³, Milan Kvapil², Tomáš Brychta⁴, Zdenka Krejsová⁵

¹Pharma Projects s.r.o., Praha; ²Diabetologické centrum Interní kliniky 2. LF a FN Motol, Praha; ³Diabetologické centrum II. interní kliniky FN U sv. Anny, Brno; ⁴Diabetologická ambulance PK Spea, Olomouc; ⁵Diabetologická ambulance, Karlovy Vary

Úvod

Epidemiologická data týkající se diabetes mellitus (DM) ukazují rychle rostoucí trend. V roce 2003 byla prevalence diabetu 2. typu a porušené glukózové tolerance 13,3 %, pro rok 2025 se předpokládá nárůst nad úroveň 15 %. Evropský region přitom patří mezi teritoria s nejvyšší prevalencí onemocnění (1).

Odhady přímých nákladů (celosvětově) se pohybují mezi 150 až 280 mld. USD; předpoklady pro rok 2025 hovoří až o 400 mld. USD, což představuje 7–13 % celkových finančních zdrojů (2). Více než 50 % nákladů je vynaloženo na terapii komplikací. Řada studií přitom prokázala, že dobrá kompenzace a intenzivní terapie diabetu redukuje jejich výskyt (3). Podle konsenzu americké a evropské asociace pro studium diabetu je indikováno přidání derivátů sulfonylurey, inzulinu anebo thiazolidindionů (TZD) po selhá-

ní režimových opatření a metforminu (4). V České republice je často upřednostňována aplikace inzulinu, a to i z ekonomických důvodů pro vysokou cenu TZD.

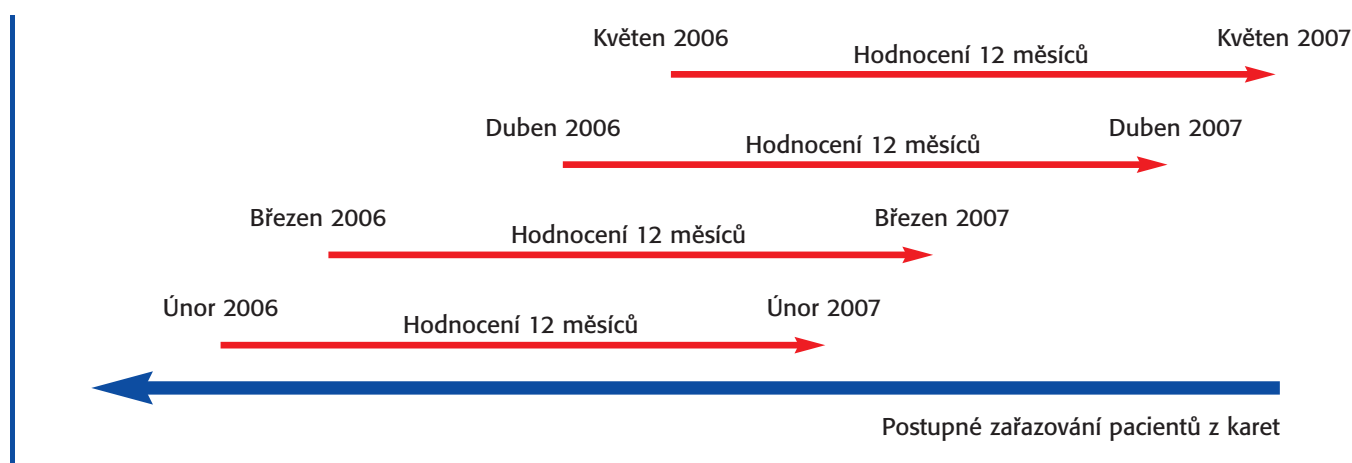
Cíle projektu, metodika

Cílem projektu bylo srovnání průměrných přímých ročních nákladů u pacientů s DM 2. typu, užívajících buď:

- rosiglitazon + metformin, popř. další anti-diabetikum (AD), anebo
- inzulin (v monoterapii anebo kombinaci s jiným AD) po selhání iniciální monoterapie metforminem.

Projekt byl hodnocen z pohledu plátce, data byla shromažďována retrospektivně na 4 ambulancích pracovištích v České republice, která pečují o více než 10 000 diabetiků. Délka hodnocení byla 12 měsíců.

Obrázek 1 Schéma zařazení pacientů do projektu



původní práce

Do projektu byli zařazeni všichni pacienti, kteří byli převedeni na jednu z výše uvedených terapií nejpozději v květnu 2006. Každý z lékařů postupně zařadil jednotlivé pacienty podle data selhání metforminu – viz schéma na **obrázku 1**.

Zjišťovány byly následující nákladové položky:

- antidiabetická medikace (včetně dávek a změn)
- počet a typ návštěv u diabetologa za sledované období
- diabetologem indukovaná ambulantní péče
- edukace pacienta
- hospitalizace (počet dní a oddělení), pracovní neschopnost u pracujících
- počet a druh ambulantně provedených vyšetření diabetologem
- selfmonitoring (počet předepsaných proužků ve sledovaném období)
- příspěvek na obuv
- náklady spojené s vlastní aplikací inzulínu (inzulinové pero, jehly, stříkačky, dezinfekce)
- aplikace glukagonu

Kvalitativně bylo zjišťováno, zda se ve sledovaném období vyskytla hypoglykemie a zda vyžadovala hospitalizaci. Parametrem účinnosti použitým pro analýzu nákladové efektivity byl zvolen glykovaný hemoglobin HbA_{1c}. Jeho hodnota byla evidována na začátku a na konci sledovaného období. Nákladové parametry byly převedeny na koruny podle aktuálního sazebníku výkonů, medikace byla oceněna úhradami od 1. 7. 2007. Náklady na pracovní neschopnost byly odvozeny od publikované průměrné mzdy.

Statistické hodnocení

Výsledný soubor byl popsán z hlediska demografie a HbA_{1c}. Pro srovnání obou skupin byl použit χ^2 test a analýza rozptylu ANOVA. Pro porovnání nákladů byl použit Mannův-Whitneyův test.

Výsledky

Celkem byl hodnocen soubor 199 pacientů léčených buď inzulínem (INZ) (n = 100), anebo rosiglitazonem (TZD) (n = 99) (**tabulka 1**).

Průměrné náklady na pacienta a rok v celém souboru byly 21 151 Kč; ve skupině INZ činily 24 271 Kč a ve skupině TZD 17 999 Kč (**tabulka 2**). Antidiabetická medikace představuje v obou skupinách významnou, přibližně poloviční část nákladů.

Nákladová efektivita (CEA) byla kalkulována jako: průměrné roční náklady/průměrné absolutní snížení HbA_{1c} (**tabulka 3**).

Dále jsme samostatně vyhodnotili podsoubor 88 pacientů, kteří dosáhli hodnoty uspokojivé kompenzace (n = 32 ve skupině INZ; n = 56 ve skupině TZD). Soubor sestával ze 48 mužů a 40 žen. Průměrný věk těchto nemocných byl stejný jako u celého souboru (59,5 let). Mezi počátečními hodnotami HbA_{1c} nebyl statisticky významný rozdíl mezi INZ a TZD, výsledná průměrná hodnota byla v obou skupinách

Tabulka 1 Základní popis souboru

	Inzulín (n = 100)	Thiazolidindiony (n = 99)	p
Muži (n)	44	58	p < 0,05
Ženy (n)	56	41	p < 0,05
Věk – roky (SD)	59,3 (9,38)	59,7 (9,31)	NS
HbA _{1c} počáteční (SD)	8,3 (1,63)	7,3 (1,34)	p < 0,05
HbA _{1c} po 12 měsících (SD)	6,5 (1,14)	6,0 (1,17)	p < 0,05
HbA _{1c} absolutní změna (SD)	1,8 (1,48)	1,4 (1,20)	p < 0,05
HbA _{1c} počáteční 6 %	9 % pacientů	12 % pacientů	NS
HbA _{1c} po 12 měsících 6 %	32 % pacientů	56 % pacientů	p < 0,05

Tabulka 2 Průměrné přímé roční náklady v obou skupinách

	Inzulín (n = 100)	Thiazolidindiony (n = 99)	p
Medikace antidiabetiky (SD)	10 915 (4 463) Kč	12 241 (3 828) Kč	p < 0,05
Zdravotní péče (včetně indukované) (SD)	7 085 (5 523) Kč	4 404 (5 169) Kč	p < 0,05
Pomůcky a zdravotnický materiál (SD)	5 044 (648) Kč	736 (632) Kč	p < 0,05
Pracovní neschopnost (SD)	1 227 (2 570) Kč	617 (2 358) Kč	p < 0,05
Celkem	24 271 (7 270) Kč	17 999 (6 474) Kč	p < 0,05

Tabulka 3 Analýza nákladové efektivity inzulínu a thiazolidindionů

	Pokles HbA _{1c}	Náklady	CEA
Inzulín	1,8	24 271 Kč	13 314 Kč
Thiazolidindiony	1,4	17 999 Kč	13 141 Kč

identická (5,2 %). Hodnoty HbA_{1c} a celkové průměrné roční náklady u této podskupiny jsou v **tabulce 4**.

