

## úvodní slovo

## přehledová práce

## původní práce

Nákladové analýzy  
(cost-of-illness)

Analýzy nákladové efektivity

Outcomes research

### ***Kalkulace nepřímých nákladů obecně a ve vztahu k revmatoidní artritidě***

Jiří Klimeš, Tomáš Doležal, Jiří Vlček

1

### ***Terapeutické postupy a náklady na léčbu metastatického karcinomu prsu v zemích střední Evropy: projekt BREAST (Breast cancer – REsource utilization And Sequence of Treatment***

Jana Skoupá, Petr Hájek

9

### ***Srovnání nákladové efektivity aPCC (FEIBA) a rFVIIa (NovoSeven) v léčbě krvácivých komplikací u pacientů s hemofilií A a inhibitory v podmínkách České republiky***

Tomáš Doležal, Tomáš Adamec

13

### ***Analýza nákladové efektivity capecitabinu v adjuvantní terapii karcinomu tlustého střeva v podmínkách České republiky***

Tomáš Doležal

18

### ***E-STAR – ekonomické dopady používání depotního risperidonu: analýza 24měsíčních dat***

Jana Skoupá, Václava Černá

21

### ***Klinická a ekonomická analýza farmakoterapie diabetické neuropatie***

Odeta Matušková, Vladimír Rogalewicz

25

### ***Výsledky léčby natalizumabem v reálné klinické praxi v České republice – neintervenci klinická studie TOP-CZ***

Eva Havrdová

30

<b>Wybraná abstrakta z konference České farmakoekonomické společnosti</b>	33
<b>Dopady systému cen a úhrad z pohledu SÚKL</b> Jindřich Kotrba	34
<b>Současný systém stanovování úhrad a výhled do budoucnosti (pohled plátce)</b> Karel Němeček	34
<b>Jaký je skutečný význam farmakoekonomického hodnocení v České republice?</b> Tomáš Doležal	35
<b>Cenová a úhradová regulace od roku 2008 pohledem lékárníka</b> Martin Mátl, Michal Hojný	35
<b>Elektronické aukce na ceny léčivých přípravků (Mají něco společného s farmakoekonomikou?)</b> Emil Zörner	36
<b>Comparative effectiveness, HTA and EBM – introduction to key terminology</b> Petr Hájek	37
<b>Projekt „Fiakr“ Hodnocení nákladovosti vybraných podskupin pacientů</b> Václava Černá, Jana Skoupá a řídicí skupina projektu FIAKR	37
<b>Náklady na léčbu pacientů se středně těžkou až těžkou formou psoriázy – direct (medical) and productivity costs Celospolečenský pohled na dané onemocnění</b> Jiří Klimeš, Alena Petříková, Tomáš Doležal	38
<b>Statistika ve farmakoekonomice</b> Marian Rybář	39
<b>„Risk sharing“ – sdílení rizik výrobce a pojišťovny u nových léků</b> Michal Prokeš, Josef Suchopár	40
<b>Value Based Pricing v UK – aplikace pro situaci v ČR</b> Petr Hájek, ČFES, Pfizer	

## Redakční rada:

MUDr. Jana Skoupá  
Pharma Projects, s.r.o., Brno  
MUDr. Martin Anders, Ph.D.  
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha  
PhDr. Lucie Antořová  
Institut ekonomických studií FSV UK, Praha  
Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.  
Léková komise SZPČR  
MUDr. Bohumil Seifert  
Společnost všeobecného lékařství  
Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.  
Ústav farmakologie 2. LF UK, Praha  
Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.  
Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové  
Prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.  
Masarykův onkologický ústav, Brno

Šéfredaktor: MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.

Redakce: PharmDr. Jiří Klimeš  
klimes@valueoutcomes.cz  
Mgr. Kateřina Daňhová  
danhova@farmakoterapie.cz  
Mgr. Eva Kolenčíková

Registrace: MK ČR E 16408

ISSN: 1801-6367

Předplatné zajišťuje: SEND Předplatné, Ve Žlíbku 1800/77, 193 00 Praha 9  
SMS 777 333 370, email send@send.cz, www.send.cz

Články publikované v tomto časopise reprezentují názor autora či autorů. Jakákoliv část obsahu nesmí být kopírována nebo rozmnožována jakýmkoliv způsobem a v jakékoliv formě bez souhlasu Farmakon Press, spol. s r.o. Redakce nezodpovídá za obsah inzerce a reklamy.

© 2011 Farmakon Press, spol. s r.o.

## Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

přinášíme Vám další číslo časopisu Farmakoekonomika. Původní práce jsme pro větší přehlednost tematicky rozdělili na podrubriky podle zvolené metodiky – analýzy nákladů (cost-of-illness), analýzy nákladové efektivity a outcomes research. Najdete zde také abstrakta z 6. Česko-slovenské farmakoekonomické konference, která se konala v Praze 31. května.

Přestože letní dny navozují dojem nehybnosti, přeci jen se na poli farmakoekonomiky věci dávají do pohybu. Zmíním dvě události, které považuji s ohledem na budoucí posuzování hodnoty (value) léčiv a jiných medicínských intervencí za významné. V novele zákona 48 o Veřejném zdravotním pojištění byla konečně opravena chybná definice nákladové efektivity, a pokud bude novela od ledna 2012 v této podobě platit, dostává to Českou republiku do standardního režimu posuzování hodnoty léčiv jako jejich poměru nákladů a přínosů.

Dalším slibným signálem je, že Národní ekonomická rada vlády ve svých 10 doporučeních pro zvýšení efektivity českého zdravotnictví doporučuje hodnocení přínosů nejen léčiv, ale také zdravotnických prostředků ve vztahu k nákladům. To bychom mohli s opatrností považovat za zárodek Health Technology Assessment, ale jsme opravdu na samém začátku.

Přeji příjemné čtení

**Tomáš Doležal, šéfredaktor**

# Kalkulace nepřímých nákladů obecně a ve vztahu k revmatoidní artritidě

Jiří Klimeš<sup>1,2</sup>, Tomáš Doležal<sup>2</sup>, Jiří Vlček<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie;

<sup>2</sup>Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment

Byly vyhledány dostupné články v databázi PubMed. Jako klíčová slova byly použity termíny: indirect costs, productivity costs, productivity loss, social costs, human capital approach, friction cost approach, absenteeism, presenteeism, sick-leave. Tyto termíny byly zadávány buď samotné, nebo s preferencí ve vztahu k diagnóze revmatoidní artritida (RA), popř. k jinému revmatickému onemocnění (ankylozující spondylitida, psoriatická artritida). Byly použity jen anglicky psané články a preferenčně články publikované od roku 2004. Důvodem je především významný posun v metodice kalkulace nepřímých nákladů až v posledních letech (1–3).

## Úvod

Autoimunitní revmatická onemocnění (revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida apod.) jsou chronická progresující onemocnění, která vedou k postupné destrukci kloubní/kostní struktury, ztrátě její funkce, k nutnosti kloubních náhrad, a tím k významnému snížení kvality života a k předčasné smrti. S přibližnou prevalencí 1 % (u každého typu onemocnění) představují revmatická onemocnění významný zdravotní, sociální i ekonomický problém. Ze zahraničních farmakoekonomických studií vyplývá, že nepřímé náklady na tyto choroby (spojené se ztrátou produktivity, pracovní neschopností a vyplácením sociálních příspěvků) tvoří 50–80 % celkových nákladů (4–6). Výše nákladů vyplývá z faktu, že tato onemocnění postihují pacienty v produktivním věku. Autoři Bergman (7) a Sokka (8) tvrdí, že 20–30 % pacientů se v prvních dvou až třech letech od stanovení diagnózy RA stává následkem onemocnění plně invalidními. G. Kobelt uvádí celkový podíl pacientů s RA, kteří musí zanechat svého zaměstnání, ve výši 20–50 %, v závislosti na vzorku pacientů a zemi, kde byla studie provedena (9). Zaměstnaní pacienti trpící RA vykazují následně nižší pracovní produktivitu a v dů-

sledku toho mají nižší příjmy ve srovnání s průměrnou populací. V neposlední řadě je toto onemocnění spojováno s větším výskytem depresivních příhod, z čehož plynou další přímé, nepřímé, ale i nevyčíslitelné náklady spojené s nižší kvalitou života (7,10).

## Nepřímé náklady – ano, či ne?

V každé farmakoekonomické studii je naprosto esenciální uvést perspektivu studie. V případě kalkulace nepřímých nákladů (NN) se jedná o perspektivu buď celé společnosti (societal perspective), kdy jsou započítávány náklady v souvislosti se ztrátou produktivity – productivity loss a následně productivity costs (1,4,7,9,10). Tento přístup je používán nejčastěji. Další možností je pohled z hlediska poskytovatele soukromého pojištění (private insurer perspective), jenž je spíše záležitostí Spojených států (2). V neposlední řadě pak mohou nepřímé náklady představovat „zátěž“ z pohledu jiného než zdravotního rozpočtu, tedy např. z rozpočtu sociálního, pak hovoříme o tzv. government budget perspective.

Modelování a výpočty nákladové efektivity (cost-effectiveness) vycházející pouze z přímých nákladů poskytují nekompletní odpověď v rámci celospolečenského pohledu na dané onemocnění. Avšak HTA agentury hodnotící zdravotní intervence jsou v rámci započítání nepřímých nákladů (např. spojených se ztrátou produktivity) nejednotné (9).

Ve Švédsku je perspektiva společnosti (societal perspective) vyžadována, zatímco v jiných zemích (Austrálie, Nizozemsko, Norsko, Finsko, Portugalsko), jsou náklady spojené se ztrátou produktivity započítávány jen v případě, jsou-li významné a relevantní (9). V tomto ohledu jsou výjimkami Belgie (11) a Velká Británie. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ve Velké Británii započítává pouze náklady spojené s NHS (National

Health Services) a PSS (Personal Social Services). Důvody mohou být následující:

- Neexistence formálního spojení mezi zdravotním rozpočtem a dalšími segmenty ekonomiky (jinými rozpočty).
- Obtížně definovatelné ušetření nepřímých nákladů v rámci použití dané intervence v klinické praxi po dobu jen několika let. (Za obzvláště těžké je pak považováno definování zachování produktivity na základě užití nové intervence, tedy oddálení předčasné disability apod.)
- Skutečnost, že pacienti, kteří již jednou opustili zaměstnání ze zdravotních důvodů, mají následný návrat do pracovního poměru ztížený i jinými než pouze zdravotními důvody. Těmito okolnostmi jsou především vysoký věk a případně vyšší procento nezaměstnanosti (9).
- V neposlední řadě jsou zde i etické důvody. Pacienti v penzi jsou inkluzí NN tímto negativně ovlivněni ve smyslu monetárního vyjádření jejich hodnoty života (12,13).

Pokud jsou NN v rámci procesu hodnocení nové terapeutické intervence vyloučeny, může být pak následně tato intervence posouzena jako nákladově neefektivní (cost-ineffective). Například ve studii autorky G. Kobelt (14) byly vypočítány náklady na QALY při dané terapii na 37 000 EUR, v případě opomíjení NN by se náklady na QALY zvýšily na 53 000 EUR.

Ačkoliv v České republice není definována výše ochoty platit za inkrementální benefit – za získaný rok života (LYG), popř. rok života ve standardní kvalitě (QALY), Světová zdravotnická organizace doporučuje jako určitou hranici (threshold willingness to pay) trojnásobek HDP za rok na jednu osobu v dané zemi (9). V České republice se implicitně tato hranice za inkrementální benefit (1 QALY) začíná pomalu využívat, a to především ze strany plátců.

V revmatologii se v posledních letech této hranice související s ochotou platit dotýkáme častěji, a to díky vstupu nových technologií – biologické léčby. Tato léčba skýtá nové možnosti v zamezení progresi onemocnění a odvrácení invalidity (což by nyní mělo být primárním cílem léčby), avšak přináší i vyšší přímé zdravotní náklady. Tento fenomén je absolutně v rozporu s roky minulými, kdy se léčba omezovala pouze na klasické choroby modifikující antirevmatické léky (DMARDs), přímé náklady byly tedy mnohem nižší (9,15).

Obecně můžeme NN kalkulovat pro každé onemocnění. Komplexní pohled na náklady, tedy inkluze NN, by měl být samozřejmostí zvláště pro chronická pomalu progredující onemocnění postihující osoby v produktivním věku, vedoucí ke zhoršení kvality života s následným promítnutím i do schopnosti vykonávat určité zaměstnání. Především se tedy jedná o revmatická onemocnění. Řadíme sem ovšem například i migrénu, kde NN mohou být také mnohem vyšší než náklady přímé (15). Dalším takovým onemocněním může být syndrom přeplněného měchýře (kde NN tvoří asi čtvrtinu všech nákladů 16) či psychiatrické onemocnění typu bipolární afektivní poruchy nebo deprese (17). V neposlední řadě budou mít značnou výpovědní hodnotu NN u kardio-

vaskulárních onemocnění, diabetu (kde tvoří přibližně třetinu celkových nákladů – US, 2007 (18) a alergických onemocnění, astmatu (19) a mnoha dalších.

V rámci jedné země však dosahuje výše NN rozdílných hodnot, což je způsobeno nejednotností metodiky kalkulace (1,3,6,29). Variabilita ve výsledcích mezi různými zeměmi je pak způsobena odlišnostmi ve zdravotních a sociálních systémech, v politice zaměstnanosti a v neposlední řadě v paritě kupní síly (rozdílnou výší průměrné hrubé mzdy).

## Co jsou nepřímé náklady a co zahrnují?

Nepřímé náklady vznikají následkem ztráty produktivity z placené práce (pro pracující pacienty), některé studie uvádějí i z neplacené práce (pro důchodce, ženy v domácnosti a studenty), zahrnují náklady spojené s invaliditou, ztrátou produktivity a předčasným úmrtím (20,21). Toto je strohá definice, která popisuje především náklady spojené se ztrátou produktivity (productivity costs). Ve skutečnosti je pojem NN mnohem širší a zahrnuje či může zahrnovat následující položky.

### 1. Náklady spojené s absenteeismem

Pojem absenteeismus znamená pracovní dny, kdy zaměstnaný pracovník není v práci. Tyto absence vyvstávají právě na základě jeho onemocnění. V podmínkách zdravotnictví České republiky se jedná o absenci typu nemocenská dovolená nebo invalidita. Vyjadřuje se v počtu zameškaných dnů, přičemž platí, že dny zameškané zčásti (například časté návštěvy lékaře) se sčítají (22,23).

Mohou zde být zahrnuty i náklady na absenteeismus pro ostatní členy rodiny a přátele, kteří se musí starat o nemocného, a tudíž absentují ze své vlastní práce (10,24).

### 2. Náklady spojené s presenteeismem

Pojem presenteeismus vyjadřuje sníženou produktivitu práce (sníženou výkonnost) zaměstnance/pracovníka v rámci jeho pracovní doby (22). Náklady na presenteeismus jsou označovány jako skryté náklady (25,26). V případě revmatoidní artritidy (muskuloskeletálního onemocnění) budou tyto náklady pro fyzicky náročnější zaměstnání samozřejmě vyšší. Autor H. Birnbaum ve své studii 10 uvádí, že náklady spojené s presenteeismem představují 57 % všech nákladů spojených se ztrátou produktivity u RA. Autor X. Li ve své studii 27 zmiňuje náklady na presenteeismus ve výši 41 % všech nákladů spojených se ztrátou produktivity u RA. Z uvedeného vyplývá, že náklady na presenteeismus představují u RA významnou složku nákladů spojených se ztrátou produktivity, a je tedy relevantní s nimi počítat (27,28).

V rámci průzkumů ve velkých firmách bylo zjištěno, že ač absenteeismus generuje náklady spojené se ztrátou produktivity, jeho určité malé procento je žádoucí, jelikož případný presenteeismus je nižší, stejně jako celkové náklady spojené se sníženou produktivitou (29–31).

Rozsah presenteeismu se měří pomocí validovaných dotazníků, pro nemoc specifických i nespecifických. Příkladem mo-

hou být dotazníky HWQ (Health and Work Questionnaire) a WLQ (Work Limitations Questionnaire) (25).

Skupina expertů z American College of Occupational and Environmental Medicine vydala doporučení, jaké aspekty by měl presenteeismus zahrnovat. Jedná se o čas nestrávený na daném úkolu, kvalitu práce (chyby, maximální výkon, zranění), množství odvedené práce a osobnostní faktory (sociální, mentální, fyzické a emocionální) (32).

Náklady spojené se ztrátou produktivity se často modelují na základě údajů o absenteeismu a presenteeismu. Za tímto účelem byly vyvinuty a validovány dotazníky, ze kterých lze náklady spojené se ztrátou produktivity (productivity costs) vypočítat.

Na rozdíl od dotazníků výše zmíněných (HWQ a WLQ), tyto zahrnují všechny aspekty spojené se sníženou produktivitou (absenteeismus i presenteeismus) – vyjádřeno kompozitně. Buď se opět může jednat o dotazníky pro nemoc nespecifické – HLQ (Health and Labor Questionnaire), HPQ (Health and Work Performance Questionnaire) –, nebo pro nemoc specifické (33).

Pro ankylozující spondylitidu byl vyvinut dotazník WPAI (Work Productivity and Activity Impairment), na kterém autoři M. C. Reilly (34) a W. P. Maksymowich<sup>35</sup> ve svých studiích prokázali spolehlivost a dostatečnou výpovědní hodnotu pro kalkulaci nákladů spojených se ztrátou produktivity. Dalším dotazníkem pro sledování produktivity u revmatických onemocnění (RA) je WPS-RA (RA-Specific Work Productivity Survey) (33,36).

Snížená pracovní produktivita je v těchto dotaznících vyjádřena v procentech, ty jsou pak převedeny na počet zameškaných pracovních dnů. Například pokud je zjištěno snížení produktivity o 30 %, znamená to, že z 10 pracovních dnů pacient zameškal 3 dny.

### **3. Náklady spojené s invaliditou (disability costs) a předčasným odchodem do důchodu (early retirement)**

Tyto náklady jsou spojené s obdobím, kdy je pacient považován za invalidního. V podmínkách České republiky (a v jiných evropských zemích) je to vyplácení invalidního důchodu (disability pension, welfare benefits). V tomto případě, na rozdíl od nákladů spojených se ztrátou produktivity, se jedná o perspektivu státního rozpočtu – government budget perspective. Ve Spojených státech jsou pak tyto dávky vypláceny ze soukromého pojištění (22).

