

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

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

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

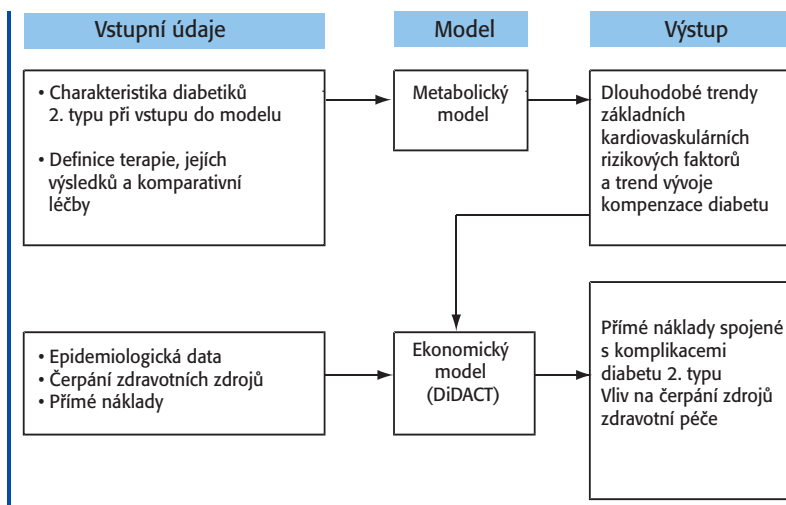
Úvod

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

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

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

Obrázek 1 Struktura modelu DiDACT



Metodika

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

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

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

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

Výsledky

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

Tabulka 1 Výskyt komplikací u diabetiků 2. typu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diskuse

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

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

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

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

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

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

Tabulka 4 Analýza citlivosti pro základní parametry

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

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

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

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

Práce byla podpořena výzkumným grantem firmy GSK.

Literatura

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