Nákladová efektivita u těchto pacientů (průměrné náklady/průměrné absolutní snížení HbA_{1c}) vychází poměrově porovnatelně s kalkulací provedenou pro celou skupinu (10 515 Kč pro INZ vs 10 266 Kč pro TZD).

Diskuse

V České republice je omezené množství údajů týkajících se nákladů u diabetu 2. typu. K dispozici je studie autorů Bartášková, Kožnarová, Kvapil z roku 2005, která odhaduje roční průměrné náklady na více než 8 mld. korun a roční náklady na terapii pozdních komplikací na více než 5 mld. korun (6). Tato studie vychází z předpokladu, že každý pacient je léčen podle doporučených standardů. Jiná publikovaná práce (Lacinová, Rušavý a spol.) však poukazuje na podhodnocení současných finančních limitů a z toho vyplývající nemožnost postupu podle doporučení (7). Z těchto důvodů jsme se rozhodli uvažovat pouze realizované výkony a spotřebované náklady v ambulantních zařízeních. V českém ani v zahraničním písemnictví se nám nepodařilo nalézt finanční porovnání a hodnocení nákladové efektivity mezi aplikací inzulínu a nejnákladnější perorální medikací – TZD.

Námi zjištěné náklady na léčbu pacienta užívajícího perorální antidiabetika jsou poněkud vyšší (rozdíl 19,7 %) v porovnání s publikovanými daty Bartáškové a spol. (17 999 Kč/pacienta a rok vs 15 034 Kč/pacienta a rok). Zjištěný výsledek lze však považovat za přibližně srovnatelný vzhledem ke skutečným: a) časového rozdílu obou hodnocení (2007 vs

2004); b) odlišného spektra obou patientských skupin (pacienti po selhání monoterapie metforminem vs všichni pacienti na PAD); c) rozdílné medikaci (TZD vs všechna PAD). V publikaci Bartáškové byla uvažována nejen antidiabetická terapie, ale i antihypertenziva, antiagregancia a hypolipidemika. V hodnocené skupině užívající inzulín jsme naopak zjistili nižší reálné náklady (o 15,8 %) oproti modelu Bartáškové (24 271 Kč/pacienta a rok vs 28 826 Kč/pacienta a rok).

Námi hodnocené soubory byly srovnatelné s ohledem na vstupní situaci, tj. stav po selhání léčby metforminem. Vstupní hodnota HbA_{1c} byla však u nemocných převedených na inzulínovou léčbu významně vyšší oproti skupině, které byl přidán rosiglitazon (8,3 % vs 7,3 %). Rozdíl HbA_{1c} byl zaznamenán i po 12 měsících léčby (6,5 % vs 6,0 %).

Podle námi zjištěných výsledků vykazovala inzulínová skupina vyšší průměrné celkové roční náklady a s výjimkou medikace i vyšší náklady ve všech sledovaných parametrech (vlastní zdravotní péče, indukovaná péče a další) na statisticky významných hodnotách. Obě hodnocené skupiny však nemůžeme označit za porovnatelné s ohledem na míru kompenzace diabetu, mikro- anebo makrovaskulárních komplikací. Odlišné vstupní hodnoty HbA_{1c} můžeme eliminovat v rámci kalkulace nákladové efektivity, pokud vztáhneme vynaložené finanční prostředky na změnu HbA_{1c} o 1 % (**tabulka 3**). Výsledná nákladová efektivita (náklady, které je třeba vynaložit na pokles HbA_{1c} o 1 %) je potom srovnatelná pro oba přístupy (13 141 Kč/TZD vs 13 314 Kč/INZ).

Pokud porovnáme podsoubory nemocných, kteří po 12 měsících dosáhli HbA_{1c} ≤ 6 % (n = 32 u INZ a n = 56 u TZD),

Tabulka 4 Průměrné průměrné roční náklady v obou skupinách u pacientů, kteří dosáhli hodnot uspokojivé kompenzace HbA_{1c}

	Inzulín (n = 100)	Thiazolidindiony (n = 99)	p
HbA _{1c} počáteční (SD)	7,4 (1,71)	6,9 (1,29)	NS
HbA _{1c} po 12 měsících (SD)	5,2 (0,62)	5,2 (0,61)	NS
HbA _{1c} absolutní změna (SD)	2,1 (1,53)	1,7 (1,30)	NS
Medikace antidiabetiky	10 534 (3 922) Kč	12 667 (3 656) Kč	p < 0,05
Zdravotní péče (včetně indukované) (SD)	5 784 (5 011) Kč	3 455 (2 298) Kč	p < 0,05
Pomůcky a zdravotnický materiál (SD)	4 992 (577) Kč	852 (647) Kč	p < 0,05
Pracovní neschopnost (SD)	1 165 (1 695) Kč	93 (692) Kč	p < 0,05
Celkem	22 475 (6 718) Kč	17 066 (4 476) Kč	p < 0,05

původní práce

jsou výchozí parametry věku i hladiny HbA_{1c} srovnatelné, konečná průměrná hodnota HbA_{1c} je v obou skupinách identická (5,2 %). I v tomto případě vychází vyšší celkové průměrné náklady pro skupinu INZ a srovnatelné rozložení nákladů jako pro celý soubor. Kalkulace nákladové efektivity, hodnocená identickým způsobem jako pro celý soubor, potvrzuje srovnatelné náklady na pokles HbA_{1c} o 1 % pro oba terapeutické přístupy.

Všechna provedená hodnocení a propočty ukazují, že volba TZD jako druhé volby po selhání monoterapie metforminem nepředstavuje zvýšení vynaložených nákladů na terapii diabetu 2. typu oproti inzulínu a vede k dosažení uspokojivé kompenzace (hodnocené HbA_{1c}) u významné části pacientů, v našem souboru u více než poloviny sledovaných.

Nejvýznamnější limitací studie je nákladová složka v oblasti inzulínových per. Pro vlastní kalkulaci jsme vycházeli z úhrady 1 inzulínového pera/3 roky. Vzhledem k retrospektivnímu sběru dat bylo obtížně stanovitelné, kterým pacientům bylo pero předepsáno a kde bylo pero poskytnuto zdarma. I po

odečtení všech nákladů na inzulínová pera ale zůstává pacient na medikaci INZ nákladnější ve srovnání s nemocným na TZD a rozložení nákladů srovnatelné.

Závěr

Retrospektivní hodnocení přímých nákladů u 199 diabetiků 2. typu po selhání monoterapie metforminem prokazuje vyšší celkové náklady při převodu na inzulín v porovnání s TZD, resp. rosiglitazonem. Pokud náklady vztáhneme na procento poklesu HbA_{1c}, získáme srovnatelné náklady u obou farmakoterapeutických přístupů. Oba přístupy se jeví srovnatelně nákladově efektivní v krátkodobém horizontu, nehodnotí však intervence z hlediska dlouhodobého, zejména s ohledem na komplikace choroby.

Projekt byl podpořen edukačním grantem společnosti GlaxoSmithKline, Praha.

Literatura

- 1 Prevalence of Type 2 Diabetes; www.eatlas.idf.org
- 2 Cost of Diabetes; www.eatlas.idf.org
- 3 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:854–65.
- 4 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1711–21.
- 5 Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu; www.diab.cz
- 6 Bartášková D, Kožnarová R, Kvapil M. Předpokládané náklady na terapii diabetes mellitus a jeho pozdních komplikací v ČR – předběžná studie. *Vnitřní lékařství* 2005;51:304–13.
- 7 Lacinová S, Rušavý Z, Zemanová J, et al. Doporučená a reálná léčba v diabetologických ambulancích v České republice aneb lze léčit diabetiky dle standardů odborné společnosti? *Diabetologie* 2004;4:171–8.
- 8 Sundaram M, Millen LA, Kavookjian J. Health status & quality of life in type 2 diabetes: relationship in a cross-sectional study. Poster at annual ISPOR conference Washington; 2007.

původní práce

SIPOD (Sildenafil vs potravinové doplňky) – hodnocení spokojenosti pacientů s léčbou erektilní dysfunkce

Jana Skoupá¹, Václava Černá¹, Libor Zámečník², Petr Hájek³

¹Pharma Projects s.r.o., Praha; ²Urologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha; ³Pfizer s.r.o. Praha

Úvod

Erektilní dysfunkce (ED) je definována neschopností dosažení a udržení erekce potřebné pro uspokojivý pohlavní styk. Tato zdravotní porucha je častá, odhaduje se, že problémy má až každý druhý muž ve věku 35–65 let (1), přitom většina pacientů lékaře nevyhledá (2). Onemocnění navíc významným způsobem ovlivňuje kvalitu života pacientů (3).