Pokud bychom na období, kdy je pacient považován za invalidního, nahlíželi jako na absenteeismus, volíme tak perspektivu společnosti a počítáme náklady spojené se ztrátou produktivity. Náklady spojené s vyplácením invalidního důchodu bychom pak již nezapočítávali (rozdílná perspektiva). Například ve studii autora H. Birnbauma (10) je na náklady spojené s invaliditou pohlíženo obdobně jako na absenteeismus, s tím rozdílem, že počet dnů je vynásoben nikoliv celým průměrným platem, ale jeho 60 procenty. Obdobný algoritmus lze uplatnit i v podmínkách České republiky; v novele zákona o důchodovém pojištění č. 306/2008 Sb. jsou definovány tři stupně invalidního důchodu, kdy I. stupeň invalidity představuje pokles pracovní schopnosti o 35–

49 %, II. stupeň o 50–69 % a III. stupeň pak o více než 70 %. Obecně je v odborné literatuře nejednotný názor na započítávání nákladů spojených s invaliditou a na jejich rozsah. Kdy a za jakých podmínek tyto náklady považovat za relevantní, bude osvětleno níže (část HCA vs. FCA).

Zdroji pro kalkulaci nákladů spojených s invaliditou bývají státní databáze o pracovní neschopnosti nebo opět dotazníky (22).

Je třeba si uvědomit, že časový horizont farmakoekonomické studie/analýzy/modelace obzvláště v případě kalkulace těchto nákladů hraje velice důležitou roli, potenciální snížení těchto nákladů se projeví až v delším časovém horizontu. Celoživotní horizont je tedy zcela ideálním přístupem (9,22).

### **4. Náklady spojené s předčasným úmrtím**

Na tyto náklady nahlížíme ze dvou pohledů. Buď jde o náklady spojené se ztrátou produktivity kvůli předčasnému úmrtí, nebo se jedná o náklady zaměstnavatele nebo jiného subjektu spojené s vyplácením životního pojištění (22). Volba konkrétního přístupu opět závisí na perspektivě, kterou pro farmakoekonomickou analýzu zvolíme.

Ve vztahu k RA nemají ovšem tyto náklady velký význam. Relativní riziko předčasného úmrtí u pacientů s RA v produktivním věku je totiž poměrně nízké; 1,3 a 2,0 v závislosti na aktivitě (progresi) onemocnění (9). Autor A. Brennan ve své studii (37) uvádí relativní riziko předčasného úmrtí 1,375 na změnu jednoho bodu v HAQ, ovšem odstranění tohoto faktoru nemělo na konečné výsledky výše nákladů spojených se ztrátou produktivity významný vliv. Autor D. Krause ve své studii (38) uvádí, že relativní riziko předčasného úmrtí pak závisí na odpovědi pacienta na danou terapii – u pacientů se špatnou odpovědí je riziko mnohem vyšší, dosahuje hodnoty 5,56 (9).

### **5. Pracovní kompenzace (nemocenská)**

V případě government budget perspective se jedná o peníze, které jsou vypláceny zaměstnanci zaměstnavatelem a státem jako náhrada za nehody, zranění a krátkodobou nemoc (nemocenská – sick-leave – a z ní plynoucí příspěvek na ni – health benefit costs). Ve většině studií je ovšem použita celospolečenská perspektiva, a tak jsou dny, kdy je pacient v krátkodobé neschopnosti (sick-leave), zahrnuty v nákladech na absenteeismus a jsou tak počítány náklady spojené se ztrátou produktivity (22), kdežto náklady spojené s dalšími příspěvky (health benefits costs) již započítávány nejsou (jednalo by se o „mísení“ dvou perspektiv).

### **6. Náklady spojené se změnou zaměstnání (worker replacement, turnover costs)**

Tyto náklady vyplývají z progresu onemocnění, kdy je pacient (pracovník) nejprve nucen vyzkoušet jiné zaměstnání. V případě, že ani méně náročné zaměstnání již pacient nezvládá, musí pracovní poměr ukončit. Tento fakt generuje náklady na odchod stávajícího pracovníka, náklady na získání nového pracovníka a na jeho zaučení až do plné náhrady produktivity daného pracovního místa (10,24,27,39).

Pokud bychom kalkulovali NN jako náklady na sníženou produktivitu (productivity costs) za použití přístupů human capital approach (HCA) nebo friction cost approach (FCA), jsou již tyto náklady zahrnuty.

### 7. Náklady na ošetrovatelskou péči (caregiver costs)

Náklady na ošetrovatelskou péči jsou zahrnuty v poměrně málo studiích zaměřujících se na kalkulaci NN (40). Rozlišujeme dva typy ošetrovatelské péče – profesionální ošetrovatelskou péči (formal home help service) a „neoficiální“ péči (informal care), tedy péči zajišťovanou přáteli a ostatními členy rodiny (3,9,39,41).

Náklady na profesionální ošetrovatelskou péči lze poměrně snadno vyjádřit a v závislosti na tom, z jakého rozpočtu je hrazena (většinou sociální), je započítávána do celkových nákladů, a to v případě government budget perspective.

Náklady na „neoficiální“ ošetrovatelskou péči (informal care) bývají započítávány v rámci absenteeismu (pro přátele a rodinné příslušníky starající se o pacienta s RA).

### 8. Další náklady

Některé studie se zmiňují o nákladech ve vztahu k zameškaným dnům z neplacené práce (práce studentů, žen v domácnosti, důchodců, dobrovolných pracovníků) a o nákladech spojených s ušlými možnostmi na povýšení v práci (6). Tyto náklady je ovšem velice těžké vyjádřit, jistá možnost jejich kalkulace je zmíněna v odstavci HCA vs. FCA.

Dalšími náklady je například nutná úprava bytu nebo pracovního prostředí, aby prostředí bylo odpovídající danému zdravotnímu stavu pacienta (10,39,40,42). Pokud se tyto náklady realizují i formou patřičného sociálního příspěvku, je poměrně jednoduché je vyjádřit a počítat, v opačném případě je jejich inkluze, pro poměrně vysokou nejistotu ve zvolené metodice kalkulace, diskutabilní.

Nepřímé náklady se tedy realizují formou těchto sedmi, resp. osmi skupin. Jednotlivé skupiny se však mohou překrývat v závislosti na použité metodice, a především na zvolené perspektivě studie/analýzy. Při kalkulaci NN je třeba mít tuto skutečnost na zřeteli a vyvarovat se tak případnému „dvojitmu počítání“ (double counting) (43).

Vstupní data pro kalkulaci NN mohou být ze státních databází monitorujících pracovní neschopnost ve vztahu ke konkrétní diagnóze, nebo můžeme vycházet z dotazníků a údajů z registrů.

### Výpočet nákladů spojených se ztrátou produktivity (productivity costs); human capital approach, nebo friction cost approach? (HCA vs. FCA)

Jak již bylo zmíněno, dosud neexistuje jednotný přístup v kalkulaci NN, respektive nákladů spojených se ztrátou produktivity. Největším zdrojem variability v jednotlivých výsledcích je výběr konkrétní metodiky. Níže jsou prezentovány dva přístupy pro kalkulaci nákladů spojených se ztrátou produktivity z pohledu společnosti (societal perspective).

Prvním přístupem je human capital approach (HCA), ten zahrnuje hodnotu veškeré potenciálně ztracené produktivity. Ztráta produktivity je počítána jako veškerý očekávaný nebo potenciální ušlý zisk pro nemocného, invalidního nebo předčasně zemřelého pacienta. Zásadním předpokladem pro použití tohoto přístupu je „absolutní ztráta produktivity“ a nemožnost jejího nahrazení v případě plné invalidity, resp. úmrtí pacienta. Teoreticky je tedy předpokladem plné využití pracovních sil (nulová nezaměstnanost) (1,9,25,44,45). Například pro pacienta nuceného odejít předčasně do důchodu (následkem daného onemocnění) bude ztráta jeho produktivity počítána až do doby jeho „normálního“ státem vyměřeného starobního důchodu. Velkým zdrojem variability ve výsledcích tedy bude věk, v němž pacienti odcházejí předčasně do invalidního důchodu (4).

Druhý přístup pro kalkulaci nákladů spojených se ztrátou produktivity je friction cost approach (FCA), metoda pocházející z Nizozemska. Tento přístup předpokládá, že nemocní, invalidní a předčasně zemřelí pacienti budou ve svých pracovních pozicích nahrazení. Ztráta produktivity je počítána maximálně po dobu, která je nutná ke znovunastolení plné produktivity daného pracovního místa. Tato doba se nazývá frikční období (fiction period) a po jejím vypršení jsou náklady směrem ke společnosti nulové. Frikční doba by tedy měla zahrnovat i období nutné k zaučení nového pracovníka (9,44,45). Délka frikčního období není v publikovaných pracích jednotná. Hlavním důvodem je neexistence vědeckého konsensu. Dále pak musí tento údaj odrážet lokální zdravotní a sociální systém, a v neposlední řadě bude délka tohoto období závislá na procentu nezaměstnanosti (1,9,44). Autoři D. Huscher a spol. a S. Merkesdal a spol. ve svých studiích (4,46) počítají s frikčním obdobím 58 dnů, autorka G. Kobelt (9) zmiňuje nečastější období 4 měsíce a K. Puolakka ve své studii (47) používá frikční období dlouhé 230 dnů. Skutečná délka frikčního období v podmínkách České republiky by tedy měla vyházet z aktuálních údajů o délce nezaměstnanosti, z podstaty své definice by nás měla zajímat délka nezaměstnanosti frikční a strukturální (48).

Často je kritizováno, že HCA přeceňuje výši productivity costs – FCA se tedy jeví jako uvážlivější metoda, ovšem při použití FCA zanedbáváme náklady pro neplacenou pracovní sílu (důchodce, ženy v domácnosti, studenty a dobrovolné pracovníky) (1,44). Například nizozemská guidelines doporučují počítat ztrátu produktivity z domácích prací jako mzdu hospodně (vztaženo na hodinu práce) (44).

Studie autorů D. Huschera a spol. (4) uvádí NN u RA ve výši 10 900 € při použití metodiky HCA a 3 162 € pro metodu FCA, studie autorů K. Puolakka a spol. (47) uvádí NN u RA ve výši 8 344 € pro HCA a 1 938 € pro FCA.

Výše productivity costs je závislá na použité metodice (FCA vs. HCA), na použitém frikčním období při kalkulaci dle FCA a v neposlední řadě na tom, zda budou pacienti, kteří jsou invalidní již na počátku sledování, zařazení do výpočtů ná-

kladů spojených se ztrátou produktivity. V některých studiích jsou náklady na stávající trvale invalidní pacienty počítány/prezentovány odděleně (1,4,44).

Metodika studie, při které je pro výpočet nákladů na ztrátu produktivity využívána metoda HCA a jako relevantní jsou započítáváni jen ti pacienti, kteří jsou na počátku sledování pracovní aktivní (tedy ne plně invalidní), je označována jako  $HCA_{LIM}$  ( $HC_{LIM}$ ). Naproti tomu metodika studie HCA, při které jsou započítáváni všichni pacienti s daným onemocněním, tedy i plně invalidní na počátku sledování, je označována jako  $HCA_{EXT}$  ( $HC_{EXT}$ ) (44).

Samotný výpočet nákladů spojených se ztrátou produktivity se provede vynásobením počtu relevantních dnů (v závislosti na metodice FCA nebo HCA) průměrnou hrubou mzdou (zahrnující zdravotní a sociální pojištění, na kterém se podílí zaměstnavatel i zaměstnanec). Hrubá mzda může být buď absolutním průměrem, nebo může být v korelaci s věkem, pohlavím, sektorem (typem) zaměstnání, a v neposlední řadě může jít o individuální hrubou mzdu (1).

### Co nepřímé náklady u RA nejvíce ovlivňuje a na základě čeho je lze predikovat?

V rámci farmakoekonomických modelování zaměřujících se na kalkulaci NN u RA bylo zjištěno, že jejich výše je závislá na následujících faktorech: věk, pohlaví, zaměstnanecký statut, délka onemocnění, stupeň progresu onemocnění (funkceschopnost), komorbidita a invalidní statut na počátku sledování (1,4,9,23,49–51). Tyto faktory jsou důležité nejen ve vztahu k RA, ale s jistými obměnami je účelné se na ně zaměřit při výpočtu NN i u jiných onemocnění.

#### Zaměstnanecký statut

Při designování studie/analýzy je účelné rozdělit si pacienty podle následujících kritérií: nezaměstnaný, zaměstnaný na plný úvazek, zaměstnaný na částečný úvazek, osoba samostatně výdělečně činná (OSVČ), starobní důchodce, důchodce v invalidním důchodu I., II. a III. stupně, žena v domácnosti/na mateřské dovolené, studující (23,50). Pro pacienty ve věku starobního důchodu budou náklady spojené se ztrátou produktivity nulové (G. Kobelt (52)) V případě, že bude pacient nezaměstnaný, ale nebude v invalidním důchodu, bude práceschopný, pak pro něho náklady spojené se ztrátou produktivity rovněž nebudou počítány. Stejně tak nebývají počítány náklady spojené se ztrátou produktivity pro pacienty pobírající sociální dávky, pro čerstvé absolventy a studenty, jelikož ti nikdy nepracovali (44).

#### Demografické údaje

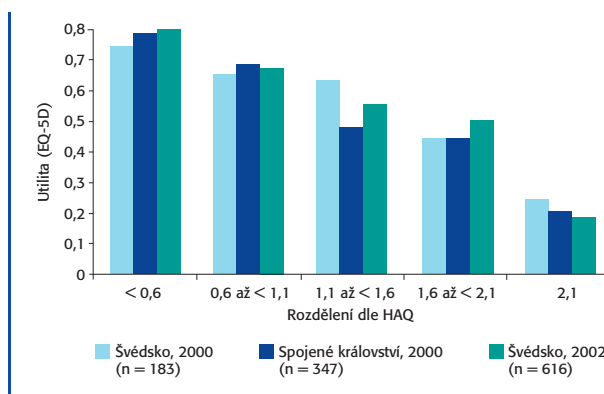
Z více studií vyplývá, že mužské pohlaví generuje u RA větší NN v porovnání s ženským (1,4,47,52). Výše NN je závislá i na věku pacienta. Studie se zaměřují na pacienty ve věku od 18 do 65 let (produktivní věk) (4,9). NN tedy „nymizí“ se starobním důchodovým věkem (52).

Jak již bylo zmíněno, při použití metody HCA je věk pacienta, který odchází do předčasného důchodu (na základě své invalidity), velice podstatnou informací. Dalším významným faktorem je stupeň vzdělání pacienta. Vyšší vzdělání pacientů je považováno za protektivní faktor s ohledem na invaliditu, je totiž spojováno s méně fyzicky náročnou prací (50).

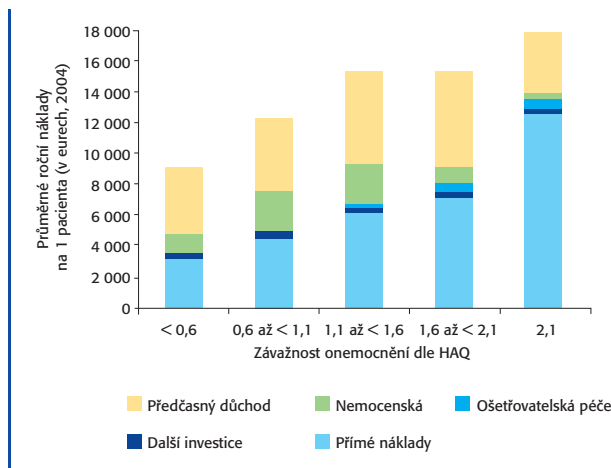
#### Doba trvání onemocnění

Zatímco přímé náklady vykazují poměrně malou variabilitu s ohledem na délku onemocnění, NN se s delší dobou onemocnění výrazně zvyšují (53). D. Huscher a spol. ve své studii (4) popisují NN u pacientů s RA s ohledem na trvání jejich onemocnění do 5 let ve výši 2 620 €, v délce trvání 5–10 let ve výši 2 642 € a pro více než 10 let trvání onemocnění 3 846 €, kalkulováno pomocí FCA. Při výpočtu pomocí HCA je to pak 6 052 €, 8 954 € a 15 659 €.

**Obrázek 1** Vztah mezi utilitou a závažností onemocnění, vyjádřenou pomocí HAQ. Utilitě 0,5 odpovídá HAQ v rozmezí 1–1,6



**Obrázek 2** Závislost výše nákladů na parametru HAQ – všechny druhy nákladů korelují s HAQ, kromě nemocenské, která vykazuje korelaci s aktivitou onemocnění (DAS28 a VAS)





**Tabulka 1** Nepřímé náklady ve vztahu k revmatoidní artritidě na jednoho pacienta za rok

Země, rok	Časový horizont	Zdrojová data	Průměrný věk pacientů	Průměrná doba onemocnění RA	Počet pacientů, zaměstnaní	Hlavní metoda	Náklady	Kritéria hodnocení
Německo, 2006 (4)	9 let	Národní databáze	53	1 223 pac. < 5 let, 1 237 pac. 5–10 let, 1 870 pac. > 10 let	4 351, 45 %	HCA/ FCA	10 900/ 3 162 €	ND, PD
Kanada, 2006 (27)	18 měsíců	Dotazník	51,2	9,5 roku	383, 100 %	Ztráta produktivity	11 553 \$ CAN	ABS, PRES, ZZ
USA, 2006 (10)	12 měsíců	Firemní databáze, dotazník	n.a.	n. a.	148, n.a.	HCA	15 934 \$ US	ABS, PRES, ZZ, UPM
Finsko, 2006 (47)	5 let	Databáze	n.a.	Všichni pac. do 2 let	162, 100 %	HCA/ FCA	8 344/ 1 938 €	ND, PD
Německo 2005 (46)	18 měsíců	Dotazník	53	8,0 let	234, 38 %	HCA/ FCA	2 470/ 1 240 €	PD, ND
Nizozemsko, 2005 (56)	10 let	Dotazník	59	7,0 let	576, 33 %	HCA/ FCA	6 479/ 2 322 €	ND, PD, HW
Francie, 2005 (57)	12 měsíců	Dotazník	62,7	18 let	1 487, 17,6 %	n.a.	5 076 €	PD, ND

**Vysvětlivky**

**HCA** – Human capital approach; **FCA** – Friction cost approach; **n.a.** – neuvedeno; **ABS** – náklady spojené s absenteeismem (dny, kdy pracovník není v zaměstnání); **PRES** – náklady spojené s presenteeismem (dny, kdy je pracovník v zaměstnání, ovšem jeho výkonnost je snížena); **ZZ** – náklady spojené se změnou zaměstnance/změnou zaměstnání (zahrnuje veškeré náklady spojené s úplným nahrazením původního pracovníka/daného pracovního místa; odchod stávajícího pracovníka, získání a zaškolení nového); **UPM** – náklady spojené s uzpůsobením pracovního místa pro pracovníka postiženého RA; **ND** – náklady spojené s krátkodobou absencí kvůli nemoci (dny zahrnuté do ABS); **PD** – náklady spojené s předčasným odchodem do důchodu (dny zahrnuté do ABS); **HW** – náklady spojené s domácími pracemi

V rámci studie protektivního vlivu biologické léčby u RA ve smyslu zabránění invaliditě a zachování produktivity bylo zjištěno, že tato léčba významně zamezí invaliditě pouze u pacientů s délkou onemocnění méně než 11 let (51). V celé řadě studií bylo potvrzeno, že pouze včasná léčba anti-TNF přípravky vede k zamezení progresi, zlepšení kvality života, a tedy i k nižším NN (9,23,37,49,50).

