

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

Michal Prokeš

Infopharm, a. s.

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

### Tato práce vychází ze dvou předpokladů:

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

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

### Výsledky této klinické studie byly následující:

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Literatura

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

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

## Poznámka redakce

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

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

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

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