I když řada léků, zejména ze skupiny perorálních specifických inhibitorů fosfodiesterázy typu 5, prokázala vysokou míru účinnosti, rozhoduje často pacientova individuální percepce o úspěšnosti léčby. Erektce může být pacientem hodnocena jako nedostatečná, například při jejím bolestivém dosažení nebo nesplnění pacientova očekávání s ohledem na její spolehlivost. Proto byla vytvořena řada dotazníků zaměřených na spokojenost pacientů s terapií, mimo jiné i dotazník EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction).

V České republice se, kromě registrovaných léčiv, používá široká škála přípravků ze skupiny potravinových doplňků. Tyto produkty, často rostlinného původu, disponují omezenými klinickými daty a jsou masivně propagovány na konečného spotřebitele.

Cílem projektu SIPOD bylo porovnat:

- spokojenost pacientů užívajících potravinové doplňky se spokojeností uživatelů sildenafilu (Viagry) na základě dotazníku EDITS;
- nákladovou efektivitu sildenafilu a potravinových doplňků (vztahení vynaložených nákladů k indexu spokojenosti).

Metodika

Projekt SIPOD probíhal ve 27 centrech v České republice, u lékařů urologické specializace, v období květen až srpen 2007. Lékaři oslovili každého indikovaného pacienta podle protokolu v pořadí, v němž navštívil jejich ordinaci. Pacienti, kteří odpovídali vstupním kritériím a souhlasili s účastí v projektu, byli zařazeni a požádáni o vyplnění dotazníku EDITS retrospektivně.

Dotazník EDITS je mezinárodně používaný dotazník ke zjištění spokojenosti s léčbou u pacientů s ED. Obsahuje 11 otázek, které jsou hodnoceny na škále 0 až 4, přičemž vyšší skóre odpovídá vyšší spokojenosti. Jednotlivé odpovědi se vynásobí 25, což představuje škálu spokojenosti od 0 (vysoká nespokojenost) do 100 (vysoká spokojenost). Výsledné skóre pacienta je potom průměrem všech 11 otázek v dotazníku. Průměrné skóre ≥ 50 indikuje spokojenost; výsledek pod 50 naopak nespokojenost. Anglický originál dotazníku EDITS byl přeložen autorizovaným překladatelem a validován Sexuologickou společností ČLS JEP.

Centrum byla přidělena buď skupina RX (sildenafil), anebo PD (potravinové doplňky).

Aby mohl být pacient zařazen do projektu, musel splňovat následující kritéria:

- mužské pohlaví, věk v rozmezí od 40 do 75 let;
- diagnostikovaná erektilní dysfunkce (diagnóza mohla být provedena kdykoliv před zahájením projektu anebo v den zahájení projektu);
- pacient užívající léky na erektilní dysfunkci (sildenafil anebo potravinový doplněk) po

původní práce

Tabulka 1 Počty pacientů v obou skupinách podle věku

	Sildenafil	Potravinové doplňky	Celkem
40–49 let	83 (26,77) %	91 (30,13) %	174 (28,43) %
50–59 let	103 (33,23) %	98 (32,45) %	201 (32,84) %
60–74 let	124 (40,00) %	113 (37,42) %	237 (38,73) %
Celkem	310 (100,00) %	302 (100,00) %	612 (100,00) %

Tabulka 2 Procenta pacientů s danými diagnózami při vstupu do projektu

	Sildenafil	Potravinové doplňky
Benigní prostatická hyperplazie	55 %	61 %
Urolitiáza	11 %	7 %
Chronická prostatitida	9 %	8 %
Ostatní	25 %	21 %

dobu nejméně 4 měsíců. V posledních 4 týdnech musel pacient užít/užívat lék alespoň jednou, resp. podle dávkování doporučeného výrobcem:

- stabilizovaný pacient z hlediska urologické problematiky;
- pacient, který přišel do ordinace lékaře z jiného důvodu, resp. pro jiné onemocnění, než je erektilní dysfunkce.

Pacient byl seznámen s cílem projektu a s dotazníkem EDITS. Pro ověření diagnózy ED byl vyplněn otazník IIEF-5. Následně pacient samostatně vyplnil dotazník EDITS a odevzdal jej lékaři. Pro získání údajů pro farmakoeconomickou část projektu byl pacient dotázán na sílu, velikost balení a počet tablet sildenafilu, které nakupuje za měsíc, resp. o srovnatelné údaje včetně názvu a dávkování přípravku v případě potravinového doplňku.

Statistické hodnocení

Základní testovanou hypotézou (tzv. nulovou hypotézou) je, že průměrná celková skóre EDITS ve skupině léčené sildenafilem a ve skupině léčené volně prodejnými léčivy jsou sobě rovna. Alternativní hypotéza předpokládá, že průměry celkových skóre se v obou skupinách liší. Tato hypotéza byla vyhodnocena pomocí t-testu. Pokud se navíc bral v úvahu věk či věkové kategorie, byly použity metody analýzy kovariance a analýzy rozptylu. Pro posouzení rozdílností ve skladbě odpovědí na jednotlivé otázky dotazníku (zejména při porovnání věkových skupin či kategorií skóre EDITS) byl použit χ^2 test v kontingenční tabulce, případně při malých očekávaných četnostech zobecněný Fisherův test. Všechny testy byly prováděny jako oboustranné na hladině významnosti 0,05. Pro naznačení trendů v bodových grafech byla použita metoda lokálně vážené lineární regrese (lowess).

Výsledky**Základní popis souboru**

Z indikovaných oslovených 653 pacientů 7 % nesouhlasilo s vyplněním dotazníku. Výsledně bylo hodnoceno 612 pacientů (310 ve skupině RX-sildenafil, 302 ve skupině PD). Průměrný věk (směrodatná odchylka) byl 56,5 (9,0) roku ve skupině PD a 57,1 (9,6) ve skupině RX. Rozdíly nejsou statisticky ani věcně významné ($p = 0,467$). Rozsah věku byl 39,5–74,3 roku. V obou skupinách (RX a PD) byly 3 skupiny pacientů podle věku. Rozložení pacientů ukazuje **tabulka 1**.

V obou skupinách (RX i PD) tvořily tři základní diagnózy (benigní hyperplazie prostaty, urolitiáza a chronická prostatitida) důvod pro návštěvu urologa u přibližně tří čtvrtin pacientů (**tabulka 2**).

U skupiny RX-sildenafil nakupovala většina pacientů tablety o síle 50 mg (51 %), a to ve všech věkových skupinách. V průměru nakupovali muži 335 mg sildenafilu/měsíc.

Ve skupině PD užívalo 70 % pacientů 3 přípravky: Argin Max, Clavin a Eregma.

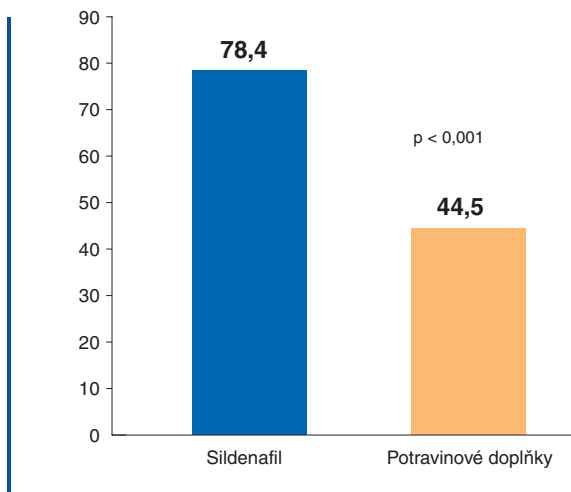
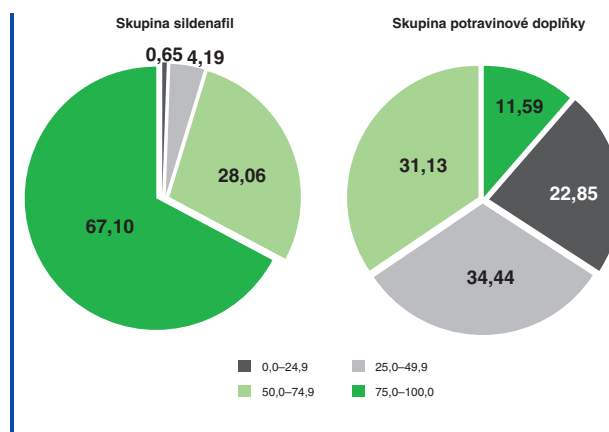
Dotazník EDITS

Výsledky vlastního dotazníku EDITS v obou sledovaných skupinách (RX a PD) ukazuje **obrázek 1**. Pacienti v RX skupině dosáhli významně vyššího skóre, a tím i větší spokojenosti s léčbou v porovnání se skupinou užívající potravinové doplňky (78,4 vs 44,5; $p < 0,001$).