**Stupeň progresu onemocnění (funkceschopnost)**

Utilitu u RA velice dobře vystihuje parametr HAQ (**obrázek 1**), poslední publikace modelují utilitu jak podle funkceschopnosti (HAQ), tak podle aktivity onemocnění (VAS a DAS28) (9).

Stejně jako utilita, je na parametru HAQ závislá i výše nákladů u RA, a to i více než na délce onemocnění (54). G. Kobelt (9) uvádí, že celkové náklady u RA budou pro pacienty s HAQ < 0,6 představovat 5 500 €, zatímco pro HAQ > 2,1

budou dosahovat 21 000 €. Graficky je tato závislost vyjádřena na **obrázku 2**.

Podobné studie vlivu parametru HAQ na výši nákladů provedli i D. Huscher a spol. (4) – pro pacienty s HAQ < 1,2 uvádějí celkové náklady ve výši 4 832 €, pro pacienty s HAQ 1,2–1,7 následně 10 892 € a pro pacienty s HAQ > 1,7 pak náklady dosahují 19 024 € (NN kalkulovány pomocí FCA).

V odborných publikacích je považována jako relevantní klinická odpověď na konkrétní terapii a to následně i vzhledem k vyjádření nákladů 0,22 v parametru HAQ (minimum clinical important differences – MCID) (9,55).

Velice silná korelace HAQ s utilitou a výší nákladů činí tento parametr ideálním kandidátem pro farmakoeconomické modelování. D. Huscher a spol.<sup>4</sup> například uvádějí, že pokud bude konkrétní terapie schopná zlepšit funkceschopnost v HAQ

z 1,7 na 1,2, pak bude úspora celkových nákladů představovat asi 6 280 – 7 580 €. K. Puolakka a spol. (47) zase uvádějí jako možný přístup k modelování výše nákladů parametr HAQ zjištěný již po 6 měsících od zavedení konkrétní terapie.

### Závěr

Pro revmatoidní artritidu, stejně jako pro jiné chronické onemocnění postihující pacienty v produktivním věku, představují nepřímé náklady významný dopad jak pro samotného pacienta, tak pro společnost, a je tedy relevantní s nimi počítat. Při kalkulaci bychom měli pečlivě uvážit, z jaké perspektivy budeme studii/analýzu provádět, zda z pohledu sociálního rozpočtu (přístup Government budget perspective), nebo z pohledu společnosti (societal perspective) – pak se tedy zaměřujeme na náklady spojené se ztrátou produktivity (productivity costs). Existují dva přístupy pro kalkulaci nákladů spojených se ztrátou produktivity – FCA a HCA. Metoda FCA se jeví jako více racionální, lépe odrážející ekonomickou situaci. Při kalkulaci nákladů spojených se ztrátou produktivity pomocí metodiky FCA je naprosto zásadním krokem určení frikční doby, pro kterou se budou náklady počítat.

V rámci tohoto literárního přehledu bylo prezentováno, co vše NN zahrnují. Bylo poukázáno na sedm, resp. osm základních skupin nákladů, je ovšem třeba si uvědomit, že úplné vyčíslení NN nebude znamenat prostý součet těchto sedmi/ osmi skupin nákladových položek. V závislosti na použité metodice a především perspektivě studie/analýzy se budou jisté skupiny překrývat. Tento fakt je třeba mít obzvláště na paměti, aby se tak předešlo dvojímu počítání a mísení perspektiv. Zdrojem dat pro kalkulaci NN mohou být registry, státní databáze a údaje z dotazníků.

Významným faktorem ovlivňujícím výši NN u RA je parametr HAQ. Z dostupných studií vyplývá, že na základě HAQ lze určit v poměrně krátkém časovém úseku dopad nových technologií v revmatologii, a to i s ohledem na NN (4,47).

V **tabulce 1** jsou uvedeny NN v jednotlivých zemích, výše NN je uvedena v místní měně a pro daný rok. Především se jedná o náklady související se ztrátou produktivity.

### Literatura

- 1 Xie F. The need for Standardization: A literature review of indirect costs of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1027–33.
- 2 Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in The United States and internationally. *Spine J* 2008;8:8–20.
- 3 Xie F, Thumboo J, Li S-C. True difference or something else? Problems in cost of osteoarthritis studies. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:127–32.
- 4 Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systematic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1175–83.
- 5 Doležal T, Slíva J. Farmakoekonomické aspekty léčby anti-TNF léky v terapii revmatoidní artritidy v České republice. *Farmakoekonomika* 2007;3:82–5.
- 6 Rat AC, Boissier MC. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine* 2004;71:518–24.
- 7 Bergman MJ. Social and economic impact of inflammatory arthritis. *Postgrad Med* 2006;Spec No:5–11.
- 8 Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S71–4.
- 9 Kobelt G. Health economic issues in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:415–25.
- 10 Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, et al. Employer model of workplace impacts of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. *J Occup Environ Med* 2009;51:1167–76.
- 11 Cleemput I, van Wilder P, Huybrechts M, Vrijens F. Belgian methodological guidelines for pharmaco-economic evaluations: toward standardization of drug reimbursement requests. *Value Health* 2009;12:441–9.
- 12 Suchánková E, Doležal T. Náklady na karcinom prsu – literární přehled. *Farmakoekonomika* 2008;3:58–67.
- 13 Drummond M. Cost of illness studies: A major headache? *Pharmacoeconomics* 1992;2:1–4.
- 14 Kobelt G, Lindgren P, Singh A, et al. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1174–9.
- 15 Mennini FS, Gitto L, Martelletti P. Improving care through health economics analyses: Cost of illness and headache. *J Headache Pain* 2008;9:199–2006.
- 16 Ganz ML, Smalarz AM, Krupski TL. Economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology* 2010;75:526–32.
- 17 Laxman KE, Lovibond KS, Hassan MK. Impact of bipolar disorder in employed population. *Am J Managed Care* 2008;14:757–64.
- 18 American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008;31:596–15.
- 19 Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: A systematic review. *BMC Pulm Med* 2009;19:9–24.
- 20 Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004;22:1–12.
- 21 Koopmanschap MA, Rutten FF. A practical guide of calculating indirect costs of disease. *Pharmacoeconomics* 1996;10:460–6.
- 22 Trogon JG, Finkelstein EA, Hylands T, et al. Indirect costs of obesity: A review of the current literature. *Obesity* 2008;9:489–500.
- 23 Anis A, Zhang W, Emery P, et al. The effect of etanercept on work productivity in patients with early active rheumatoid arthritis: results from the COMET study. *Rheumatology* 2009;48:1283–89.

- 24 Burton WN, Morrison A, Yuan Y, et al. Productivity costs model of the treatment of rheumatoid arthritis with abatacept. *J Med Econom* 2008;11:3–21.
- 25 Schultz AB, Chen C-Y, Edington DW. The costs and impact of health conditions on presenteeism to employers. *Pharmacoeconomics* 2009;27:365–78.
- 26 Howard KJ, Mayer TG, Gatchel RJ. Effect of presenteeism in chronic occupational musculoskeletal disorder: stay at work is validated. *J Occup Environ Med* 2009;51:724–31.
- 27 Li X, Gignac MA, Anis AH. The indirect costs of arthritis resulting from unemployment, reduced performance and occupational changes while at work. *Med Care* 2006;44:304–10.
- 28 Burton W, Morrison A, Maclean P, et al. Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis. *Occup Med* 2006;56:18–27.
- 29 Bergström G, Bodin L, Hagberg J, et al. Does sickness presenteeism have impact on future general health? *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:1179–90.
- 30 Bergström G, Bodin L, Hagberg J, et al. Sickness presenteeism today, sickness absenteeism tomorrow? A prospective study on sickness presenteeism and future sickness absenteeism. *J Occup Environ Med* 2009;51:629–38.
- 31 Hansen CD, Andersen JH. Going to work – what personal circumstances, attitudes and work related factors are associated with sickness presenteeism? *Social Sci Med* 2008;67:956–64.
- 32 Loeppke R, Hymel PA, Lofland JH, et al. Health-related work place productivity measurement: General and migraine specific recommendations from the ACOEM expert panel. *J Occup Environ Med* 2003;45:349–59.
- 33 Beaton D, Bombardier C, Escorpizo R. Measuring worker productivity: frameworks and measures. *J Rheumatol* 2009;36:2100–9.
- 34 Reilly MC, Gooch KL, Wong RL et al. Validity, reliability and responsiveness of the work productivity and activity impairment questionnaire in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2010;49:812–9.
- 35 Maksymowych WP, Gooch KL, Wong RL, et al. Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;37:385–92.
- 36 Osterhaus JT, Purcau O, Richard L. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the rheumatoid arthritis-specific Work Productivity Survey (WPS-RA). *Arthritis Res Ther* 2009;11:R73.
- 37 Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modeling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology* 2004;43:62–72.
- 38 Krause D, Schleuser B, Herbon G, et al. Response with methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:14–21.
- 39 Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, et al. Societal costs of rheumatoid arthritis patients in the US. *Curr Med Res Opin* 2010;26:77–90.
- 40 Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullinus CD. Cost-of-illness studies: a review of current methods. *Pharmacoeconomics* 2006;24:869–90.
- 41 Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, et al. Personal and economic burden of late stage rheumatoid arthritis among patients treated with adalimumab: An evaluation a patient's perspective. *Rheumatology* 2008;47:188–93.
- 42 Van den Hout WB, de Buck PD, Vlieland V. Cost-utility analysis of multidisciplinary job retention vocational rehabilitation program in patients with chronic arthritis at risk of job loss. *Arthritis Rheum* 2007;57:778–86.
- 43 Merkesdal S, Rouf J, Huelsemann JL, et al. Development of a matrix of cost domains in economic evaluation of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:657–61.
- 44 van Asselt ADI, Dirksen CD, Arntz A, et al. Difficulties in calculating productivity costs: work disability associated with borderline personality disorder. *Value Health* 2008;11:637–44.
- 45 Doporučené postupy České farmakoekonomické společnosti; staženo: 2. 5. 2010; [http://www.farmakoekonomika.cz/ps\\_guidelines.htm](http://www.farmakoekonomika.cz/ps_guidelines.htm).
- 46 Merkesdal S, Rouf J, Heulsemann JL, et al. Indirect costs assessment in patient with rheumatoid arthritis (RA): Comparison of data from the Health Economic Patient Questionnaire HEQ-RA and instance claims data. *Arthritis Rheum* 2005;53:234–40.
- 47 Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, et al. Use of the Standard Health Assessment Questionnaire in estimation of long-term productivity costs in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:96–103.
- 48 Holman R. *Ekonomie*, 4. Aktualizované vydání. Praha: C. H. Beck, 2005.
- 49 Ikeda K, Cox S, Emery P. Aspects of early arthritis, biological therapy in early arthritis – overtreatment or way to go? *Arthritis Res Ther* 2007;9:211–17.
- 50 Wallenius M, Skomsvoll JF, Koldingsnes W, et al. Work disability and health-related quality of life in males and females with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;68:685–89.
- 51 Allaire S, Wolfe F, Niu J, et al. Evaluation of the effect of anti-tumor necrosis factor agents use on rheumatoid arthritis work disability: the jury is still out. *Arthritis Rheum* 2008;59:1082–89.
- 52 Kobelt G, Lindgren P, Geborek P. Costs and outcomes for patients with rheumatoid arthritis treated with biological drugs in Sweden: A model based on registry data. *Scand J Rheumatol* 2009;38:409–18.
- 53 Rosery H, Bergemann R, Bergemann SM. International variation in resource utilisation and treatment costs for rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2005;23:243–57.
- 54 Kobelt G, Lindgren P, Lindorth Y, et al. Modeling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1169–75.
- 55 Zhang W, Bansback N, Guh D, et al. Short-term influence of adalimumab on work productivity outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1729–36.
- 56 Verstappen SM, Boonen A, Verkleij H, et al. Productivity costs among patients with rheumatoid arthritis: The influence of methods and sources to value loss of productivity. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1754–60.
- 57 Kobelt G, Woronoff A-S, Richard B, et al. Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:408–15.

## Terapeutické postupy a náklady na léčbu metastatického karcinomu prsu v zemích střední Evropy: projekt BREAST (Breast cancer – REsource utilization And Sequence of Treatment)

Jana Skoupá<sup>1,2</sup>, Petr Hájek<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pharma Projects s.r.o, Praha; <sup>2</sup>Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha; <sup>3</sup>Pfizer, Praha

### Úvod a epidemiologie

Léčba onkologických onemocnění stojí v centru zájmu zdravotních systémů nejen vzhledem k závažnosti onemocnění, ale i z důvodu nákladů na léčbu. Farmakoterapie indikovaná k léčbě onkologických chorob v České republice v posledním období dokonce převyšuje náklady na kardiovaskulární léčiva. S rostoucí incidencí onkologických diagnóz a s rostoucími náklady na jejich léčbu se skupina onkologických onemocnění dostává i do popředí zájmu farmakoekonomického hodnocení.

V roce 2004 byly v Evropě diagnostikovány téměř 3 miliony nádorových onemocnění a přibližně 1,7 milionů osob s touto diagnózou zemřelo. Nejčastěji (hodnocena obě pohlaví) se jednalo o karcinom plic (13,3 %), tlustého střeva (13,2%) a prsu (13%) (1). Absolutní počet osob (převážně žen) s karcinomem prsu v Evropě činil v roce 2004 přibližně 370 000, ročně zemřelo 130 000 (1). U žen je karcinom prsu nejčastějším nádorovým onemocněním (29% ze všech nově diagnostikovaných nádorů ročně) a nejčastější příčinou úmrtí způsobeného nádorem (18% všech nádorových úmrtí) (2). Do věku 44 let se podílí téměř 40% na všech diagnostikovaných nádorech,

a až u žen starších 65 let se podíl karcinomu prsu snižuje na 21% (2). Údaje o prevalenci karcinomu prsu u žen ve střední Evropě (**tabulka 1**) lze získat z řady zdrojů. Slovensko a Polsko byly zařazeny do studie EUROPREVAL (3). Údaje z České republiky poskytuje Český národní onkologický registr (4).

Byť je prevalence v České republice nejvyšší ze všech hodnocených zemí, je třeba respektovat odlišnost použitých zdrojů a zohlednit vysokou úspěšnost preventivního mamografického screeningu v ČR, takže přibližně 70% nádorů je zachyceno ve stadiích I a II (4). Ve všech čtyřech hodnocených zemích střední Evropy se od 90. let mortalita na nádory prsu snižuje, a to zejména u mladších pacientek, zatímco ve věku nad 65 let mortalita stagnuje.

Cílem projektu BREAST bylo zhodnotit náklady a terapeutické postupy u pacientek s metastatickým karcinomem prsu nevhodných k hormonální terapii v České republice, na Slovensku, v Maďarsku a v Polsku.

### Metodika

Projekt BREAST byl mezinárodní a zahrnoval čtyři země střední Evropy (Česká republika, Slovensko, Maďarsko a Polsko). V jednotlivých zemích byl řízen místním koordinátorem (Maďarsko dr. Kalo, Polsko dr. Orlewska, Slovensko Mgr. Szaligyiová, Česká republika dr. Skoupá), po odborné stránce jej vedla doc. Tesařová z České republiky. Ve spolupráci s onkology byl vypracován společný dotazník, který zahrnoval využití zdrojů v případě histologicky prokázaného pokročilého chirurgicky neřešitelného karcinomu prsu u pacientek neindikovaných k hormonální léčbě.

**Tabulka 1** Prevalence karcinomu prsu u žen (na 100 000) v České republice, na Slovensku, v Polsku a v Maďarsku

	Prevalence (všechny věkové skupiny)	Zdroj
Polsko (na 100 000) – ženy	425,6	(3)
Slovensko (na 100 000) – ženy	377,7	(3)
Maďarsko (na 100 000) – ženy	395,4	(5)
Česká republika (na 100 000) – ženy	944,0	(4)

**Tabulka 2** Organizace onkologické péče v České republice, na Slovensku, v Polsku a Maďarsku

	Česká republika	Slovensko	Polsko	Maďarsko
Specialisté onkologie/1 mil. obyvatel (N)	25	40	37	NA
Specializovaná centra/10 mil. obyvatel (N)	13	6	8	13
Lokální doporučené postupy (ano/ne)	Ano	Ne	Ne	Ano
DRG systém (ano/ne)	Ne	Ne	Ano	Ano

Každá pozice v dotazníku zahrnovala podíl pacientek s daným vyšetřením/terapií a frekvenci vyšetření/terapie v určitém období (obvykle za měsíc). U hospitalizací byla hodnocena i délka hospitalizace a typ oddělení. Vyšetření a medicínské intervence (laboratorní vyšetření, zobrazovací techniky, návštěvy lékaře a hospitalizace) byly hodnoceny v jednotlivých stádiích onemocnění, a to: (I) diagnostika a zahájení terapie, (II) rutinní kontroly během iniciační léčby, (III) kontroly v období po ukončení iniciační terapie, (IV) progresse onemocnění. Zvolená struktura (odrážející situaci v roce 2009) umožnila zhodnotit využití zdrojů a náklady odděleně pro jednotlivá období terapie i pro celou léčbu.

Do dotazníku byly zahrnuty následující parametry:

- Laboratorní testování: krevní obraz, metabolický panel, jaterní testy, funkce štítné žlázy, nádorové markery, imuno-histochemie, histologie bioptického vzorku, vyšetření ascitu nebo pleurálního výpotku a další speciální vyšetření.
- Zobrazovací metody: mammografie, rentgenová vyšetření včetně CT a MRI, sonografie (prsů, uzlin, pánve i jater), scintigrafie kostí, vyšetření srdce (EKG a echokardiografie), PET a MUGA.
- Návštěvy lékaře: onkologie, radiační onkologie, neurochirurgie.
- Hospitalizace: podíl pacientů, délka a frekvence hospitalizací na standardním oddělení a JIP.
- Paliativní terapie/BSC: hospitalizace (včetně terminální péče), ošetrovatelská péče, efektivní analgezie, bisfosfonáty.
- Nežádoucí účinky stupně 3 a 4 vyžadující intervenci: výskyt a náklady se zaměřením na neutropenii, febrilní neutropenii, anemii, trombocytopenii, infekce a další.
- Podání G-CSF: podíl pacientek a délka podání.

Data byla získána z informačních systémů nemocnic/ordinací, panelem odborníků nebo retrospektivní analýzou pacientských dat. Pokud byl v zemích aplikován systém DRG, byla nákladová data odvozena od úhrad DRG. V případě bodového ohodnocení byla použita úhrada za daný výkon. Uvažovány byly náklady z perspektivy plátce (úhrady zdravotní péče) – rok 2009.

Analýzovaný vzorek pracovišť zahrnoval přibližně 30% nemocných léčených pro karcinom prsu. Do nákladových dat nebyla zahrnuta farmakoterapie.

Součástí dotazníku byl i popis léčby, podíly pacientek s jednotlivými liniemi terapie a organizace onkologické péče.

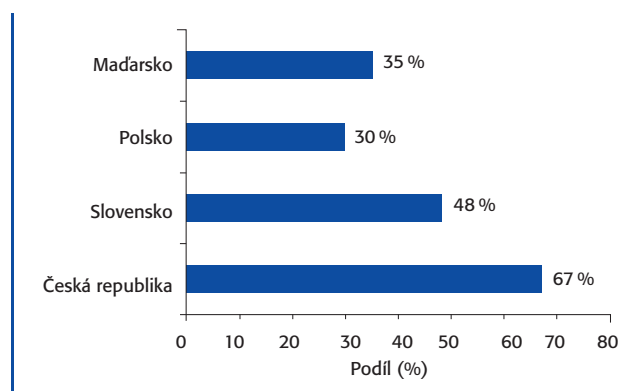
## Výsledky

V jednotlivých zemích byly nalezeny rozdíly v počtu onkologů na milion obyvatel, v organizaci onkologické péče, způsobu platby za výkon a v přítomnosti či absenci lokálních doporučení (**tabulka 2**).

Většina nemocných s pokročilým karcinomem prsu je v analyzovaných zemích indikována ke druhé linii chemoterapie po progresi onemocnění. Značné rozdíly jsme našli u podílu léčených třetími liniemi chemoterapie. V České republice je nejvyšší podíl pacientek se třemi liniemi chemoterapie (67% léčených), v ostatních zemích je tento podíl významně nižší (**obrázek 1**).

V České republice a na Slovensku se v první linii chemoterapie obvykle používá monoterapie taxany (Česká republika 60% a Slovensko 40%), v Maďarsku a v Polsku jsou preferovány kombinační režimy, přičemž v Polsku se dává přednost spíše osvědčeným kombinacím (**obrázek 2**).

Ve všech hodnocených zemích představovalo úvodní vyšetření (před první linií chemoterapie) nejvyšší podíl celkových nákladů, který se pohyboval od 36% v Maďarsku do 48% na Slovensku, následovalo období progresse (19% Slovensko až 40% Maďarsko) (**obrázek 3**). V jednotlivých zemích se rovněž výrazně lišily podíly ambulantní péče, vyšetření (la-

**Obrázek 1** Podíl pacientů se třemi liniemi chemoterapie

boratorních i zobrazovacích metod) a zejména hospitalizace. Rozdílné náklady na hospitalizaci byly dány buď vyšší úhradou hospitalizace (Maďarsko), nebo vyšší frekvencí hospitalizace (Polsko) (**obrázek 4**). Zejména v Polsku a Maďarsku byla iniciální vyšetření a první linie chemoterapie často řešeny za hospitalizace. V době progresu byly podíly hospitalizovaných v jednotlivých zemích srovnatelné (10–13 %).

Celkové náklady na léčbu karcinomu prsu u definované podskupiny pacientů byly přepočteny na USD (1 USD = 17 CZK; 0,68 EUR; 180 HUF; 2,77 Zloty). Nejvyšší byly v Maďarsku, nejnižší v Polsku (**obrázek 5**). Výše nákladů v Maďarsku je dána zejména úhradou paliativní (BSC – best supportive care) a terminální péče, která je lépe ohodnocena a rozvinutější než v jiných zemích. Náklady na nežádoucí účinky (stupně 3 a 4) jsou srovnatelné. S výjimkou Polska je nejnákladnější komplikací terapie febrilní neutropenie.

## Diskuse

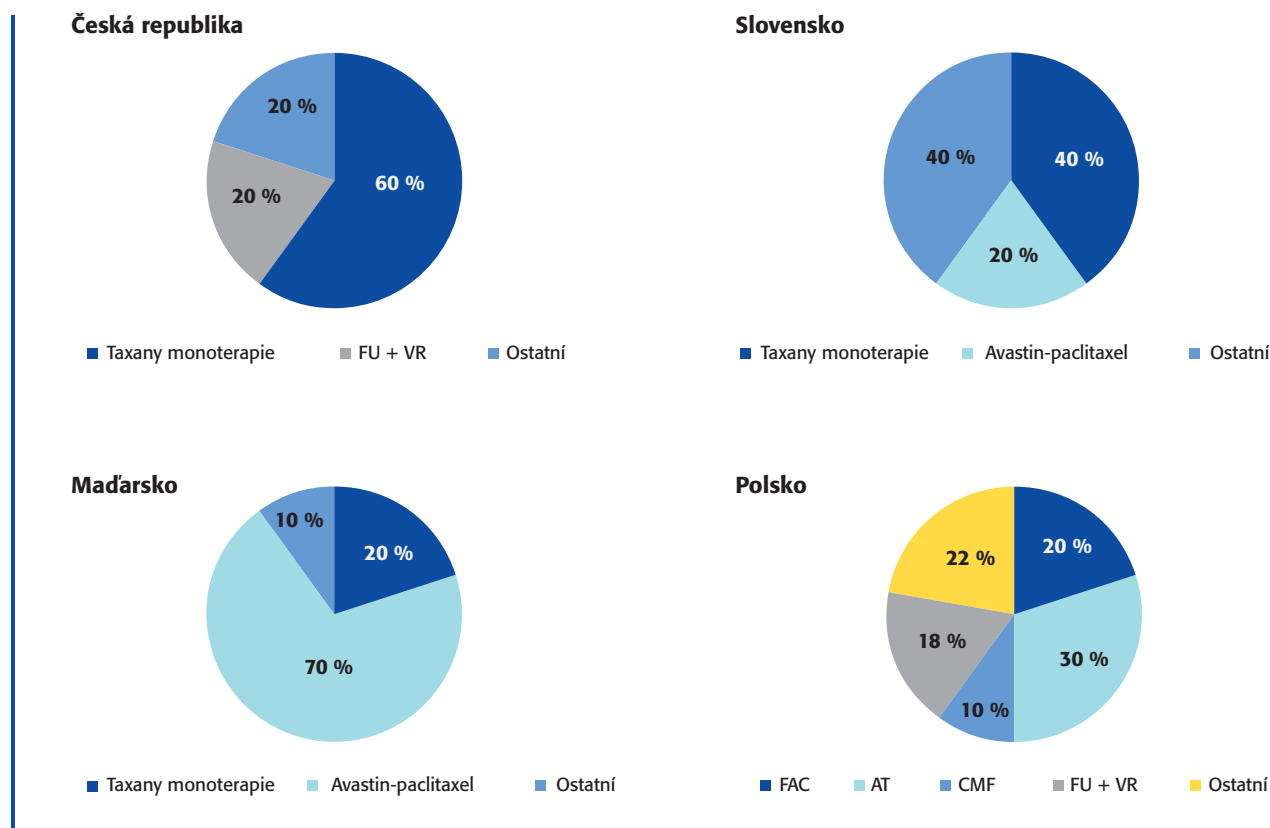
V zahraniční literatuře nalezneme řadu publikací, které se obvykle zabývají celkovými (přímými i nepřímými) náklady na léčbu karcinomu prsu. Údaje se shodují ve vysokém podílu nepřímých nákladů, vysokém podílu hospitalizací na přímých nákladech a vyšších nákladech u pokročilých stadií kar-

cinomu prsu (6–13). Ze zemí střední Evropy jsou k dispozici pouze omezená data. Celkově však lze říci, že náklady na onkologickou péči (na obyvatele) jsou u nás nižší v porovnání se západní Evropou (14). Pouze jedna nalezená publikace z České republiky se specificky zabývala problematikou karcinomu prsu a potvrdila vyšší zdravotní náklady ve stadiích III a IV oproti stadiím I a II (15).

Cílem tohoto projektu bylo získat přehled o nákladech a terapeutických postupech ve čtyřech zemích střední Evropy (Česká republika, Slovensko, Maďarsko a Polsko) s ohledem na léčbu pokročilého, metastatického karcinomu prsu u pacientek neindikovaných k hormonální terapii. Kromě jiného jsme si kladli i otázku, do jaké míry jsou data zjištěná v jedné ze zemí přenositelná do jiných zemí v regionu.

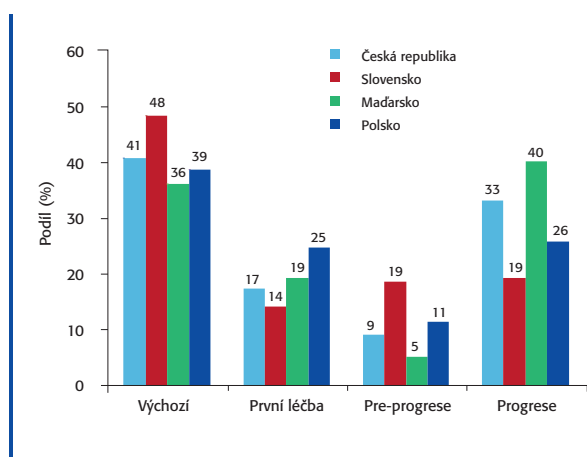
Zjistili jsme významné rozdíly mezi hodnocenými zeměmi, které zahrnovaly počty linií chemoterapie, preferovanou chemoterapii první linie, ale i organizaci onkologické péče v jednotlivých zemích. Organizace se zdá podobná v České republice a Maďarsku, kde je zřejmá koncentrace onkologické péče do komplexních center, zatímco na Slovensku i v Polsku je péče více fragmentovaná. Stejně byly zaznamenány rozdíly v preferované léčbě první linie. Zajímavá se jeví situace v Polsku, kde se dává přednost konzervativním kombinačním režimům.

**Obrázek 2** Preference chemoterapeutických režimů v první linii

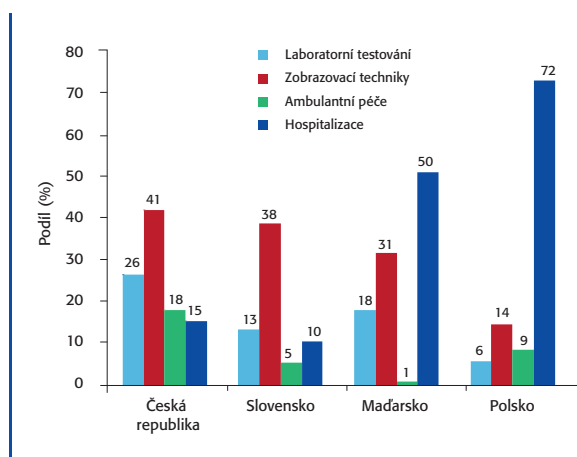


**Vysvětlivky:** FAC – fluorouracil/doxorubicin/cyklofosfamid; AT – doxorubicin/docetaxel; CMF – cyklofosfamid/methotrexát (fluorouracil); VR – vinorelbin; FU – fluorouracil; taxany – docetaxel, paclitaxel

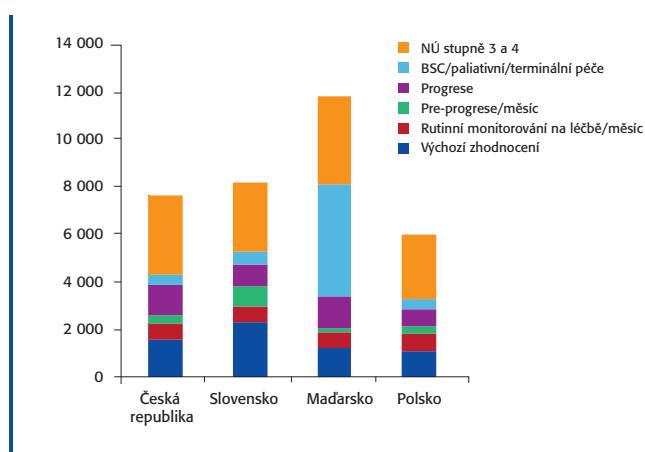
**Obrázek 3** Podíly na celkových nákladech v jednotlivých stádiích onemocnění



**Obrázek 4** Podíly nákladů na jednotlivé techniky, ambulantní vyšetření a hospitalizaci v různých obdobích onemocnění



**Obrázek 5** Celkové náklady v jednotlivých zemích v USD



Náklady na péči se rovněž lišily. V Polsku jsou pacientky, na rozdíl od České republiky a Slovenska, častěji hospitalizovány. Maďarsko má v porovnání s ostatními zeměmi propracovanější a lépe hrazený systém paliativní a terminální péče, což sice zvyšuje celkové náklady v Maďarsku, ale pravděpodobně zlepšuje kvalitu života i péče o tyto nemocné.

Provedená analýza BREAST prokázala, že se náklady na nemocné v době progrese zvyšují, a lze tudíž předpokládat, že doba do progrese je významným ukazatelem nejen medicínským, ale i ekonomickým.

Na základě našich výsledků a odlišností v terapii onkologicky nemocných lze jen obtížně a s vysokou mírou nepřesnosti přenášet údaje zjištěné v jedné zemi do zemí dalších.

## Literatura

- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481–8.
- Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, et al. Recent trends of cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008;44:1345–89.
- Lutz JM, Francisci S, Mugno E, et al. Cancer prevalence in Central Europe: The EUROPREVAL Study. *Ann Oncol* 2003;14:313–22.
- Národní onkologický registr na [www.svod.cz](http://www.svod.cz)
- International Agency for Research on Cancer. Dostupné na <http://www-dep.iarc.fr/>
- Analyse économique des coûts du cancer en France. *Institute National du Cancer*, 2007.
- Federal Health Monitoring Germany. Online at: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)
- Mäklin S, Rissanen P. *Kostnader för cancer. Cancerorganisationernas publikationer*. Tryckort: Miktor, Helsingfors, 2006
- Jonsson B, Wilking N. A global comparison regarding patient access to cancer drugs. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl 3):iii1–iii77.
- Dahlberg L, Lundkvist J, Lindman H. Health care costs for treatment of disseminated breast cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:1987–91.
- Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, et al. Resource use and costs associated with different states of breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23:223–31.
- Thomas RJ, Williams M, Marshall C, et al. The total hospital and community UK costs of managing patients with relapsed breast cancer. *Br J Cancer* 2009;100:598–600.
- Remak E, Brazil L. Cost of managing women presenting with stage IV breast cancer in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2004;91:77–83.
- Bosanquet N, Attridge J, Sikora K. Can the new EU members catch up in cancer care? *Eurohealth* 2005;1:1–4.
- Široký P, Novák J, Koukalová H. Costs of female breast cancer care in particular clinical stages. *Klinická Onkologie* 2004;17:33–6.

# ***Srovnání nákladové efektivity aPCC (FEIBA) a rFVIIa (NovoSeven) v léčbě krvácivých komplikací u pacientů s hemofilií A a inhibitory v podmínkách České republiky***

Tomáš Doležal<sup>1</sup>, Tomáš Adamec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment, Praha; <sup>2</sup>nezávislý konzultant, Praha

## **Úvod**

Hemofilie A je dědičně podmíněné onemocnění vázané na chromosom X, vedoucí k absenci nebo nedostatku koagulačního faktoru VIII (FVIII). Klinický obraz je závislý na míře postižení. Pacienti s těžkou formou hemofilie A mají hladinu FVIII v plazmě menší než 1 % normálu. Přibližně u 15–50 % pacientů trpících hemofilií A se tvoří inhibiční protilátky proti FVIII, čímž se významně snižuje účinnost substituční léčby (1). Postižení jsou především pacienti s těžkou formou hemofilie A. Pacienti s hemofilií A a rozvinutými inhibitory mají zvýšené riziko život ohrožujících krvácivých komplikací a léčba každé akutní krvácivé příhody je potenciálně obtížná. Ve srovnání s hemofilií bez inhibitorů, mají pacienti s inhibitory více absencí v práci či ve škole, musí být častěji hospitalizováni, více trpí bolestí, arthropatií a ztrátou mobility (2–4). Z uvedeného vyplývá jednoznačně zkrácená doba života a jeho zhoršená kvalita. V současné době lze rizikové situace (plánované chirurgické výkony nebo krvácivé epizody) u těchto pacientů řešit podáním tzv. „bypassing agent“. K dispozici jsou dva přípravky, a to antiinhibiční komplex koagulačních faktorů (aPCC) FEIBA (Baxter) a aktivovaný rekombinantní faktor VII (rFVIIa) NovoSeven (Novo Nordisk). Mechanismus účinku těchto látek je patrně rozdílný a nebyl dosud zcela pochopen. Nicméně obě látky jsou schopny obejít krok v koagulační kaskádě, který je závislý na faktoru VIII, a podporují hemostázu spouštěním tvorby trombinu (5–6). FEIBA i NovoSeven prokázaly srovnatelnou účinnost a bezpečnost (7–8). Celková účinnost FEIBA a NovoSeven se pohybuje na úrovni 80–90 % (9–11). Vedle nesporného přínosu spojeného s použitím těchto přípravků u pa-

cientů s hemofilií A a rozvinutými inhibitory, je třeba zvážit také nezanedbatelnou ekonomickou zátěž pro zdravotní systém.