Pokud rozdělíme odpovědi v rámci skóre EDITS do 4 kategorií (do 24,9 = velmi nespokojen; 25,0–49,9 = nespokojen; 50,0–74,9 = spokojen; 75,0–100,0 = velmi spokojen), potom bude struktura odpovědí taková, jaká je znázorněna na **obrázku 2**.

Je zřejmé, že ve skupině RX je významně vyšší podíl pacientů spokojených s terapií ve srovnání s PD (95,2 % vs 42,7 %; $p < 0,001$).

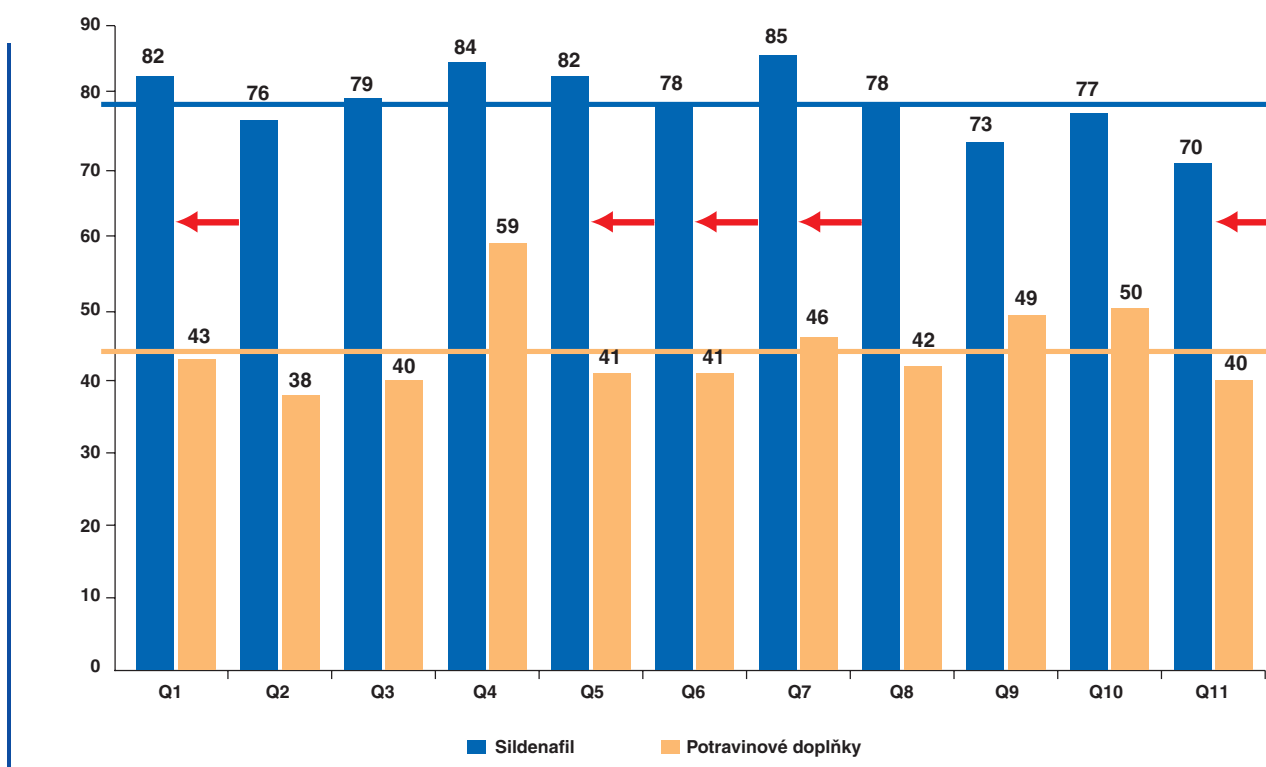
Ve všech 11 otázkách jsou rozdíly mezi průměry obou skupin statisticky významně odlišné ($p < 0,001$) – **obrázek 3**. Rozdíl v dosažené spokojenosti je markantní u všech otázek s přímým vztahem k účinnosti (označeny šipkou).

Obrázek 1 Průměrné skóre EDITS v jednotlivých skupinách**Obrázek 2** Soubory sildenafil a potravinové doplňky podle míry spokojenosti (spokojení – zeleně; nespokojení – šedě)**Tabulka 3** ICER v Kč: (náklad sildenafil – náklad potravinové doplňky)/(EDITS sildenafil – EDITS potravinové doplňky)

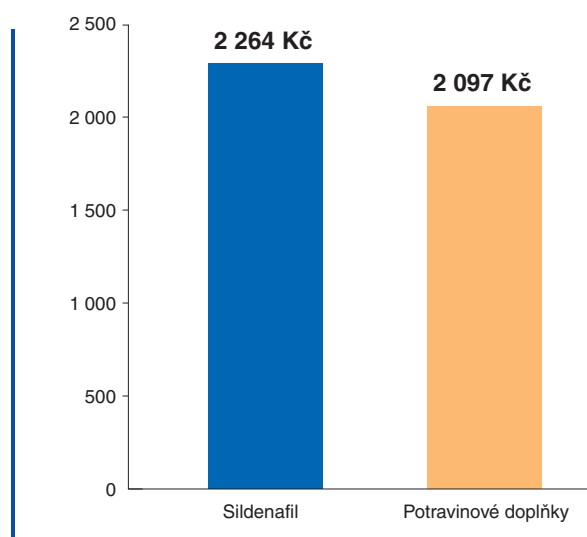
Rozdíl náklad	Rozdíl EDITS	ICER
842 Kč	34 Kč	24,83 Kč

Tabulka 4 Průměrné náklady a EDITS podle nakupované síly – sildenafil

Obsah sildenafilu v tabletě	n	Náklady/měsíc	EDITS průměr
25 mg	39	787 Kč	73,25
50 mg	158	1 631 Kč	76,50
100 mg	112	2 323 Kč	83,00

Obrázek 3 Skóre jednotlivých otázek EDITS ve vztahu k průměru

původní práce

Obrázek 4 Průměrné měsíční náklady na 1 spokojeného pacienta**Farmakoekonomická analýza**

Průměrné měsíční náklady na 1 pacienta ve skupině RX činí 1 775 Kč; ve skupině PD 933 Kč. Náklady pacientů užívajících sildenafil jsou tedy téměř dvojnásobné. Pokud ovšem dáme do vztahu náklady a dosažené skóre (78,4 % sildenafil a 44,5 % PD), zjišťujeme, že náklady na jednoho spokojeného pacienta ve skupině RX činí 2 264 Kč/měsíc a ve skupině PD 2 097 Kč/měsíc (**obrázek 4**).

Inkrementální náklad v celém souboru (bez ohledu na dosažení spokojenosti) činí ve skupině RX 24,83 Kč/1 stupeň EDITS – **tabulka 3**.

V případě sildenafilu jsme zjišťovali průměrné náklady na měsíční terapii podle nakupované síly. Výsledky jsou uvedeny v **tabulce 4**.

Pokud porovnáme náklady v podskupinách podle sil sildenafilu s průměrem nákladů PD (933 Kč), vychází průměrné měsíční náklady síly 25 mg nižší. Vzhledem k tomu, že dosažené průměrné skóre EDITS je u všech sil sildenafilu statisticky významně vyšší, jedná se v případě 25 mg o dominanci. ICER u 50 mg činí 21,8 Kč na jednotku EDITS, u 100 mg 36,1 Kč na jednotku EDITS – **tabulka 5**.

Diskuse

Studie retrospektivně hodnotila spokojenost pacientů (s diagnózou erektilní dysfunkce) za pomoci validovaného dotazníku EDITS. Zvolený design projektu včetně vstupních kritérií (minimálně 4měsíčního užívání RX nebo PD a užití nejméně 1krát, resp. podle obvyklého dávkování, v období posledního měsíce) a hodnocené medikace (RX vs PD) neumožnil přímé porovnání stupně ED před léčbou v obou sledovaných skupinách.

Tabulka 5 ICER podle nakupované síly – sildenafil vs potravinové doplňky

Obsah v tabletech	Rozdíl náklad	Rozdíl EDITS	ICER
25 mg	-146 Kč	29	Dominance
50 mg	697 Kč	32	21,80 Kč
100 mg	1 389 Kč	39	36,09 Kč

Skutečné dávkování (odvozené od nákupu jednotlivých sil u sildenafilu) nelze jednoznačně určit, neboť z praxe je známo, že někteří pacienti nakupují vyšší síly sildenafilu a ty potom půlí. Oproti jiným publikovaným pracím bylo proto překvapivé, že 12 % pacientů v projektu udávalo nákup síly 25 mg. V kanadském observačním projektu to bylo pouze necelé procento (0,1–0,3 % při jednotlivých návštěvách) (4).

Dosažený průměrný výsledek celého hodnocení dotazníku EDITS statisticky významně dominoval u pacientů užívajících sildenafil vs potravinové doplňky. Výsledek dosažený ve skupině RX (tzn. 78,4) byl porovnatelný se skóre v jiných publikacích (např. kanadská studie udává skóre 77, resp. 79) (4). Srovnatelně s kanadskou prací jsme rovněž zjistili poněkud nižší účinnost v nejstarší věkové skupině (rozmezí 60–74 let). Tento rozdíl je patrný i v hodnocení jednotlivých otázek, v některých případech dosahuje statistické významnosti. Jeho klinická významnost však není zřejmá a nebyla v rámci projektu hodnocena.

Pacienti ve skupině RX měli v jednotlivých otázkách nejen vyšší podíl odpovědí signalizujících spokojenost (skóre 75 a 100), ale i nižší podíl neutrálních odpovědí (skóre 50) než respondenti u PD. Pokud jsme zaměřili srovnání na otázky přímo korespondující s účinností léčby (tedy otázky číslo 1, 5, 6, 7 a 11), pozorovali jsme vždy pro skupinu RX signifikantně vyšší skóre v porovnání s PD. Pro otázky 1, 5, 6 a 7 bylo výsledné skóre EDITS v RX skupině vyšší než průměrný výsledek všech 11 otázek; ve skupině PD naopak nižší než

Tabulka 6 Porovnání skóre otázek ve vztahu k účinnosti u projektu SIPOD vs práce Montorsi a spol.

	Otázka 1	Otázka 5	Otázka 6
SIPOD sildenafil	82	82	78
SIPOD potravinové doplňky	43	41	41
Potravinové doplňky sildenafil	53 %	51 %	53 %
	Otázka 1	Otázka 5	Otázka 6
Montorsi sildenafil	75	77	75
Montorsi potravinové doplňky	59	64	58
Potravinové doplňky sildenafil	79 %	83 %	77 %

skóre všech 11 otázek. Pro otázku 11 byla skóre v obou skupinách (RX i PD) nižší než v celém souboru. Pokud porovnáme naše výsledky s literárními údaji, zjistíme, že námi získané skóre je poněkud vyšší oproti některým publikovaným výsledkům (5). Porovnávány byly otázky 1 (82 vs 75), otázka 5 (82 vs 77) a otázka 6 (78 vs 75). Zatímco v našem projektu byl sildenafil srovnáván s PD, ve výše zmíněné práci byl porovnáván s placebem. I při zohlednění námi zjištěného vyššího skóre jsou výsledky dosažené v našem projektu pro PD na horší úrovni (nižší skóre odpovědí) než pro placebo ve zmíněné studii (**tabulka 6**).

V obou případech má sildenafil významně vyšší skóre než PD či placebo. Vyšší zjištěné skóre pro placebo ve studii Montorsi et al. může být zapříčiněno designem (dvojitě zaslepená studie), který mohl vést k vyššímu „placebo“ efektu. V projektu SIPOD byly údaje sbírány retrospektivně, kdy každý pacient vyplňující dotazník EDITS věděl o způsobu své léčby. Přesto je však výsledek pro PD v projektu SIPOD, na úrovni placebo, překvapivý, neboť se jednalo o pravidelné uživatele, kteří PD nakupují opakovaně (minimálně 4 měsíce užívání – viz kritéria pro zařazení).

Při porovnání s dalšími studiemi je patrná značná variabilita v hodnocení. Studie Heimana a spol. srovnávala sildenafil a placebo. Výsledky EDITS pro sildenafil jsou nižší než námi zjištěné (64 vs 78); ve skupině placebo jsou porovnatelné s námi zjištěným skóre pro PD (43 vs 45) (6). Obecně lze konstatovat, že výsledky pro PD v projektu SIPOD se významným způsobem neodlišují od výsledků pro placebo v jiných studiích. Výsledky pro sildenafil korelují s řadou zahraničních prací, ať již pro celkové skóre EDITS nebo pro jednotlivé otázky (4–7).

Pacienti v průměru měsíčně vydali za sildenafil 1 775 Kč oproti 933 Kč ve skupině PD. Pokud jsme tyto náklady vztáhli ke kritériu spokojenosti, zjistili jsme, že náklady na spokojeného pacienta jsou porovnatelné v obou skupinách. Tento výsledek je pochopitelně dán významně vyšší mírou spokojenosti ve skupině pacientů léčených sildenafilem oproti doplňkům stravy.

Průměrné skóre EDITS narůstá se silou sildenafilové tablety. Se silou rostou i celkové měsíční náklady pacienta na sildenafil. Při užívání 25 mg sildenafilu se ale ukazuje dominance sildenafilu 25 mg oproti PD (nižší náklady a vyšší účinnost sildenafilu). Srovnáme-li další síly sildenafilu (50 a 100 mg) a průměrné EDITS skóre oproti 25mg tableť, ukazuje se vyšší nákladová efektivita 100mg tablet oproti 50mg tableť sildenafilu.

Závěr

Pacienti s dg. ED užívající sildenafil vykazují významně vyšší míru spokojenosti s léčbou oproti skupině užívající potravinové doplňky (78 vs 44). Výsledky jsou konzistentní v jednotlivých otázkách a korespondují s výsledky v jiných zahraničních publikacích. Náklady na dosažení spokojenosti jsou pro obě skupiny srovnatelné (sildenafil 2 264 Kč; PD 2 097 Kč). Pacienti užívající tablety o síle 25 mg dosahují dokonce vyšší spokojenosti při nižších nákladech v porovnání s potravinovými doplňky.

Tento projekt byl podpořen edukačním grantem společnosti Pfizer s.r.o., Praha.

Literatura

- 1 ADDIN EN.REFLIST 1 Prins J, Blanker MH, Bohnen AM, et al. Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies. *Int J Impot Res* 2002;14:422–32.
- 2 Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003;15:63–71.
- 3 Meuleman EJ, Donkers LH, Robertson C, et al. Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life; Boxmeer study. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:576–81.
- 4 Carrier S, Brock G, Casey R, et al. Treatment satisfaction with sildenafil in a Canadian real-life setting. A 6-month prospective observational study of primary care practices. *J Sex Med* 2007;4:1414–21.
- 5 Montorsi F, Padma-Nathan H, Glina S. Erectile function and assessments of erection hardness correlate positively with measures of emotional well-being, sexual satisfaction, and treatment satisfaction in men with erectile dysfunction treated with sildenafil citrate (Viagra). *Urology* 2006; 68:26–37.
- 6 Heiman JR, Talley DR, Bailen JL, et al. Sexual function and satisfaction in heterosexual couples when men are administered sildenafil citrate (Viagra) for erectile dysfunction: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Bjog* 2007;114:437–47.
- 7 Martin-Morales A, Haro JM, Beardsworth A, et al. Therapeutic effectiveness and patient satisfaction after 6 months of treatment with tadalafil, sildenafil, and vardenafil: results from the erectile dysfunction observational study (EDOS). *Eur Urol* 2007;51:541–50; discussion 550.

Farmakoekonomické aspekty léčby anti-TNF léky v terapii revmatoidní artritidy v České republice

Tomáš Doležal, Jiří Slíva
Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Úvod

Revmatoidní artritida je chronické progresivní autoimunitní onemocnění, které vede k destrukci kloubní struktury a ztrátě funkce. Diagnóza postihuje 0,5 až 1 % populace a je 2- až 4krát častější u žen než u mužů. Onemocnění významně snižuje kvalitu života a vede k nárůstu přímých i nepřímých nákladů.

Vedle eskalace přímých zdravotních nákladů (ambulantní a nemocniční náklady, náklady na léky, pečovatelská péče) jsou významně zvýšeny rovněž nepřímé náklady, způsobené ztrátou produktivity a závislostí pacientů na sociálních dávkách (1).

Například v USA jsou náklady na revmatoidní artritidu odhadovány na 26 až 32 miliard USD ročně (v cenách roku 1998) (2). Postupná progresse onemocnění vede k častějším hospitalizacím a v neposlední řadě také nutnosti kloubních náhrad (3).

V zahraničních farmakoekonomických studiích bylo také dobře zdokumentováno, že ve vyšších stadiích onemocnění (s rostoucím skóre HAQ) klesá kvalita života pacientů a vzrůstají náklady.