## **Metodika**

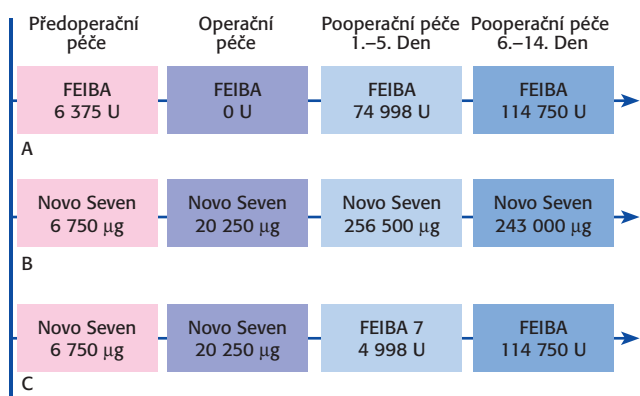
Protože je účinnost přípravků FEIBA a NovoSeven srovnatelná, byla pro hodnocení nákladové efektivity použita analýza minimalizace nákladů (CMA). Tento typ farmakoekonomické analýzy kalkuluje pouze medicínské náklady spojené s terapií, a nehodnotí výsledky léčby, které jsou považovány za shodné. CMA je provedena z pohledu plátce a zvažuje pouze přímé náklady na FEIBA a/nebo NovoSeven. Ostatní náklady nejsou zvažovány, protože jsou buď shodné pro obě léčebné varianty, nebo nepřispívají podstatnou částí do celkových nákladů na léčbu.

Z hlediska situace v České republice byly analyzovány dvě základní situace pro pacienty s hemofilií A a inhibičními protilátkami – a to využití přípravků během závažnějšího chirurgického výkonu a následné péče nebo pro mírné až středně těžké krvácivé epizody. Trvalé profylaktické podávání přípravků není v České republice rozšířeno, proto není do analýzy zahrnuto.

V analýze je uvažován dospělý pacient o hmotnosti 75 kg. Náklady plátce v České republice na přípravek FEIBA jsou 20,48 Kč za jednotku, náklady za přípravek NovoSeven se pohybují v rozpětí 21,17–23,37 Kč za 1 µg. Pro analýzu byly použity náklady 21,35 Kč za 1 µg.

Pro jednocestnou analýzu senzitivity byl zvolen standardní postup, kdy jsou dávka a cena u přípravku FEIBA nebo NovoSeven modifikovány o 20 %.



**Obrázek 1** Schéma dávek FEIBA a NovoSeven podaných během jednotlivých fází perioperační péče

možných scénářích – ty spočívají buď v použití pouze FEIBA, nebo pouze NovoSeven ve všech fázích perioperační péče, nebo v užití kombinace NovoSeven při předoperační i operační péči a užití FEIBA při pooperační péči.

**První scénář: užití pouze FEIBA**

Dávkování přípravku FEIBA při chirurgických výkonech se pohybuje v rozmezí 75–100 jednotek/kg. Pro analýzu byla použita střední hodnota 85 jednotek/kg. Četnost podávání se pohybuje mezi 8 a 12 hodinami. Ve fázi předoperační je podána jedna dávka FEIBA, při operaci se FEIBA nepodává, během 1. až 5. dne pooperační péče je FEIBA dávkována po 8 hodinách a během 6. až 14. dne po 12 hodinách (**obrázek 1A**). Při použití pouze FEIBA během perioperační péče je podáno celkem 196 123 jednotek (**obrázek 1A**) a celkové přímé náklady na FEIBA jsou 4 016 600 Kč (**tabulka 1**).

**Druhý scénář: užití pouze NovoSeven**

Dávkování přípravku NovoSeven při operačních výkonech je 90 µg/kg. NovoSeven je třeba podávat častěji, četnost dávkování se pohybuje mezi 2 a 6 hodinami. V předoperační fázi je podána jedna dávka, během operace se NovoSeven podává každé 2 hodiny. Během 1. dne pooperační péče je

**Výsledky****Analýza minimalizace nákladů u perioperační péče**

Analýza byla založena na výsledcích, které publikovali Bonnet a spol., a je v souladu s platným souhrnem údajů o přípravku (SPC) (12). Uvažována je významnější operace v délce trvání 8 hodin. Celkový čas perioperační péče by měl činit 14 dní a zahrnuje předoperační, operační a pooperační péči ve třech

**Tabulka 1** Dávkování a náklady během jednotlivých fází perioperační péče, podává-li se pouze FEIBA

Fáze	Dávkování	Počet jednotek	Náklady
Předoperační	85 µg/kg	6 375 U	130 560 Kč
Operační (8 h)	0	0 U	0 Kč
Pooperační (1.–5. den à 8 h)	85 µg/kg	74 998 U	1 535 960 Kč
Pooperační (6.–14. den à 12 h)	85 µg/kg	114 750 U	2 350 080 Kč
<b>Celkem</b>	–	<b>196 123 U</b>	<b>4 016 600 Kč</b>

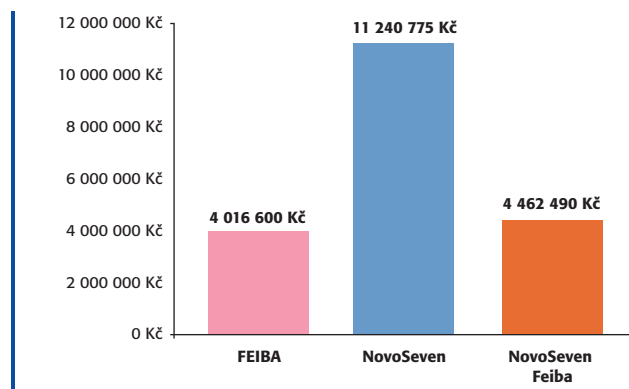
**Tabulka 2** Dávkování a náklady během jednotlivých fází perioperační péče, podává-li se pouze NovoSeven

Fáze	Dávkování	Počet jednotek	Náklady
Předoperační	90 µg/kg	6 750 µg	144 113 Kč
Operační (8 h)	90 µg/kg	20 250 µg	432 338 Kč
Pooperační (1.–5. den à 8 h)	90 µg/kg	256 500 µg	5 476 275 Kč
Pooperační (6.–14. den à 12 h)	90 µg/kg	243 000 µg	5 188 050 Kč
<b>Celkem</b>	–	<b>526 500 µg</b>	<b>11 240 775 Kč</b>

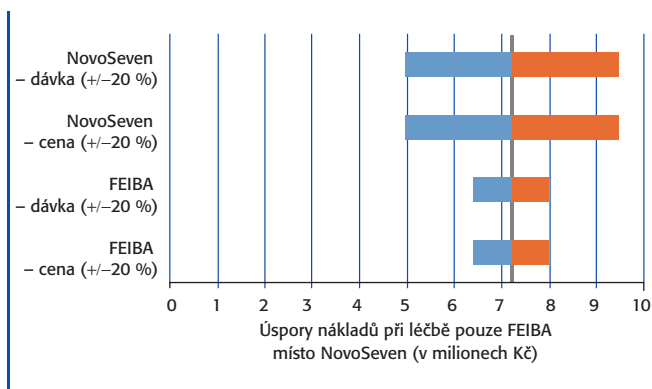
**Tabulka 3** Dávkování a náklady během jednotlivých fází perioperační péče, podává-li se kombinace NovoSeven a FEIBA

Fáze	Dávkování	Počet jednotek	Náklady
NovoSeven – předoperační	90 µg/kg	6 750 µg	144 113 Kč
NovoSeven – operační (8 h)	90 µg/kg	20 250 µg	432 338 Kč
FEIBA - pooperační (1.–5. den à 8 h)	85 U/kg	74 998 U	1 535 960 Kč
FEIBA - pooperační (6.–14. den à 12 h)	85 U/kg	114 750 U	2 350 080 Kč
<b>Celkem</b>	–	–	<b>4 462 490 Kč</b>

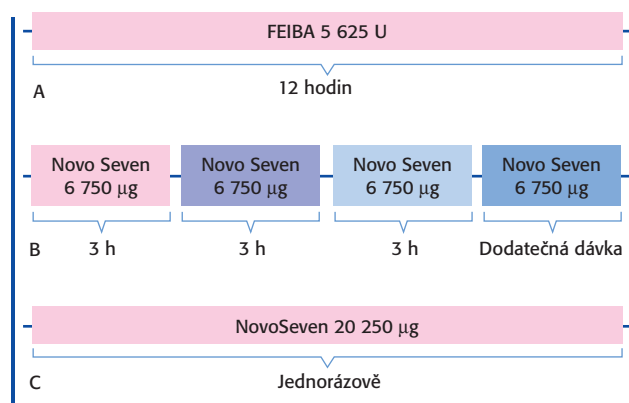
**Obrázek 2** Srovnání nákladů na podávání FEIBA a NovoSeven během perioperační péče



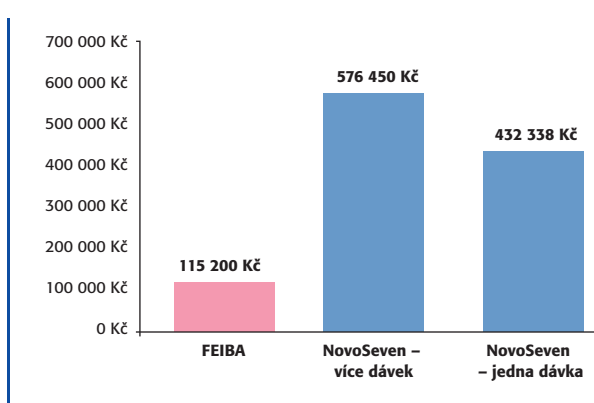
**Obrázek 3** Analýza senzitivity u perioperační péče



**Obrázek 4** Schéma dávek FEIBA a NovoSeven podaných během zvládní mírných až středně závažných krvácivých příhod



**Obrázek 5** Srovnání nákladů na podávání FEIBA a NovoSeven během mírných a středně závažných krvácivých příhod



NovoSeven dávkován po 2 hodinách, 2. den po 3 hodinách, 3. až 5. den po 4 hodinách a 6. až 14. den po 6 hodinách (**tabulka 2**).

Při použití pouze NovoSeven během perioperační péče je podáno celkem 526 500 µg (**obrázek 1B**) a celkové přímé náklady na NovoSeven jsou 11 240 775 Kč (**tabulka 2**).

**Třetí scénář: kombinace FEIBA a NovoSeven**

V tomto scénáři je NovoSeven podáván v předoperační fázi a během operace a FEIBA je podávána během 14 dnů pooperační péče. V předoperační péči se podává jedna dávka NovoSeven, během operace se dávkuje každých 8 hodin. Prvních 5 dnů pooperační péče se FEIBA podává po 8 hodinách a po zbývající dobu pooperační péče po 12 hodinách (**tabulka 3**). Celkem je podáno 27 000 µg NovoSeven a 189 748 jednotek FEIBA (**obrázek 1C**) a celkové přímé náklady jsou 4 462 490 Kč (**tabulka 3**).

Použitím pouze FEIBA místo pouze NovoSeven během perioperační péče činí úspora nákladů 7 224 175 Kč, tj. náklady se sníží o 64 % (**obrázek 2**). Použití kombinace FEIBA a No-

voSeven místo pouze FEIBA během perioperační péče vede k navýšení nákladů o 445 890 Kč, tj. o 11 % (**obrázek 2**).

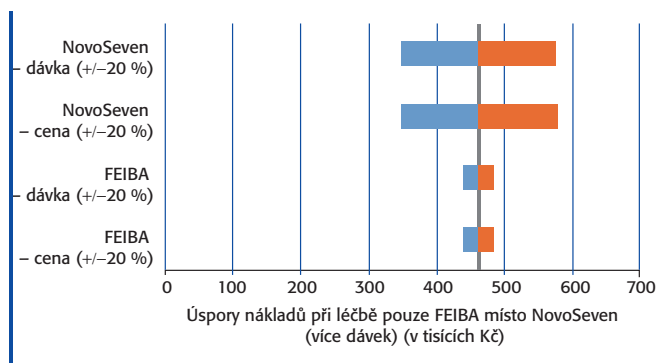
**Analýza senzitivity CMA u perioperativní péče**

Pro jednocestnou analýzu senzitivity byl zvolen standardní postup, kdy dávka a cena buď u přípravku FEIBA, nebo NovoSeven byly modifikovány o 20 %. Analýza senzitivity perioperativní péče vychází ze základní úspory nákladů při využití pouze FEIBA místo NovoSeven ve výši 7 224 175 Kč, rozpětí úspory nákladů se pak pohybuje od 4 976 020 Kč do 9 472 330 Kč (**obrázek 3 a tabulka 4**).

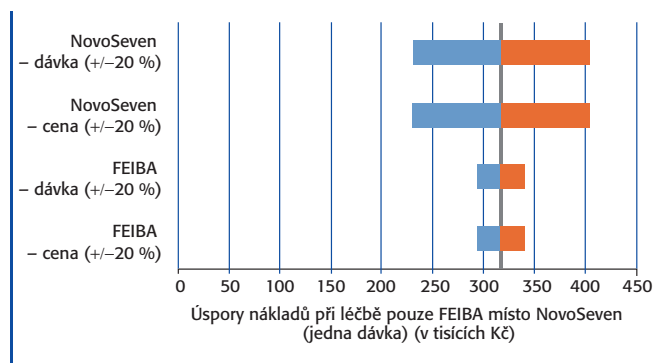
**Tabulka 4** Analýza senzitivity u perioperační péče

	Změna hodnoty	
	-20 %	+20 %
NovoSeven – cena	4 976 020 Kč	9 472 330 Kč
NovoSeven – dávka	4 976 020 Kč	9 472 330 Kč
FEIBA – cena	6 420 855 Kč	8 027 495 Kč

**Obrázek 6** Analýza senzitivity u mírných až středně závažných krvácivých příhod (více dávek NovoSeven)



**Obrázek 7** Analýza senzitivity u mírných až středně závažných krvácivých příhod (jedna dávka NovoSeven)



**Analýza minimalizace nákladů u mírných až středně závažných krvácivých příhod**

Časovým horizontem pro zvládnutí mírných až středně závažných krvácivých příhod je 12 hodin a dávkování bylo stanoveno na základě SPC obou přípravků.

Pokud je vybrána léčebná varianta s FEIBA, je během daného časového intervalu podána celková dávka 5 625 jednotek (obrázek 4A) s celkovými přímými náklady ve výši 115 200 Kč (tabulka 5).

Přípravek NovoSeven může být ke zvládnutí mírných až středně závažných krvácivých příhod dávkován ve dvou režimech. Při prvním se podají tři dávky 90 µg/kg po 3 hodinách a poté ještě jedna dodatečná dávka 90 µg/kg – při této variantě je podáno celkové množství 27 000 µg NovoSeven (obrázek 4B) a celkové přímé náklady činí 576 450 Kč (tabulka 5). Druhou možností je podání jednorázové dávky

270 µg/kg – v tomto případě je podáno celkové množství 20 250 µg NovoSeven (obrázek 4C) a celkové přímé náklady jsou 432 338 Kč (tabulka 5).

Použití pouze FEIBA místo pouze NovoSeven během zvládnutí mírných až středně závažných krvácivých příhod vede k úspoře nákladů ve výši 461 250 Kč, popř. 317 188 Kč, tj. ke snížení nákladů o 80 %, popř. 73 % (obrázek 5).

**Analýza senzitivity CMA u mírných a středně závažných krvácivých příhod**

Pro jednocestnou analýzu senzitivity byl zvolen standardní postup, kdy dávka a cena buď u přípravku FEIBA, nebo NovoSeven byly modifikovány o 20 %. Analýza senzitivity u zvládnutí mírných až středně závažných krvácivých příhod vychází ze základní úspory nákladů při využití pouze FEIBA místo NovoSeven ve výši 317 138 Kč v případě, kdy je NovoSeven podán v jedné dávce, a 461 250 Kč, je-li NovoSeven

**Tabulka 5** Dávkování a náklady při zvládnutí mírných a středně závažných krvácivých příhod při podání FEIBA nebo NovoSeven

	Dávkování	Počet jednotek	Náklady
FEIBA	75 U/kg	5 625 U	115 200 Kč
NovoSeven (4x 90 µg/kg)	90 µg/kg	27 000 µg	576 450 Kč
NovoSeven (1x 270 µg/kg)	270 µg/kg	20 250 µg	432 338 Kč

**Tabulka 6** Analýza senzitivity při zvládnutí mírných a středně závažných krvácivých příhod (jedna dávka NovoSeven)

	Změna hodnoty	
	-20 %	+20 %
NovoSeven – cena	345 960 Kč	576 540 Kč
NovoSeven – dávka	345 960 Kč	576 540 Kč
FEIBA – cena	438 210 Kč	484 290 Kč
FEIBA – dávka	438 210 Kč	484 290 Kč

**Tabulka 7** Analýza senzitivity při zvládnutí mírných a středně závažných krvácivých příhod (více dávek NovoSeven)

	Změna hodnoty	
	-20 %	+20 %
NovoSeven – cena	230 670 Kč	403 605 Kč
NovoSeven – dávka	230 670 Kč	403 605 Kč
FEIBA – cena	294 098 Kč	340 178 Kč
FEIBA – dávka	294 098 Kč	340 178 Kč

podáván v několika dávkách. Rozpětí úspor nákladů se pak pohybuje od 230 670 Kč do 403 605 Kč a od 345 960 Kč do 576 540 Kč, v uvedeném pořadí (**obrázek 6 a 7 a tabulka 6 a 7**).

## Diskuse a závěr

Byla provedena pouze jednocestná analýza senzitivity, kde došlo k variaci ceny a dávky o 20 %, ale rozdíl nákladů mezi FEIBA a NovoSeven je natolik signifikantní, že bylo považováno za nepřínosné provádět vícecestnou analýzu, popř. modi-

fikovat další parametry – jako například hmotnost pacienta. Analýza minimalizace nákladů a analýza senzitivity u přípravků FEIBA a NovoSeven ukazuje, že z hlediska plátce v podmínkách České republiky je u pacientů s hemofilií A a rozvinutými inhibitory jednoznačně nákladově efektivnější používat pouze přípravek FEIBA, a to jak v případě závažnějších operací a následné péče, tak ke zvládnutí mírných až středně závažných krvácivých příhod.

*Tato studie byla podpořena společností Baxter Česká republika.*

---

## Literatura

- 1 Brackmann HH, Lenk H, Scharrer I, et al. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia* 1999;5(3):203–6.
- 2 Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007;13(5):606–12.
- 3 Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004;103(7):2467–73.
- 4 Leissinger CA. Prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 6):67–72; discussion 72–3.
- 5 Turecek PL, Váradi K, Gritsch H, et al. FEIBA: mode of action. *Haemophilia* 2004;10(Suppl 2):3–9.
- 6 Hoffman M, Monroe DM 3rd. The action of high-dose factor VIIa (FVIIa) in a cell-based model of hemostasis. *Dis Mon* 2003;49(1):14–21.
- 7 Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. FENOC Study Group. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007;109(2):546–51.
- 8 Iorio A, Matino D, D'Amico R, et al. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD004449.
- 9 Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, et al. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. Factor Eight Bypassing Activity. *Thromb Haemost* 1997;77(6):1113–9.
- 10 Key NS, Aledort LM, Beardsley D, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998;80(6):912–8.
- 11 Parameswaran R, Shapiro AD, Gill JC, et al. Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia* 2005;11(2):100–6.
- 12 Bonnet PO, Yoon BS, Wong WY, et al. Cost minimization analysis to compare activated prothrombin complex concentrate (APCC) and recombinant factor VIIa for haemophilia patients with inhibitors undergoing major orthopaedic surgeries. *Haemophilia* 2009;15(5):1083–9.

# Analýza nákladové efektivity capecitabinu v adjuvantní terapii karcinomu tlustého střeva v podmínkách České republiky

**Tomáš Doležal**

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha; Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment, Praha

## Úvod

Kolorektální karcinom je jednou z nejčastějších příčin úmrtí a v celosvětovém měřítku tvoří kolem 10 % úmrtí v důsledku nádorového onemocnění. Léčbou volby v případě lokalizovaného nádoru je chirurgická resekce s následnou adjuvantní chemoterapií. I přesto je recidiva onemocnění velmi častá – 60 % pacientů diagnostikovaných ve stadiu III má po chirurgickém řešení recidivu lokální nebo metastazující (1).

Vzhledem k prevalenci a incidenci kolorektálního karcinomu jsou náklady na jeho léčbu vysoké. Pro USA byly medicínské náklady v roce 2000 odhadnuty na 7,5 mld. USD a pro rok 2020 jsou již předpovídány na 14 mld. USD (2). Vyjádřeno na jednoho pacienta, jsou náklady v průběhu prvních dvou let po diagnóze v průměru 45 192 USD (3).

Z těchto důvodů je hodnocení používaných medicínských technologií včetně farmakoterapeutických postupů významné pro jejich racionální používání v rámci omezených finančních zdrojů ve zdravotnictví.

## Hodnocená a alternativní technologie

Capecitabin (léčivý přípravek Xeloda) je perorální fluoropyrimidinový derivát, který se v místě nádoru selektivně aktivuje na 5-fluorouracil (5-FU). Je používán jak ve stadiu adjuvantní léčby po chirurgickém řešení nádorového ložiska, tak pro pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Ve dvou klinických studiích u pacientů s metastazujícím onemocněním byl perorální capecitabin účinnější než intravenózní Mayo režim (5-FU + leucovorin prvních 5 dnů každého 28denního cyklu). V první studii byla léčeb-

ná odpověď 24,8 % vs. 15,5 % ve prospěch capecitabinu ( $p = 0,05$ ), (4) resp. 26,6 % vs. 17,9 % ( $p = 0,013$ ) (5).

Ve studii s 1 967 pacienty s onemocněním ve stadiu Dukes C (stadium IIIA-C) (studie X-ACT) byl capecitabin (1 250 mg/m<sup>2</sup> denně prvních 14 dnů 21denního cyklu) porovnáván s léčbou režimem 5-FU (425 mg/m<sup>2</sup>) v kombinaci s leucovorinem (20 mg/m<sup>2</sup>) prvních 5 dnů 28denního cyklu (6). Oba léčebné režimy byly srovnatelné v parametru celkového přežití, capecitabin však byl účinnější v parametru přežití bez relapsu onemocnění (HR = 0,86; 95% CI: 0,74–0,99). Tříletá data rovněž ukazují vyšší pravděpodobnost přežití bez progresu onemocnění ve skupině capecitabinu (65,9 % vs. 61,9 %).

Vedle mírně vyšší účinnosti má capecitabin výhodu perorálního podávání, což vede k úspoře nákladů na aplikaci, a rovněž nižší výskyt některých závažných nežádoucích účinků (1).

Celá řada zahraničních farmakoekonomických studií srovnávala náklady a přínosy perorálního capecitabinu oproti intravenóznímu režimu založenému na 5-FU/leucovorinu. Terapie capecitabinem byla méně nákladná v podmínkách Nizozemska, Francie a Velké Británie. V celoživotním farmakoekonomickém modelu založeném na výsledcích studie X-ACT byl capecitabin účinnější a méně nákladnou terapií než režim 5-FU/leucovorin (9 919 GBP vs. 13 239 GBP) (7).

## Analýza nákladové efektivity

### Metodika analýzy

Pro analýzu nákladů a přínosů capecitabinu byl použit farmakoekonomický model založený na Markovových cyklech, který používá tři zdravotní stavy (**obrázek 1**) – přežití bez pro-

**Tabulka 1** Náklady na léčbu

Položka	Náklady pro ČR	Zdroj
Capecitabin (Xeloda)	1 458 Kč za 60 x 150 mg 9 720 Kč za 120 x 500 mg	www.sukl.cz
5-fluorouracil (5-FU Ebewe)	134,85 Kč za 1 x 1 000 mg	www.sukl.cz
Leucovorin (Vorina)	351,74 Kč za 100 mg	www.sukl.cz
Náklady na aplikaci capecitabinu	700 Kč při vyšetření 1x za každý cyklus	Seznam výkonů podle vyhlášky MZd 439/2008 Sb.
Náklady na aplikaci 5-FU/leucovorin	2 800 Kč za každou aplikaci (započteny náklady na vyšetření, kódy i. v. aplikace chemoterapie, dohled nad i. v. infuzí dle času); nebyly započteny náklady na materiál a náklady na dopravu	Seznam výkonů podle vyhlášky MZd 439/2008 Sb.

grese onemocnění, relaps a úmrtí jako absorpční stav. Náklady byly kalkulovány z pohledu plátce (zdravotních pojišťoven) a časovým horizontem byla celoživotní perspektiva. Hodnota utility pro stav bez progresu byla 0,92 (bez léčby), resp. 0,7 (na léčbě), ve stadiu relapsu pak 0,24.

#### Analýza nákladů

Farmakoekonomický model byl adaptován na podmínky České republiky tím, že do něj byly dosazeny náklady specifické pro zdravotní péči v ČR. Byly použity aktuální úhrady léčiv ze zdravotního pojištění a výkony zdravotní péče podle číselníků zdravotních pojišťoven. Souhrn základních nákladových vs.tupů je uveden v **tabulce 1**.

#### Náklady spojené s nežádoucími účinky

Pro kalkulaci nákladů spojených s nežádoucími účinky jsme zvolili skupinu odborníků ze tří onkologických pracovišť (komplexních onkologických center) v České republice. V těchto centrech byly pomocí strukturovaných dotazníků shromážděny údaje o vlivu výše uvedených nežádoucích účinků na přímé zdravotní náklady. Do kalkulace byly zahrnuty náklady na hospitalizaci, na diagnostické metody (zob-

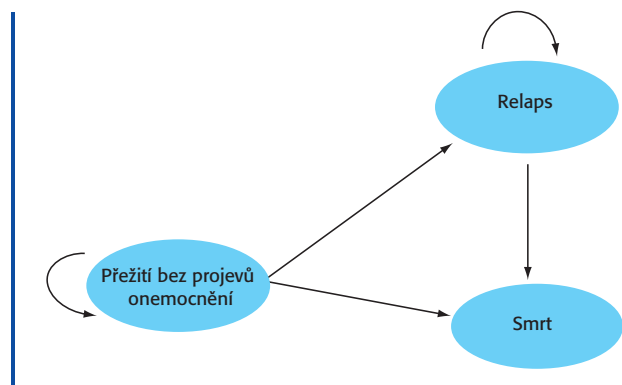
**Tabulka 2** Náklady spojené s nežádoucími účinky

	Stupeň 1 a 2	Stupeň 3 a 4
Neutropenie	5 590 Kč	124 600 Kč
Anemie	8 332 Kč	35 128 Kč
Trombocytopenie	3 775 Kč	36 000 Kč
Únava	0 Kč	6 000 Kč
Průjem	1 138 Kč	6 000 Kč
Nauzea	1 429 Kč	5 157 Kč
Hypertenze	2 195 Kč	8 000 Kč
Hand-foot syndrom	500 Kč	6 000 Kč
Stomatitida	620 Kč	6 000 Kč
Zvracení	1 714 Kč	6 000 Kč
Astenie	0 Kč	8 000 Kč

razovací metody, laboratorní vyšetření) a náklady vynaložené na terapii těchto nežádoucích účinků (nákladné léky, výkony, následná ambulantní péče).

V **tabulce 2** jsou vyčísleny náklady na nežádoucí účinky ve dvou kategoriích – nejprve stupně 1 a 2, posléze 3 a 4 podle WHO –, které byly vyjádřeny pro každý typ nežádoucího účinku.

**Obrázek 1** Farmakoekonomický model se třemi zdravotními stavy, založený na Markovových cyklech



#### Analýza nákladové efektivity

Farmakoekonomický model predikoval dlouhodobé náklady a přínosy pro obě ramena (capecitabin vs. 5-FU/leucovorin) v celoživotním horizontu v průměru na jednoho pacienta. Výsledky v základním scénáři jsou uvedeny v **tabulce 3**.

Ve srovnání s intravenózním režimem 5-FU/leucovorin je capecitabin v dlouhodobém časovém horizontu účinnější, neboť přináší o 0,105 QALY více, a zároveň je také méně nákladný z pohledu plátce. Náklady na jednoho průměrného pacienta byly o 8 652 Kč nižší než při použití intravenózního adjuvantního režimu.

**Tabulka 3** Výsledky analýzy nákladů a přínosů (celoživotní časový horizont)

	Capecitabin	5-FU/LV	Rozdíl
Roky získaného života (LYG)	3,947	3,873	+0,075
Roky bez progresu	3,397	3,266	+0,131
Roky života ve standardní kvalitě (QALY)	3,164	3,059	+0,105
Náklady na léčbu	74 545 Kč	6 406 Kč	+68 139 Kč
Náklady na aplikaci	5 095 Kč	77 840 Kč	-72 745 Kč
Náklady na léčbu nežádoucích účinků	2 778 Kč	7 069 Kč	-4 291 Kč
Náklady na léčbu v období remise	12 184 Kč	11 714 Kč	+470 Kč
Náklady na léčbu relapsu	2 332 Kč	2 557 Kč	-225 Kč
<b>Náklady celkem</b>	<b>96 934 Kč</b>	<b>105 586 Kč</b>	<b>-8 652 Kč</b>

**Vysvětlivky:** LYG – life-years gained; QALY – quality-adjusted life years

Capecitabin je tak možné v podmínkách zdravotního systému České republiky označit za dominantní strategii léčby (vyšší účinnost a nižší náklady).

## Závěry

Farmakoekonomický model založený na klinické studii X-ACT a lokálně specifických nákladech plátců zdravotní péče v České republice dospívá ke srovnatelným výsledkům jako v jiných evropských zemích. I při významně vyšších nákladech na capecitabin samotný jsou tyto náklady kompenzovány nižšími náklady na aplikaci léčby a zvládnání nežádoucích účinků. Společně s vyšší účinností v parametru přežití bez progresu onemocnění, které se odráží ve vyšším inkrementu QALY, je tak capecitabin dominantní léčebnou strategií.

V každém cyklu je při léčbě intravenózním 5-FU/leucovorinem potřeba 5 návštěv pro aplikaci chemoterapeutika. Z pohledu plátce tím vznikají významné náklady. V naší kalkulaci jsme počítali jen péči, která je vykazována jako zvlášť účtovaná. Další náklady ale vznikají v rámci materiálu a drobnějších plateb, které plynou do paušálu zdravotnického zařízení. Ana-

lyza neobsahovala náklady na dopravu na aplikaci cytostatika, které jsou v mnoha případech hrazeny plátcem zdravotní péče. Pro takovou kalkulaci nemáme dostatek validních dat, kolik procent pacientů využívá soukromou dopravu a kolik se dopravuje na náklady zdravotních pojišťoven.

Uvedené výsledky vyjadřují perspektivu plátce zdravotní péče a nejsou zachyceny nepřímé náklady, které vznikají na straně pacienta, popřípadě blízkých osob o něj pečujících. Tyto náklady v původní analýze capecitabinu z roku 2006 (8) byly ve skupině 5-FU/leucovorin vyšší téměř o 20 000 Kč. Je třeba si uvědomit, že celá jedna třetina pacientů onemocní kolorektálním karcinomem v produktivním věku a nepřímé náklady se stávají významnou částí celkových nákladů spojených s touto diagnózou.

Do farmakoterapie kolorektálního karcinomu vs. toupila v posledních letech nákladná biologická léčiva, která mají za cíl zlepšit prognózu pacientů. Zároveň ale mají příznivější profil nežádoucích účinků a jednodušší režim aplikace. Capecitabin je příkladem, ve kterém perorální aplikace znamená nejen lepší kvalitu života, ale rovněž úsporu nákladů.

## Literatura

- Best JH, Garrison LP. Economic evaluation of capecitabine as adjuvant or metastatic therapy in colorectal cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2010;10:103–14.
- Yabroff KR, Mariotto AB, Feuer E, et al. Projections of the costs associated with colorectal cancer care in the United States, 2000–2020. *Health Econ* 2008;17:947–59.
- Kerrigan M, Howlader N, Mandelson MT, et al. Costs and survival of patients with colorectal cancer in a health maintenance organization and a preferred provider organization. *Med Care* 2005;43:1043–8.
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282–92.
- Van CE, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097–106.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696–704.
- Pandor A, Eggington S, Paisley S, et al. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-xiv, 1.
- Jirásková L, Doležal T. Farmakoekonomická analýza capecitabinu v adjuvantní léčbě kolorektálního karcinomu – srovnání s režimem 5-FU/LV. *Farmakoekonomika* 2006;1:56–63.

## ***E-STAR – ekonomické dopady používání depotního risperidonu: analýza 24měsíčních dat***

Jana Skoupá<sup>1,2</sup>, Václava Černá<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharma Projects s.r.o, Praha; <sup>2</sup>Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha

### **Úvod**

Dodržení terapeutického režimu u pacientů se schizofrenní poruchou může být obtížné. Neuspokojivá adherence a nízká perzistence vůči antipsychotické léčbě často vedou k relapsu onemocnění, což má negativní vliv na další průběh choroby (1). Volba chronické medikace zohledňující individuální potřeby, požadavky a rizika léčených je důležitým faktorem pro zlepšení compliance. Významné zlepšení compliance představují depotní formy antipsychotik, užívání konvenčních neuroleptik je však doprovázeno výskytem nežádoucích účinků. Atypická antipsychotika v depotní formě jsou dnes v praxi představována zejména dlouhodobě účinným injekčním risperidonem (RLAI). Účinnost a snášenlivost terapie RLAI při lepší adherenci byla prokázána v řadě klinických studií (2). Pro jejich ověření v každodenní praxi byla iniciována multicentrická prospektivní observační studie E-STAR, která probíhala po dobu dvou let i v České republice (3). Součástí studie E-STAR bylo také vyhodnocení nákladů a propočet parametrů nákladové efektivity v období po nasazení RLAI.

### **Metodika**

Pacienti byli do studie zařazeni na základě indikace odpovídající SPC přípravku a preskripčních omezení zdravotních pojišťoven, z čehož vyplývá, že se jednalo o již předléčenou populaci se schizofrenní poruchou. Po zahájení terapie RLAI byli pacienti kontrolováni každé 3 měsíce po celkovou dobu 24 měsíců (prospektivní období). Pro porovnání byly použity údaje pacientů získané 12 měsíců před nasazením RLAI (retrospektivní období), s výjimkou klinických parametrů (CGI – Clinical Global Impression, GAF – Global Assessment of Functioning Scale a dalších), které byly dokumentovány při zahájení léčby depotním risperidonem. Každý léčený byl tak sám sobě kontrolou. Hodno-

ceny byly antipsychotická medikace včetně dávky RLAI, relevantní komedikace (benzodiazepiny, antidepresiva, anticholinergika a stabilizátory nálady) a hospitalizace (frekvence a délka). Dále byly hodnoceny podíl pacientů bez symptomů onemocnění, podíl pacientů v remisi dle kritérií Andreasenové (absence symptomů po dobu 6 měsíců) a podíl pacientů bez agresivity a suicidálního chování. Ekonomická analýza vycházela rovněž z údajů týkajících se pacientů zařazených v České republice. Hodnoceny byly náklady na antipsychotickou medikaci, resp. komedikaci, náklady na hospitalizaci retrospektivně 12 měsíců před nasazením RLAI a náklady na léčbu a hospitalizaci v prvních 12 a druhých 12 měsících po nasazení RLAI. Dále byly kalkulovány náklady na změnu základních klinických parametrů v intervalech 12 měsíců vs. hodnoty při zahájení léčby RLAI a za 24 měsíců vs. za prvních 12 měsíců.

Náklady byly kalkulovány v cenách roku 2009 z perspektivy plátce (úhrady zdravotní péče) a nebyly diskontovány.

### **Výsledky**

Ekonomická analýza zahrnovala 607 pacientů z České republiky, kteří ukončili 24měsíční sledování. Průměrný věk souboru byl 37,2 roku (SD 12,6 roku) a doba od stanovení diagnózy 8,4 roku (SD 8,8). Více než polovina léčených (55 %) byli muži. Celková doba sledování činila 568 dnů (SD 259 dnů). U většiny pacientů byla léčba RLAI iniciována pro nedostatečnou compliance k předchozí terapii (49 %) nebo pro malou účinnost antipsychotika užívaného v retrospektivním období (26 %). Dvouleté sledování dokončilo 76 % osob, kterým byl nasazen depotní risperidon. Obvykle byla léčba vysazena na vlastní žádost pacienta, jen u pětiny bylo přerušeno pro nedostatečnou účinnost a/nebo nesnášenlivost.