Novou možnost léčby přinesly biologické léky na bázi anti-TNF, které byly uvedeny do klinické praxe v roce 1999. U pacientů s revmatoidní artritidou, kteří nereagují na klasické choroby modifikující léky nebo je nesnášejí, snižují příznaky nemoci a zvyšují kvalitu života. Existují také důkazy o zpomalení progresse onemocnění (4).

Farmakoekonomické analýzy ve světě v drtivé většině ukázaly, že u refrakterních pacientů je terapie anti-TNF nákladově efektivní a je akceptovatelná v terapii v systémech, které

jsou schopny stanovit hranici ochoty platit za zlepšení zdravotního stavu. V roce 2001 také britský NICE doporučil jejich používání. K dispozici jsou již studie, které hodnotí nákladovou efektivitu anti-TNF léčiv v první linii choroby modifikující terapie jako alternativu klasických DMARD (5).

V současnosti jsou k dispozici tři zástupci anti-TNF – solubilní receptorový protein etanercept a monoklonální protilátky infliximab a adalimumab. Rozdíly v dávkovacím schématu, způsobu podání a stabilitě dávkování mohou mít vliv na celkové náklady a nákladovou efektivitu těchto léčiv.

Cílem této analýzy bylo vyjádření nákladů na podání biologických léků (etanerceptu, infliximabu a adalimumabu) v terapii revmatoidní artritidy v České republice. Tyto náklady byly posléze dány do vztahu s publikovanými zdroji o účinnosti ze zahraniční literatury, protože česká data v této oblasti nejsou k dispozici.

Metodika

Analýza byla provedena z perspektivy plátce zdravotní péče. Kalkulovány byly úhrady léčiv, náklady na ambulantní péči a dopravu do zdravotnického zařízení podle platných číselníků zdravotních pojišťoven.

Jako hodnota bodu byla použita úhrada 1 Kč/bod. Podle platných číselníků zdravotních pojišťoven byly kalkulovány úhrady za léčiva (anti-TNF) a za ambulantní péči.

V publikované literatuře nejsou k dispozici přímé srovnávací studie s anti-TNF farmaky typu „head-to-head“. Zatím nejlepší srovnávací data poskytují registry biologické léčby,

Tabulka 1 Náklady na léky (úhrada ZP)

	Doporučené dávkování	Úhrada ZP k 1. 4. 2007	Úhrada ZP na 12 týdnů	Náklady na 1 rok terapie
Etanercept	25 mg 2x týdně s. c.	1 170,84 Kč/DDD (7 mg)	98 350,56 Kč	427 356,60 Kč
Infliximab¹	3 mg/kg 0., 2., 6. a potom po 8 týdnech i. v.	57 218,83 Kč/375 mg	137 325,18 Kč	444 399,55 Kč
Adalimumab²	40 mg 1x za 14 dnů s. c.	32 409 Kč/2 DF (80 mg)	97 227 Kč	453 726 Kč

Legenda:

¹infliximab – první 3 aplikace (0., 2. a 6. týden) 3 mg/kg a potom každých 8 týdnů. Klinické studie ukazují, že asi 50 % vyžaduje eskalaci dávky na 5 mg/kg. Proto jsme uvažovali, že od 8. týdne může být 50 % převedeno na 5 mg/kg a 50 % zůstává na 3 mg/kg. Úhrada ZP je 57 218,83 Kč za 375 mg; infliximab je dodáván ve 100mg lahvičkách (úhrada 15 258,35 Kč/100 mg). Pro 70kg pacienta je třeba při dávce 3 mg/kg použít 3 lahvičky (45 775,06 Kč) a při dávce 5 mg/kg 4 lahvičky (61 033,42 Kč).

²adalimumab – klinické studie z reálného života, a zejména registry ukazují, že asi 10 % pacientů na adalimumabu vyžaduje eskalaci dávky na 40 mg jednou týdně. Pro prvních 12 týdnů byla kalkulována dávka 40 mg 1x za 14 dnů a pro následujících 40 týdnů potom pro 90 % pacientů stejné dávkování a pro 10 % pacientů dávkování 1x týdně 40 mg.

kteří byly zřízeni v mnoha evropských zemích včetně České republiky.

Výsledky**Náklady na léčbu**

V první fázi analýzy byly kvantifikovány náklady na terapii anti-TNF léčbou. Náklady se skládají z nákladů na léky (etanercept, infliximab a adalimumab) v rámci běžného dávkovacího schématu a rozsahu dávek podle platných SPC, další položkou jsou náklady na aplikaci a nutnost současné terapie methotrexátem.

Náklady na léky jsou uvedeny v **tabulce 1**, která vychází z platného dávkování podle SPC. Nejprve je uvedena úhrada za

běžné zahajovací dávkování (etanercept – 25 mg 2x týdně; infliximab 3 mg a adalimumab 40 mg 1x za 14 dnů). Podle preskripčního omezení je po 3 měsících nutno provést kontrolu účinnosti. Proto jsme vycházeli z předpokladu, že prvních 12 týdnů bude dávkování stabilní.

Publikovaná data z klinických studií a z reálného života, zejména z evropských registrů, ukazují, že v případě infliximabu je třeba eskalovat dávku asi u 50 % pacientů (53,26 % v metaanalýze 16 studií s 8 510 pacienty (6); 56–61 % v registru 1 718 pacientů (7)). Pro adalimumab byla použita nutnost eskalace dávky u 10 % pacientů podle publikované literatury (8). Naproti tomu etanercept má stabilní dávkování v čase, které není nutné zvyšovat a ani platné SPC tuto možnost nenabízí.

Tabulka 2 Náklady na aplikaci za 1 rok

	Podání dle SPC	Náklady na methotrexát (20 mg/týden)	Celkové náklady na aplikaci	Náklady na transport pacienta	Celkové náklady na aplikaci
Etanercept v monoterapii	Subkutánní injekce	N. A.	0	0	0 Kč
Etanercept v kombinaci s methotrexátem	Subkutánní injekce	3 088,8 Kč	0	0	3 088,8 Kč
Infliximab	Intravenózní infuze po dobu 2 hodin + observace další 1–2 hodiny	3 088,8 Kč	4 194 Kč	2 520 Kč	9 803 Kč
Adalimumab v monoterapii	Subkutánní injekce	N. A.	0	0	0 Kč
Adalimumab v kombinaci s methotrexátem	Subkutánní injekce	3 088,8 Kč	0	0	3 088,8 Kč

Vysvětlivky:

N. A. – Not Applicable

původní práce

Tabulka 3 Celkové náklady na terapii anti-TNF na 1 rok

	Náklady na léky	Náklady na aplikaci	Celkové náklady
Etanercept¹	427 356,60 Kč	1 544 Kč	428 901 Kč
Infliximab	444 399,55 Kč	9 803 Kč	454 203 Kč
Adalimumab¹	453 726 Kč	1 544 Kč	455 270 Kč

¹byl zvolen předpoklad, že 50 % pacientů je léčeno monoterapií a 50 % kombinací s methotrexátem

Dalšími reálnými náklady spojenými s terapií anti-TNF léky jsou náklady na aplikaci a náklady na současnou terapii methotrexátem. Etanercept a adalimumab si pacient může aplikovat v domácí péči formou subkutánní injekce, zatímco infliximab je nezbytné podat intravenózní infuzí trvající po dobu 2 hodin podle platného SPC. Tento fakt generuje další přímé náklady, které jsou hrazeny zdravotní pojišťovnou (**tabulka 2**).

Mezi přímé zdravotní náklady hrazené zdravotní pojišťovnou je nutné zahrnout také náklady na transport pacientů do revmatologického centra k aplikaci intravenózně aplikovaného infliximabu. Z publikovaných dat byl učiněn předpoklad, že 50 % pacientů léčených anti-TNF není schopno samostatné dopravy a využívá převozu sanitním vozem (9,10). Při započtení platné úhrady za 1 km (14 Kč) a průměrné vzdálenosti od zdravotnického zařízení docházíme k výši nákladů na transport při aplikaci infliximabu.

Při sečtení nákladů na léky a nákladů na aplikaci docházíme k celkovým nákladům na terapii anti-TNF (**tabulka 3**).

Nákladová efektivita

Analýza nákladové efektivity vyžaduje dát do vztahu komplexní náklady na léčbu včetně nákladů na aplikaci a terapii nežádoucích účinků společně s výsledky této intervence.

V současné době nemáme k dispozici výsledky randomizovaných, kontrolovaných, přímých srovnávacích studií s jednotlivými zástupci anti-TNF, přestože každý zástupce zvlášť byl důkladně testován ve studiích fáze III. Nejlepší údaje o účinnosti je proto možné získat z registrů biologické léčby, které jsou longitudinálně vedeny v mnoha zemích EU, a umožňují tak retrospektivní analýzy účinnosti a bezpeč-

nosti. Výhodou těchto dat je také, že byly získány z běžné klinické praxe, která může být v mnoha ohledech odlišná od prostředí klinických studií. Nevýhodou ale je, že registry byly zřízeny především pro sledování bezpečnosti.