**Tabulka 1** Celkové náklady na medikaci a hospitalizaci ve studii E-STAR

	Retrospektivně	Prospektivně	
	12 měsíců	0–12 měsíců	12–24 měsíců
Depotní risperidon (RLAI)	0 Kč	94 100 Kč	100 500 Kč
Další antipsychotika	14 860 Kč	5 274 Kč	4 860 Kč
Komedikace	6 310 Kč	4 176 Kč	4 076 Kč
Hospitalizace	35 319 Kč	7 476 Kč	6 321 Kč
<b>Celkem</b>	<b>56 489 Kč</b>	<b>111 026 Kč</b>	<b>115 787 Kč</b>

Podávaná iniciální průměrná dávka RLAI činila 27,5 mg každých 14 dnů, během léčby mírně rostla na konečných 32,9 mg podávaných ve dvoutýdenních intervalech.

Klinické výsledky české a slovenské kohorty jsou shrnuty v recentní publikaci (3). Obecně však lze říci, že v průběhu terapie došlo k signifikantnímu snížení počtu hospitalizací. Zatímco pravděpodobnost hospitalizace/pacienta v retrospektivním období dosahovala 61 %, došlo k poklesu na 22 % po 12 měsících terapie a k dalšímu poklesu na 7 % v období 12–24 měsíců prospektivního sledování. Navíc se hospitalizace v průběhu léčby RLAI významně zkrátily. Průměrná délka hospitalizace/pacienta retrospektivně činila 36 dní, v prospektivní části 8 dní (první rok), resp. 6 dní (druhý rok). Současně došlo k signifikantnímu snížení komedikace – a to anticholinergik ( $p < 0,001$ ), antidepresiv ( $p = 0,046$ ) i benzodiazepinů ( $p = 0,017$ ).

Klinické ukazatele onemocnění se během léčby zlepšily. Parametr CGI (Clinical Global Impression – hodnotí závažnost symptomů a míru ovlivnění sociálních funkcí) i skóre GAF (Global Assessment of Functioning – zaměřené na způsobilost v běžném životním fungování) zaznamenaly klinicky významné zlepšení již v prvních třech měsících léčby a zlepšování pokračovalo po celou dobu sledování. Iniciální průměrné skóre GAF bylo 49,6; to odpovídá závažným symptomům choroby a významnému postižení pacientů. Od 12. měsíce podávání RLAI

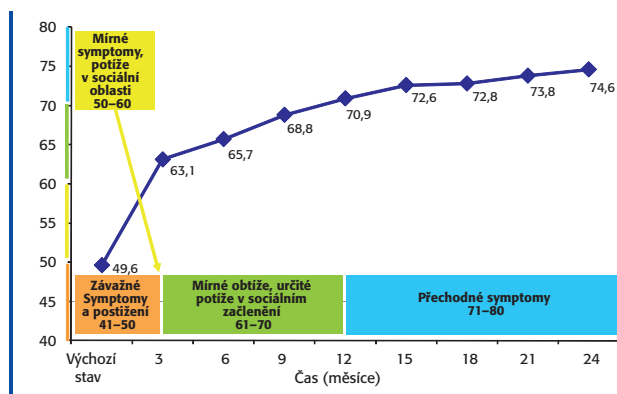
dosahovalo skóre GAF hodnot vyšších než 70, což signalizuje pouze přechodné symptomy, umožňující začlenění pacienta do každodenních pracovních i sociálních aktivit (**obrázek 1**). Vývoj skóre CGI byl srovnatelný. Při nasazení RLAI mělo 90 % léčených středně závažné a těžší příznaky, zatímco po dvouleté léčbě bylo 75 % pacientů buď bez příznaků, nebo mělo jen velmi mírné příznaky (**obrázek 2**).

Bez symptomů onemocnění bylo po 12 měsících terapie RLAI 36 % pacientů a po dvou letech terapie 47 % pacientů. Remise dosáhla více než třetina (36 %) léčených po 24 měsících. Zlepšenému klinickému stavu odpovídalo i snížení podílu pacientů s agresivním chováním nebo sebevražednými sklony. Při zahájení se tyto symptomy vyskytovaly u třetiny osob, po roce léčby se jejich podíl snížil na 1,5 % a toto procento přetrvávalo i v dalších 12 měsících terapie.

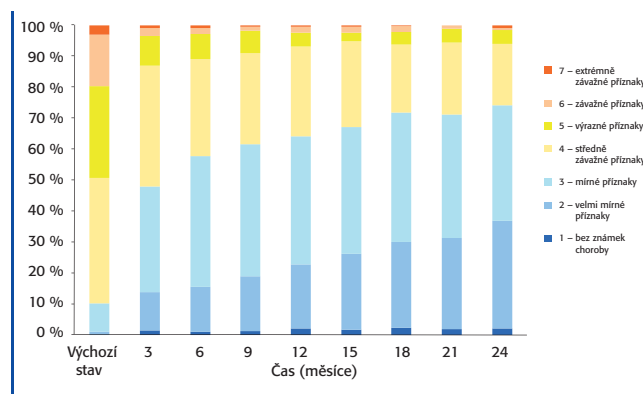
V rámci ekonomického hodnocení jsme porovnávali náklady na medikaci a hospitalizaci v jednotlivých letech užívání RLAI během studie E-STAR (prospektivní období) vs. roční náklady před zahájením podávání depotního risperidonu (retrospektivní období). Náklady na medikaci vycházely z výše úhrad (období 2009), náklady na den hospitalizace činily 1 000 Kč/den (panel psychiatrických nemocničních pracovišť).

Náklady v prospektivním období se v porovnání s retrospektivním rokem zdvojnásobily. Zvýšení nákladů bylo dáno na-

**Obrázek 1** Vývoj skóre GAF ve studii E-STAR za 24 měsíců



**Obrázek 2** Skóre CGI – podíly pacientů ve studii E-STAR za 24 měsíců



sazením RLAI, který tvořil přibližně 86 % celkových ročních nákladů. Všechny ostatní náklady se v prospektivním období výrazně snížily, včetně nákladů na hospitalizaci, které prospektivně dosáhly přibližně 20 % retrospektivních nákladů (**tabulka 1**).

Parametry nákladové efektivity porovnávaly inkrementální náklady vs. výstupy v daném období oproti období předchozímu podle vzorce:

$$ICER = \frac{\text{náklady (T + 1) - náklady (T)}}{\text{výstupy (T + 1) - výstupy (T)}}$$

**Tabulka 2** Inkrementální náklady (Kč) na klinické výstupy ve studii E-STAR

	Výchozí	12 měsíců	24 měsíců
Náklady	56 488 Kč	111 026 Kč	115 788 Kč
CGI	4,61 Kč	3,21 Kč	2,96 Kč
<b>ICER/změna CGI</b>		<b>38 956 Kč</b>	<b>19 047 Kč</b>
GAF	49,6 Kč	70,9 Kč	74,6 Kč
<b>ICER/změna GAF</b>		<b>25 605 Kč</b>	<b>12 869 Kč</b>

Pozn: T + 1 = náklady/výstupy v hodnoceném období;  
T = náklady/výstupy v předchozím období

Porovnáván byl vždy následující rok s rokem předchozím. Z parametrů efektivity byly hodnoceny parametry CGI a GAF. Výsledky jsou uvedeny v **tabulce 2**.

Z výsledků je zřejmé, že v průběhu terapie inkrementální náklady na dosažení klinických výstupů klesají.

Důležitým klinickým parametrem u pacientů se schizofrenní poruchou je dosažení remise. Po druhém roce terapie jsou inkrementální náklady na pacienta v remisi na úrovni 20 000 Kč. Tento náklad lze považovat za velmi nízký vzhledem k celkové ekonomické náročnosti léčby.

**Tabulka 3** Roční náklady ve skupině užívající ve studii E-STAR retrospektivně olanzapin

	Retrospektivně	Prospektivně
Depotní risperidon (RLAI)	0 Kč	99 800 Kč
Další antipsychotika	45 688 Kč	3 296 Kč
Komedikace	6 160 Kč	5 057 Kč
Hospitalizace	30 310 Kč	2 603 Kč
<b>Celkem</b>	<b>82 158 Kč</b>	<b>110 746 Kč</b>

V retrospektivním období byli pacienti léčeni širokou paletou antipsychotik včetně konvenčních perorálních, konvenčních depotních i atypických antipsychotik. Rozdíly v prospektivních vs. retrospektivních nákladech byly pochopitelně závislé na úhradách medikace užívané retrospektivně. V souboru bylo 84 osob léčených retrospektivně olanzapinem. Rozdíl v celkových nákladech (hodnoceno období jednoho roku) byl významně nižší (**tabulka 3**).

I u této podskupiny došlo k významnému snížení nákladů na hospitalizaci, které bylo srovnatelné jako u ostatních užívaných antipsychotik. Změny hodnocených parametrů efektivity byly srovnatelné s výsledky celého souboru (CGI – změna o 1,58 vs. 1,55 u celého souboru; GAF – změna o 22,7 vs. 25 u celého souboru).

## Diskuse

Nonadherence (noncompliance) k léčbě je často problematická u symptomatických i asymptomatických chorob. V případě schizofrenních poruch způsobuje non-adherence zhoršení klinického stavu a relaps onemocnění (4). K relapsu dochází často, a to u přibližně 3,5 % pacientů za měsíc po ukončení hospitalizace (5). K těmto nepříznivým klinickým důsledkům bezpochyby přispívá, že léky užívá pravidelně a podle doporučení pouze třetina psychiatrických pacientů, třetina je užívá nepravidelně a třetina léky neužívá vůbec (6). Zlepšením compliance u 60 % léčených by tedy šlo předejít relapsu, nebo jej alespoň oddálat. Kromě klinických důsledků má noncompliance i ekonomické dopady na zdravotní systémy. Knapp a spol. publikovali výsledky rozsáhlého souboru psychiatrických pacientů ve Velké Británii, kde roční náklady u nonadherentních pacientů byly o 5 000 £ vyšší než u adherentních kontrol (7).

Risperidon představuje vysoce efektivní terapii schizofrenní poruchy. Z metaanalýz placebem kontrolovaných klinických studií vyplývá, že k přerušení terapie (z jakéhokoliv důvodu) dochází jen u třetiny pacientů léčených risperidonom (8). Reálnou klinickou praxi však lépe odrážejí pragmatické klinické studie. Ve studii CATIE přerušilo terapii perorálním risperidonom 74 % pacientů během 18 měsíců s průměrnou střední délkou užívání 4,8 měsíce (9). Vyvinutá depotní injekční forma risperidonu zachovává účinnost a zlepšuje compliance a adherenci pacientů k léčebné strategii. Klinická a nákladová efektivita injekčně podávaného, depotního risperidonu (RLAI) byla opakovaně prokázána. V zahraničních publikacích je RLAI obvykle náklady šetřící alternativou oproti tabletové formě antipsychotik, což je dáno významným omezením nákladných hospitalizací. V České republice dosud ekonomická analýza provedena nebyla.

V rámci studie E-STAR byla na souboru pacientů léčených v podmínkách České republiky zjištěna vysoká účinnost u pacientů převedených na RLAI z důvodu neúčinnosti, nesnášenlivosti a/nebo noncompliance předcházející terapie.

K markantnímu zlepšení klinických parametrů (skóre GAF a CGI) došlo již během prvních tří měsíců po nasazení RLAI a hodnocená skóre se v dalším průběhu studie dále zlepšovala. Více než třetina pacientů dosáhla remise po 24 měsících léčby. Ve světle vysoké míry přerušeni perorální léčby zjištěné v rámci pragmatických studií (9) je dvouletá perzistence na RLAI u 76 % léčených vynikajícím výsledkem.

Na rozdíl od zahraničních publikací nebyl RLAI náklady šetřící intervencí. Průměrné roční náklady byly jak v prvním, tak i ve druhém roce vyšší než v retrospektivním období, i když došlo k významnému snížení frekvence a délky hospitalizace. Vzhledem k nízké úrovni úhrady za hospitalizaci tím však nebyly vykryty vyšší náklady na antipsychotickou medikaci. Zjištěné inkrementální náklady na klinicky významné výstupy se pohybovaly na přijatelné úrovni 26 000 – 39 000 Kč po roce léčby a v následujícím roce se inkrementální náklady

ještě dále snížily. To svědčí o dlouhodobé nákladové efektivitě RLAI.

Zajímavě se jevil i trend k vyššímu podílu zaměstnaných pacientů na konci sledování. Zatímco při zahájení perzistence RLAI bylo více než 84 % pacientů v invalidním důchodu, na konci se jejich podíl snížil na 82 % a podíl pracujících se srovnatelně zvýšil. Na průměrného pacienta se schizofrenní poruchou tak došlo k úspoře nákladů v sociální oblasti ve výši 4 000 Kč/rok. Byť nelze zjištěné výsledky přeceňovat, představují příslib pro potenciální úspory nepřímých nákladů v sociální sféře.

**Projekt E-STAR včetně farmakoekonomického zhodnocení byl podpořen edukačním grantem společnosti Janssen-Cilag.**

## Literatura

- 1 Češková E. Schizofrenie a její léčba. 2. vydání. Praha: Jessenius Maxdorf, 2007.
- 2 Harrison TS, Goa KL, et al. Long-acting risperidone: a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 2004;18:113–32.
- 3 Češková E, Pečeňák J, Tůma I, et al. Účinnost dlouhodobě působících injekcí risperidonu (Risperdal Consta) v léčbě schizofrenní a schizoafektivní poruchy. *Čes Slov Psychiat* 2011;107:137–43.
- 4 Lindstrom E, Bingefors K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. *Pharmacoeconomics* 2000;18:106–24.
- 5 Lader M. Pharmacological prevention of relapse. *Kaohsiung J Med Sci* 1998;14:448–57.
- 6 Marder SR. Facilitating compliance with antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 3):21–5.
- 7 Knapp M, King D, Pugner K, et al. Non-adherence to antipsychotic medication
- 8 Leucht S, Arbter D, Engel RR, et al. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009;14:429–47.
- 9 Masopust J. Efektivita léčby schizofrenie ve světle dvou fází studie CATIE. *Psychiat Praxi* 2006;5:235–40.

# Klinická a ekonomická analýza farmakoterapie diabetické neuropatie

Odeta Matušková, Vladimír Rogalewicz

<sup>1</sup>Fakulta biomedicínského inženýrství Českého vysokého učení technického v Praze

## Úvod

Diabetes mellitus je typickým příkladem celoživotního onemocnění, které vyžaduje komplexní přístup, a to zejména v pozdějších fázích, kdy dochází k rozvoji často velmi závažných sekundárních komplikací. Tyto komplikace pak mají za následek výrazné snížení kvality života pacienta i jeho socioekonomické situace a jsou významným faktorem vedoucím často až k invalidizaci. Tato práce je zaměřena na farmakoterapii bolestivé diabetické neuropatie, která je jednou z nejčastějších komplikací diabetu.

V současné době neexistuje žádný lék, který by byl vhodný pro kauzální léčbu diabetické neuropatie (1), léčba je zaměřená především na symptomatickou terapii bolesti a prevenci vzniku trofických defektů a diabetické nohy (2). Bolest je velmi složitým negativním smyslovým zážitkem, a proto i její farmakoterapeutické ovlivnění je důležitou součástí komplexní léčby. Do spektra léčivých přípravků, které je možné při léčbě neuropatické bolesti využít, pronikají nové molekuly. Patří mezi ně i pregabalín, který je řadou mezinárodních odborných společností (Evropská federace neurologických společností, International Association for the Study of Pain) doporučován jako lék první volby pro léčbu neuropatické bolesti, společně s antidepresivy, opioidy a gabapentinem (3, 4).

Preskripce pregabalínu je v České republice v současné době vyhrazena pouze pro neurologii a psychiatrii a má preskripční omezení „P“. Podle tabulky indikačních omezení, převzaté z vyhlášky MZ ČR č. 63/2007 Sb. (5), o úhradě léčiv a PZLÚ v platném znění, předepisuje neurolog pregabalín při neuropatické bolesti u pacientů, u nichž nebylo dosaženo dostatečné terapeutické odpovědi (tj. nedošlo ke zmírnění bolesti alespoň o 50 % dle VAS) po nejméně 6 týdnů trvající léčbě léky první volby (amitriptylin, car-

bamazepin, gabapentin). Kontrola účinnosti léčby pregabalínem je provedena nejpozději po 6 týdnech, a pokud nedošlo k dostatečné terapeutické odpovědi, není léčba dále indikována.

Předložená práce shrnuje výsledky přímého porovnání roční klinické a nákladové efektivity dvou léčebných postupů, a to léčby lékem první volby (gabapentin – GBP) s léčbou lékem druhé volby (pregabalín – PGB). Cílem sledování bylo porovnat účinnost obou léků a jejich výsledný účinek na ovlivnění bolesti, vyčíslit průměrné náklady na snížení intenzity bolesti na škále a ověřit, zda se léčebné postupy liší. Současně bylo zmapováno rozmezí reálného dávkování vybraných léků v neurologické praxi.

## Metodika

Do výběrového šetření bylo zahrnuto 193 pacientů s potvrzenou diagnózou diabetické polyneuropatie a nově zahájenou léčbou gabapentinem nebo pregabalínem v období 1. 1. 2009 až 31. 3. 2010. Vlastní proces získávání dat probíhal v období od 1. 2. 2011 do 15. 4. 2011 a zúčastnilo se ho 13 pražských neurologických ambulancí. Sběr dat probíhal retrospektivně (z lékařské dokumentace). Pro účely sledování byla po dohodě s lékaři sestavena šestistupňová numerická škála bolesti, která pomohla určit stupeň bolesti u každého pacienta na počátku, dále při každé kontrole a na konci léčby. Tak bylo možné převést nejednotné záznamy lékařů na společnou škálu (při podrobnějším hodnocení by nebylo možné docílit, aby záznamy pořízené různými lékaři byly srovnatelné). Škála bolesti byla definována takto:

- 5 – nesnesitelná bolest
- 4 – velmi silná bolest
- 3 – silná bolest
- 2 – střední bolest
- 1 – mírná bolest
- 0 – žádná bolest

Počet a frekvence kontrolních návštěv byly v rámci ročního sledování nastaveny na základě doporučení lékařů a korespondovaly s reálnou praxí v lékařských záznamech:

čas 0 – zahájení léčby

čas 1 – po 6 týdnech od zahájení léčby

čas 2 – po 3 měsících od zahájení léčby

čas 3 – po 6 měsících od zahájení léčby

čas 4 – po 12 měsících od zahájení léčby

Na začátku sledování byla zahájena léčba GBP nebo PGB. Při každé kontrolní návštěvě byla zaznamenána účinná látka, kterou byl pacient léčen. V rámci ročního hodnocení se vytvořil nový, třetí soubor pacientů, nazvaný kombinovaná léčba. Pacientům v tomto souboru byla v průběhu sledování změněna léčba z GBP na PGB. Důvodem ke změně léčby byl nedostatečný terapeutický účinek GBP nebo výskyt nežádoucích účinků GBP. Pacienti následně pokračovali v léčbě PGB.