V loňském roce byly publikovány výsledky švýcarského registru SCQM (Swiss Clinical Quality Management), který poskytl analýzu 1 198 pacientů s revmatoidní artritidou mezi lety 1998 a 2004 (11).

Analýza ukázala, že pacienti léčení infliximabem vyžadují častější eskalaci dávek a také vyšší intenzifikaci konkomitantní terapie klasickými chorobu modifikujícími léky. Naproti tomu nebyl zjištěn významný rozdíl ve frekvenci přerušení terapie etanerceptem, infliximabem a adalimumabem.

Po prvním roce léčby byly zjištěny rozdíly v parametru účinnosti při použití skóre DAS 28. Průměrné změny ve skóre DAS 28 po prvním roce léčby jsou uvedeny v **tabulce 4**.

Podobné výsledky dlouhodobé účinnosti a perzistence na anti-TNF léčbě z českého registru ATTRA zatím nebyly publikovány, byť se tento soubor pacientů s revmatoidní artritidou léčených anti-TNF blíží 1 000.

Při modelovém použití nákladových dat z České republiky a výsledků účinnosti ze švýcarského registru můžeme vyjádřit nákladovou efektivitu jednotlivých biologických léků ze skupiny anti-TNF.

Nákladová efektivita byla vyjádřena jako náklady na pokles skóre DAS 28 o jeden stupeň za srovnatelné časové období. V tomto srovnání vychází nákladová efektivita etanerceptu téměř o 150 000 Kč výhodnější než pro infliximab a o více než 250 000 Kč vyšší než pro adalimumab.

Tabulka 4 Změny DAS 28 po 1 roce terapie (Podle 12)

	Zlepšení v DAS 28	Dobrá až středně dobrá klinická odpověď ¹
Etanercept	+1,05	66 %
Infliximab	+0,82	53 %
Adalimumab	+0,68	47 %

¹středně dobrá klinická odpověď je definována jako pokles DAS 28 mezi 0,6 až 1,2 a dobrá klinická odpověď jako pokles DAS 28 o více než 1,2 bodu

Tabulka 5 Nákladová efektivita anti-TNF

	Náklady na pokles DAS 28 o jeden stupeň
Etanercept	408 477 Kč
Infliximab	553 906 Kč
Adalimumab	669 515 Kč

Diskuse

Uvedené výsledky modelové analýzy nákladové efektivity biologické anti-TNF léčby v podmínkách České republiky ukazují, že ekonomicky nejvýhodnější volbou je etanercept. Při vyjádření ve shodném terapeutickém účinku je terapie etanerceptem levnější než terapie infliximabem o 36 % a ve srovnání s terapií adalimumabem dokonce o 64 %.

Hlavní farmakoekonomickou výhodou etanerceptu, která ovlivnila jeho nákladovou efektivitu, je snadnost aplikace nevyžadující intravenózní podání, stabilita účinku v čase bez nutnosti eskalace dávky a v neposlední řadě účinnost, která byla popsána ve švýcarském registru a použita v naší analýze.

V České republice je anti-TNF terapií léčeno přibližně 1 000 pacientů. Kdybychom jim v průměru chtěli snížit aktivitu onemocnění o jeden stupeň na škále DAS 28, znamenalo by to při

použití výlučně etanerceptu celkové náklady 408 mil. Kč. Při výlučném použití infliximabu všem pacientům by tyto náklady byly vyšší o 146 mil. Kč ročně a při použití adalimumabu dokonce o 264 mil. Kč.

Podobná analýza v Nizozemsku, která srovnávala náklady etanerceptu oproti infliximabu, ukázala, že při srovnatelné ceně léku hovořily pro etanercept nižší náklady spojené se snazší aplikací a jednodušším léčebným režimem (etanercept: 31 621 NLG vs infliximab 45 115 NLG; rozdíl o 42,7 %) (9).

Také pro managed-care organizace v USA byl v jednorroční analýze etanercept nákladově výhodnější než infliximab o 20 % (16 534 USD vs 20 263 USD na pacienta) (13).

Z pohledu společnosti byl etanercept dominantní nad kombinací infliximab + methotrexát ve 12měsíční analýze typu cost-utility pro Španělsko. To znamená, že celkové náklady na terapii byly ve výsledku nižší (14 926 EUR vs 15 212 na pacienta a rok) (14).

Tato analýza pro podmínky České republiky má svá omezení. Je aplikovatelná pouze pro pacienty, kteří doposud nebyli léčeni anti-TNF. Neuvádí také účinnostní data specifická pro český registr ATTRa, která dosud nebyla publikována. Na druhou stranu její východiska jsou založena na reálných odhadech nákladů na terapii anti-TNF a datech o účinnosti z reálné klinické praxe registru anti-TNF ze Švýcarska.

Literatura

- van Jaarsveld CH, Jacobs JW, Schrijvers AJ, et al. Direct cost of rheumatoid arthritis during the first six years: a cost-of-illness study. *Br J Rheumatol* 1998;37:837–47.
- Pugner KM, Scott DI, Holmes JW, et al. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:305–20.
- Lubeck DP. A review of the direct costs of rheumatoid arthritis: managed care versus fee-for-service settings. *Pharmacoeconomics* 2001;19:811–18.
- van der HD, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063–74.
- Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2006; 24:221–32.
- Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernandez-Cruz B, et al. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:529–32.
- Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1538–45.
- Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:921–6.
- Nuijten MJ, Engelfriet P, Duijn K, et al. A cost-cost study comparing etanercept with infliximab in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2001;19:1051–64.
- Albers JM, Kuper HH, van Riel PL, et al. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:423–30.
- Finckh A, Simard JF, Gabay C, et al. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:746–52.
- Finckh A, Simard JF, Gabay C, et al. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:746–52.
- Ollendorf DA, Peterson AN, Doyle J, et al. Impact of leflunomide versus biologic agents on the costs of care for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Am J Manag Care* 2002;8:S203–S213.
- Lyseng-Williamson KA, Plosker GL. Etanercept: a pharmacoeconomic review of its use in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004;22:1071–95.

Místní léčba tacrolimem vs pimecrolimem u dospělých se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou

Úvod

Atopická dermatitida (AD) je v pediatrii jednou z nejčastěji diagnostikovaných nemocí, navíc asi v 30 % případů přetrvává až do dospělosti. Proti dětskému věku jsou projevy mnohem intenzivnější a hůře reagují na léčbu.

Tacrolimus i pimecrolimus se řadí mezi kalcineurinové inhibitory, v léčbě AD jsou využívány již déle než 5–6 let. Tacrolimus ve formě masti s koncentrací 0,1 % je indikován pro léčbu středně těžké až těžké AD u pacientů nad 16 let; tacrolimus 0,03% je pak ve stejné indikaci možné podávat dětem již od 2 let. Pimecrolimus ve formě 1% krému je indikován k léčbě lehké až středně těžké AD od 2 let. V dlouhodobých studiích se obě látky ukazují být velmi bezpečné – léčba tacrolimem byla sledována po 4 roky, léčba pimecrolimem po dobu 1 roku. Publikovaná subanalýza byla zaměřena na porovnání pacientů se stejným stupněm závažnosti onemocnění – středně těžkou až těžkou AD.

Cíl studie

Porovnat účinnost a bezpečnost tacrolimu 0,1% masti a pimecrolimu 1% krému u dospělých pacientů se středně těžkou až velmi těžkou AD.

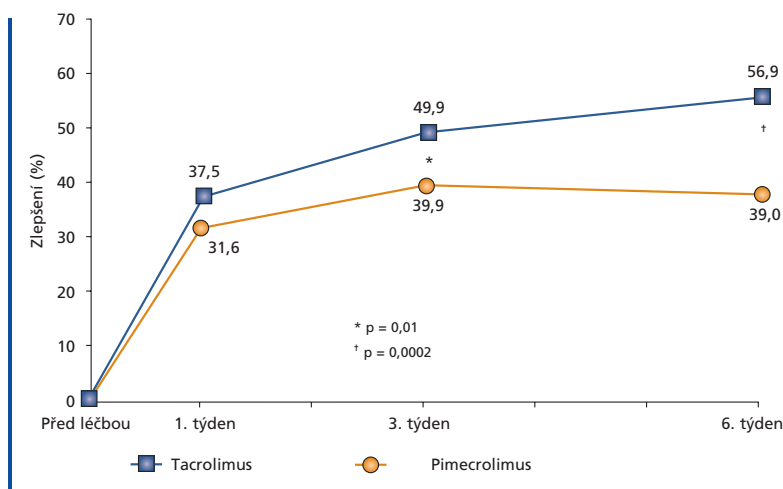
Metodika

Prospektivní, randomizované, zaslepené, multicentrické studie se zúčastnilo 281 pacientů, kteří byli po 6 týdnů léčeni buď tacrolimem, nebo pimecrolimem. Pacienti byli starší 16 let a středně těžká až těžká AD u nich byla diagnostikována na nejméně 5 % tělesného povrchu. Hlavními sledovanými parametry byla změna EASI (Eczema Area Severity Index), dalšími např. procentuální změna rozsahu postižených ploch, pacientovo hodnocení stupně svědění pomocí vizuální analogové škály (VAS), výskyt nežádoucích účinků na kůži apod.

Výsledky

U pacientů léčených tacrolimem bylo oproti pimecrolimu výraznější zlepšení ve skóre EASI – zlepšení během studie o 56,9 vs 39 % ($p = 0,0002$) – **obrázek 1**. Zlepšení bylo patrné i ve vyšší počtu pacientů s kladnou klinickou odpovědí na podávanou léčbu – 40,4 vs 22,1 % ($p = 0,001$) – **obrázek 2** – či s ohledem na zmenšení velikosti postižené plochy – pokles o 49 vs 34 % ($p = 0,01$). Obě léčiva byla srovnatelně účinná v tlumení svědění. Mezi oběma skupinami nebyl pozorován žádný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků. Statisticky významně více pacientů léčených pimecrolimem bylo vyřazeno ze studie pro nedostatečný účinek léčby (10 vs 1, $p = 0,005$).

Obrázek 1 EASI skóre během léčby



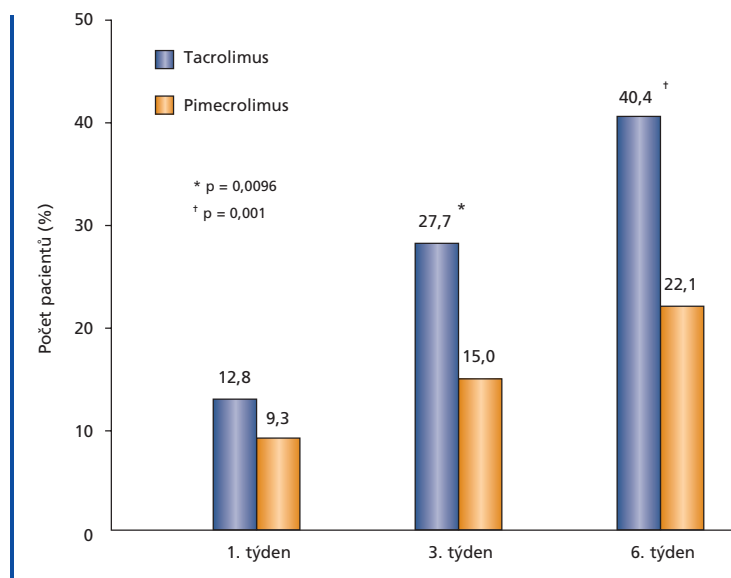
Závěr

V této studii měl tacrolimus ve formě masti u pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou vyšší účinnost nežli pimecrolimus ve formě krému. Tacrolimus i pimecrolimus měly srovnatelný bezpečnostní profil.

Literatura

Fleischer AB, Jr., Abramovits W, Breneman D, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2007;18:151–7.

Obrázek 2 Podíl pacientů pozitivně reagujících na léčbu



Dlouhodobě působící risperidon u schizofreniků

Z výsledků farmakoekonomické analýzy prezentované na 10. kongresu ISPOR je patrná vyšší nákladová efektivita dlouhodobě působícího risperidonu oproti ostatním antipsychotikům. Ten je spojen s vyšším nárůstem QALY (o 3,72) oproti olanzapinu (3,62) i haloperidolu (3,57), s čímž jsou provázány i získané úspory v nákladech na každého nemocného (360–5 860 €). Vedle této švédské studie byla prezentována i kanadská práce popisující rychlejší ukončení hospitalizace u pacientů s risperidonom oproti konvenčním antipsychotikům, a to během jednoletého (83 vs 58 %) i dvouletého sledování (87 vs 66 %). Současně s tím bylo možné u pacientů s risperidonom pozorovat i nižší pravděpodobnost rehospitalizace – během 1. roku (0 vs 26 %) a během 2. roku (19 vs 26 %).

Literatura: Long-acting risperidone of value in schizophrenia. *Pharmacoeconomics & Outcomes News* 2007;542:2.

Nákladově účinný natalizumab u RS

Náklady spojené s podáváním natalizumabu (Tysabri) u pacientů s roztroušenou sklerózou jsou v současné době srovnatelné s cenou choroby modifikujících léčiv (DMARD), která jsou nyní v Norsku hrazena ze zdravotního systému. S využitím Markovova modelu zde byla porovnávána nákladová efektivita natalizumabu s interferonem- β 1b (Betaferon), interferonem- β 1a (Rebif a Avonex) a glatiramer acetátem (Copaxone). Základní analýzou se ukázalo, že užívání natalizumabu bylo oproti DMARD spojeno s poklesem nákladů o 3 700 €, společně se získáním 1,17 QALY.

Literatura: Svendsen B, Aarseth JH, Nyland H, et al. Economic analysis of treatment of multiple sclerosis with Tysabri alternative to standard disease-modifying drugs in Norway. 23rd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and 12th Annual Conference on Rehabilitation in MS: 11 Oct 2007.

Pegaptanib u věkem podmíněné makulární degenerace

Pegaptanib představuje nákladově efektivní léčbu věkem podmíněné makulární degenerace (AMD). Toto tvrzení vychází z výsledků britské analýzy za využití Markovova modelování u 1 000 pacientů ve věku nad 45 let s AMD, kteří byli léčeni pegaptanibem v dávce 0,3 mg každých 6 týdnů (maximálně po dobu 2 let) nebo standardní podpůrnou léčbou. Analýza byla provedena z perspektivy plátce s horizontem 10 let s diskontem 3,5 %/rok. Náklady na dvouletou léčbu pegaptanibem dosáhly výše 10 642 £ (ceny z roku 2005). Během následujících 10 let by tato léčba vedla k získání v průměru 0,884 „vision-years“ a 0,297 QALY navíc oproti běžné léčbě. Přírůstkové náklady na 1 získaný vision-year dosáhly hodnoty 2 696 £ a na 1 QALY 8 023 £.

Literatura: Wolowacz SE, Roskell N, Kelly S, et al. Cost effectiveness of pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration in the UK. *Pharmacoeconomics* 2007;25:863–79.

Rostoucí spotřeba antialergik

V literatuře je řada studií popisujících vztah mezi expozicí alergenu a hospitalizací z důvodu astmatického záchvatu, avšak podstatně méně je prací zabývajících se frekvencí užívání antialergické medikace u pacientů s alergickou rýmou či konjunktivitidou. Z recentně publikované práce francouzských autorů je zřejmý dramatický nárůst množství pacientů léčených s alergickou rinitidou, rinosinusitidou či konjunktivitidou mezi roky 2001 a 2004 – nárůst u jednotlivých pylů byl následující: *Poaceae* (5 %; $p < 0,001$), *Fraxinus* (7 %; $p < 0,001$), *Betula* (7 %; $p < 0,001$) a *Corylus* (2 %; $p < 0,02$). Těto skutečnosti odpovídá i přirozeně se zvyšující spotřeba antialergicky působících látek (systémová či lokální antihistaminika). S využitím údajů z databáze národní zdravotní pojišťovny se podařilo zjistit, že jejich užívání nepřímo koreluje s věkem.

Literatura: Fuhrman C, Sarter H, Thibaudon M, et al. Short-term effect of pollen exposure on antiallergic drug consumption. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:225–31.

Obezita zvyšuje náklady na hospitalizaci

Pacienti s nadváhou, či dokonce s obezitou jsou přirozeně ve vyšším riziku hospitalizace, s čímž velice úzce koreluje i náklady vynaložené na zdravotní péči. S využitím dat ze studie ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) byla porovnávána příčina hospitalizace u pacientů s normálními hodnotami BMI oproti pacientům s hodnotami BMI nad 25 kg/m² ve věku 45–64 let. Během 13letého období bylo významně více hospitalizovaných ve skupině pacientů s vyšším BMI – 1 893 vs 1 394. Úměrně této skutečnosti byly vyšší i náklady spojené s hospitalizací, a sice o 265 879 USD/1 000 pacientoroků (ceny z roku 2004).

Literatura: Han E, Stevens J, Truesdale KP, et al. Impact of overweight and obesity on all-cause hospitalizations in African American and white men and women: the ARIC study. *Obesity* 2007;15(Suppl.):23.