Pro výpočet nákladů na léky byla použita skutečná dávkovací schémata každého pacienta, jež byla následně oceněna poměrnou částkou vztahující se k nákladům za ODTD dle poslední verze číselníku SÚKL hrazených léčivých přípravků.

GBP (ODTD 1 800 mg) – základní úhrada za jednotku lékové formy = 20,0390 Kč; frekvence dávkování 3x denně;

PGB (ODTD 300 mg) – základní úhrada za jednotku lékové formy = 62,1046 Kč; frekvence dávkování 2x denně.

Pomocí nastaveného vzorce pro výpočet byly spočítány u každého pacienta náklady za rok léčby danou účinnou látkou. Testována byla statistická významnost mezi výchozí hladinou intenzity bolesti a jejím poklesem při následných návštěvách (návštěva 1, 2, 3, 4). Rozdíl mezi léčebnými postupy (GBP vs. PGB) byl testován pomocí Mannova-Whitneyova U testu.

## Výsledky

Do sledování byli zařazeni pacienti obojího pohlaví starší 18 let. Rozdělení pacientů podle druhu léčby uvádí **tabulka 1**.

Hodnocení terapeutického účinku všech druhů léčby při ovlivnění bolesti je shrnuto v tabulkách.

**Tabulka 2** uvádí hodnocení terapeutického ovlivnění bolesti GBP v průběhu ročního sledování a vývoj změn při každé kontrolní návštěvě. Průměrná hodnota skóre bolesti při zahájení léčby byla 3,18 (silná bolest). Výsledky ukázaly na snížení intenzity bolesti na konci sledování na stupeň 1,11 (mírná bolest). Byl tedy zaznamenán pokles průměrné změny na škále bolesti od zahájení léčby do konce sledování o 2,07 bodu; intenzita bolesti byla snížena o 65 %.

**Tabulka 3** podává hodnocení terapeutického ovlivnění bolesti PGB v průběhu ročního sledování a vývoj změn při každé kontrolní návštěvě. Průměrná hodnota skóre bolesti při zahájení léčby byla 3,96 (velmi silná bolest). Výsledky ukázaly na snížení intenzity bolesti na konci sledování na stupeň 0,76 (mírná bolest). Byl tedy zaznamenán pokles průměrné změny na škále bolesti o 3,2 bodu. Tento pokles ukazuje na podstatně větší snížení intenzity bolesti při léčbě pregabalí. Intenzita bolesti byla snížena o 81 %.

**Tabulka 1** Rozdělení do skupin podle účinné látky

Léčba	Počet pacientů
Gabapentin	94
Pregabalin	56
Kombinovaná*	43

\* Důvodem ke změně léčby byl nedostatečný terapeutický účinek gabapentinu nebo výskyt nežádoucích účinků. Pacienti následně pokračovali v léčbě pregabalí.

**Tabulka 2** Gabapentin – průměrná intenzita bolesti na škále bolesti během prvního roku léčby

Stupeň bolesti	Zahájení léčby	1. kontrola (6 týdnů)	2. kontrola (3 měsíce)	3. kontrola (6 měsíců)	4. kontrola (12 měsíců)
Týdny od zahájení léčby	0	6	12	26	52
Průměrná hodnota	3,18	2,60	1,92	1,51	1,11
Směrodatná odchylka	0,98	1,15	1,09	0,98	0,89

**Tabulka 3** Pregabalin – průměrná intenzita bolesti na škále bolesti během prvního roku léčby

Stupeň bolesti	Zahájení léčby	1. kontrola (6 týdnů)	2. kontrola (3 měsíce)	3. kontrola (6 měsíců)	4. kontrola (12 měsíců)
Týdny od zahájení léčby	0	6	12	26	52
Průměrná hodnota	3,96	2,31	1,61	1,12	0,76
Směrodatná odchylka	0,89	1,08	0,78	0,65	0,64

**Tabulka 4** Náhrada gabapentinu za pregabalín (kombinovaná léčba) – průměrná změna na škále bolesti během prvního roku léčby

Stupeň bolesti	Zahájení léčby	1. kontrola (6 týdnů)	2. kontrola (3 měsíce)	3. kontrola (6 měsíců)	4. kontrola (12 měsíců)
Týdny od zahájení léčby	0	6	12	26	52
Průměrná hodnota	3,81	3,46	2,93	2,05	0,95
Směrodatná odchylka	0,66	0,74	0,80	0,82	0,88

**Tabulka 5** Test shodnosti účinku gabapentinu a pregabalínu

Čas	n <sub>1</sub> (počet pacientů léčených GBP)*	n <sub>2</sub> (počet pacientů léčených PGB)*	U (hodnota Mannovy-Whitneyovy U-statistiky)	Hodnota p	Výsledek testu
T0 (zahájení léčby)	94	56	1477,5	0,0000027	Hodnoty u pregabalínu významně vyšší
T1 (po 6 týdnech)	86	52	1879	0,1050	Hodnoty u pregabalínu nižší, rozdíl statisticky nevýznamný
T2 (po 3 měsících)	86	51	1783	0,0567	Hodnoty u pregabalínu nevýznamně nižší
T3 (po 6 měsících)	74	27	746	0,0403	Hodnoty u pregabalínu významně nižší
T4 (po 12 měsících)	91	54	1917,5	0,0180	Hodnoty u pregabalínu významně nižší

\* Rozdíly v počtech pacientů při jednotlivých kontrolách byly způsobeny tím, že někteří pacienti nedocházeli na kontroly pravidelně.

**Tabulka 4** uvádí hodnocení terapeutického ovlivnění bolesti při zahájení léčby a změny intenzity bolesti na škále následkem nahrazení GBP lékem PGB. Tato skupina pacientů je specifická tím, že v průběhu kontrolních vyšetření došlo ke změně léčby z GBP na PGB – při 1. kontrole u 2, při 2. kontrole u 26 a při 3. kontrole u 15 pacientů. Průměrná hodnota skóre bolesti byla při zahájení léčby GBP 3,81 (velmi silná bolest). Výsledky ukázaly na snížení intenzity bolesti na stupeň 0,95 (mírná bolest) na konci sledování, kdy už byli pacienti léčeni PGB. Pokles na škále bolesti u této skupiny pacientů byl 2,86 a ukazuje na výrazné snížení intenzity bolesti, o 75 %. Nejvýraznější pokles intenzity bolesti u pacientů je zaznamenán v období mezi 2. a 3. kontrolou a mezi 3. a 4. kontrolou, což koresponduje s počty pacientů, u kterých byla léčba změněna. Výsledek ukazuje na rychlý nástup účinku PGB a jeho výrazný vliv na snížení skóre bolesti.

Statistické zpracování dat mělo za cíl ověřit, zda se léčebné postupy u gabapentinu a pregabalínu významně liší. Protože kombinace obou léků (přechod od GBP k PGB v průběhu léčby) má oproti léčbě pouze jedním přípravkem GBP jiný průběh – u většiny sem zařazených pacientů měl GBP výrazně nízký účinek a k poklesu intenzity bolesti došlo z větší části až po záměně léčivé látky –, omezilo se statistické zpracování pouze na sledování rozdílů v léčbě GBP a PGB. K testu byla použita Mannova-Whitneyova U statistika; její rozdělení bylo

aproximováno normálním rozdělením (s korekcí na shodná měření) a pro každý sledovaný časový okamžik byly nezávisle stanoveny oboustranné hodnoty p. Výsledky statistického zpracování jsou shrnuty v **tabulce 5**.

Ze statistického zpracování je patrné, že při zahájení léčby je PGB předepisován pacientům se statisticky významně silnější hladinou bolesti. Přesto již po 6 týdnech léčby nejsou rozdíly mezi pacienty léčenými GBP a PGB významné; PGB účinkoval rychle a vyrovnal vstupní rozdíly. Po třech měsících léčby je možno zaznamenat nižší hladinu bolesti u pacientů léčených PGB, ale rozdíl je pouze na hranici statistické významnosti. Po 6 měsících léčby je již rozdíl v hladině bolesti statisticky významný ve prospěch PGB. Účinek obou léků nadále snižuje hladinu bolesti; přesto i po 12 měsících od počátku léčení je hladina bolesti u pacientů léčených PGB významně nižší než u pacientů léčených GBP ( $p = 0,018$ ). Na **obrázku 1** jsou

**Tabulka 6** Náklady na roční léčbu (náklady na léčiva)

Léčba	Roční náklady (Kč)
Gabapentin	2 926
Pregabalín	15 634
Kombinovaná*	12 787

ve formě krabicového grafu znázorněny jednotlivé účinky; Jsou patrné výše prokázané rozdíly mezi skupinami již před aplikací léčiva, a pak i v průběhu jednotlivých terapií.

Jedním z dílčích záměrů této práce bylo vyčíslit náklady na léčbu bolesti u pacientů ze studie. Pomocí nastaveného vzorce pro výpočet podle ODTD byly u každého pacienta spočítány náklady za rok léčby užívané účinné látky (**tabulka 6**).

Toto sledování také ukázalo, jaké je reálné dávkování vybraných léků v neurologické praxi. Průměrná dávka GBP na začátku léčby byla 424,47 mg/den a na konci sledovaného období byla průměrná dosažená dávka 808,60 mg/den. Podle doporučeného schématu a souhrnu údajů o přípravku se pro léčbu neuropatické bolesti doporučuje dávkovací rozmezí 900 – 3 600 mg/den (8). Zjištěná skutečnost ukazuje na to, že se při léčbě bolesti dostatečně nevyužívá doporučené dávkovací rozmezí GBP a že se při nedostatečném dávkování nemusí dostavit plný terapeutický účinek léčby.

Průměrná dávka PGB na začátku léčby byla 133,93 mg/den a na konci sledovaného období byla průměrná dosažená dávka 220,98 mg/den. Podle doporučeného schématu a souhrnu údajů o přípravku se pro léčbu neuropatické bolesti doporučuje dávkovací rozmezí 150–600 mg/den (9). V případě PGB se reálné dávky pohybují v doporučeném rozmezí a z toho vyplývá předpoklad dostatečného terapeutického účinku PGB v léčbě bolesti.

## Diskuse a závěr

V České republice doposud nebylo provedeno přímé porovnání gabapentinu a pregabalínu. V literatuře se objevují zprávy o přímém porovnání gabapentinu a pregabalínu jen velmi omezeně. Přestože jsou obě látky strukturně i mechanismem účinku podobné, jejich farmakokinetika není shodná (6). Zahraniční data (7) ukazují, že pregabalín, který má zároveň anxiolytický účinek a mění i architekturu spánku (prodlužuje NREM spánek a zkracuje spánek REM), je významným klinickým přínosem pro

léčbu pacientů s chronickou bolestí. Oproti gabapentinu spatřuje Sabatowski výhodu i v rychlejším nástupu účinku pregabalínu, a to díky jeho lineární farmakokinetice.

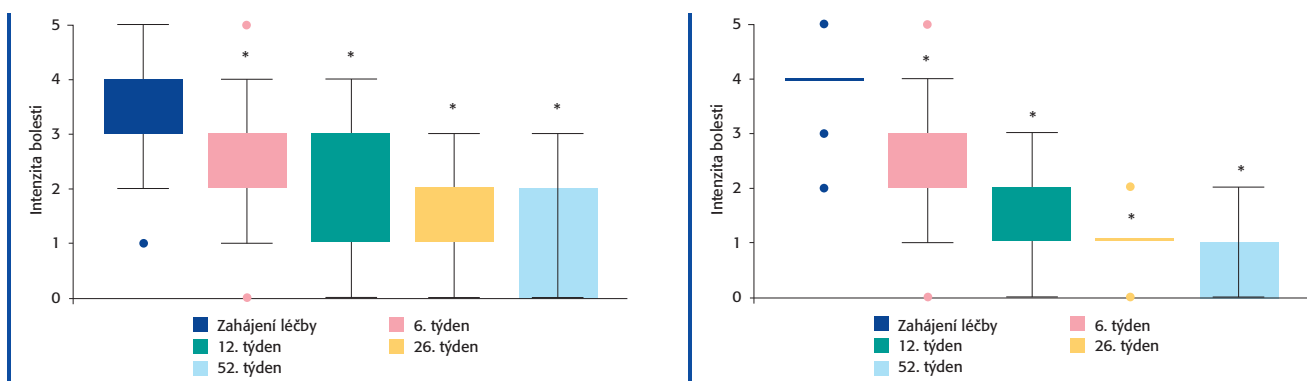
Naše studie potvrzuje, že výsledky srovnání nákladové a klinické efektivity léčby gabapentinem a pregabalínem, získané analýzou 193 pacientů, ukazují na rychlejší nástup účinku pregabalínu a jeho výraznější účinek na snížení skóre bolesti. Statistická analýza potvrdila, že léčebné postupy se významně liší a že pregabalín snížil oproti gabapentinu bolest výrazněji. Náklady na léčbu pregabalínem jsou podle výpočtů oproti gabapentinu výrazně vyšší, naproti tomu výraznější zmírnění bolesti pregabalínem při diabetické neuropatii přináší pacientům rychlejší úlevu a zlepšuje kvalitu života. U skupiny pacientů s kombinovanou léčbou je zaznamenáno významné snížení bolesti po přechodu na léčbu pregabalínem.

Nižší účinnost léčby bolesti gabapentinem může souviset také s nevyužíváním plného dávkovacího rozmezí léku. To ovlivňuje také náklady na léčbu gabapentinem, které jsou výrazně nižší.

Na základě zjištěných skutečností lze konstatovat, že tam, kde bude v klinické praxi zvažováno dosažení optimální efektivity léčby bolesti u diabetické polyneuropatie, lze toho (hypoteticky) dosáhnout navýšením reálného dávkování gabapentinu na dávky v rozmezí dávkování doporučeného (za cenu adekvátního navýšení nákladů na léčbu), anebo téhož účinku dosáhnout zahájením léčby pregabalínem (klinicky ověřeno).

Na základě prokázaného rozdílu v klinické efektivitě obou léků se nabízí k úvaze, zda využití pregabalínu jako jednoho z léků první volby tak, jak je doporučován výše uvedenými mezinárodními odbornými společnostmi, může – i přes vyšší cenu – přinést v budoucnosti úspory v léčbě v jiných oblastech (například v ambulantní nebo nemocniční péči). Takový průkaz nákladové efektivity by však vyžadoval rozsáhlejší sběr dat vykázané a uhrazené péče v jednotlivých kohortách, a proto zatím zůstává na úrovni hypotézy.

**Obrázek 1** Záznam rozdílů v účinku gabapentinu (vlevo) a pregabalínu (vpravo) v průběhu léčby



\*  $p < 0,05$  v porovnání s výchozí hodnotou před zahájením léčby; body – extrémní hodnoty

#### Literatura

- 1 Česká diabetologická společnost. [www.diab.cz](http://www.diab.cz)
- 2 Černý R, Sliva J, Kozák J. Farmakoterapie neuropatické bolesti. Praha: Maxdorf, 2011.
- 3 Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–23.
- 4 Attal N, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain. *Pain Clinical Updates* 2010;18:1–8.
- 5 Sbirka zákonů Česká republika [online]. [cit. 2011-06-27] URL: <http://aplikace.mvcr.cz/archiv/2008/sbirka/2007/sb028-07.pdf>
- 6 Dworkin RH, O Connor AB, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85(3 Suppl):S3–14.
- 7 Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26–35.
- 8 SÚKL [online]. [cit. 2011-06-27] URL: <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC3396.pdf>
- 9 SÚKL [online]. [cit. 2011-06-27] URL: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch\\_for%5D=lyrica&data%5Bcode%5D=&data%5Batc\\_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bwith\\_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=lyrica&data%5Bcode%5D=&data%5Batc_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bwith_adv%5D=0&search=Vyhledat&data%5Blisting%5D=20)



## Výsledky léčby natalizumabem v reálné klinické praxi v České republice – neintervenční klinická studie TOP-CZ

Eva Havrdová, za skupinu investigátorů TOP

MS Centrum 1. LF UK a VFN, Praha

### Úvod

Natalizumab je selektivní inhibitor adhezní molekuly a váže se na  $\alpha_4$ -podjednotku humánních integrinů, která má vysokou expresi na povrchu všech leukocytů s výjimkou neutrofilů. Farmakodynamickým účinkem je zabránění transmigrace mononukleárních leukocytů endotelem do zánětlivé parenchymální tkáně centrálního nervového systému.

Podle současně platného indikačního omezení je natalizumab indikován a hrazen pacientům s remitující-relabující formou roztroušené sklerózy, u kterých se nepodařilo navzdory léčbě interferonem- $\beta$  nebo glatiramer acetátem snížit počet relapsů pod dvě ataky ročně nebo tři ataky za dva roky, nebo pacientům s rychle se vyvíjející těžkou remitující-relabující formou, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinem kontrastněných lézí při vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MR) nebo významné zvýšení zátěže T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením MR (provedeným před 3–6 měsíci). Jedná se o poměrně přísné omezení, které bylo zčásti motivováno ekonomickými faktory a snahou omezit cílovou populaci léčených pacientů.

V klinické studii III. fáze AFFIRM byla sledována odlišná cílová populace, než jak je definována v indikačním omezení. Jednalo se o pacienty s mírnější formou onemocnění – 60% pacientů mělo v uplynulém roce jen jeden relaps a většina pacientů měla skóre EDSS (Expanded Disability Status Scale) do 3,5 (1).

Protože populace studovaná v předregistračních klinických studiích se poměrně významně liší od cílové populace léčené v reálné klinické praxi, je důležité sledovat účinnost

a bezpečnost v postregistrační fázi. Pro tento účel byla zahájena mezinárodní neintervenční studie TOP (Tysabri Observational Project). Tato publikace přináší výsledky projektu TOP v České republice (TOP-CZ).

### Metodika

Studie TOP je mezinárodní otevřená multicentrická prospektivní observační klinická studie. Celková doba trvání je plánována na 5 let s cílem ověřit dlouhodobou bezpečnost a účinnost natalizumabu u pacientů s atakovitou formou roztroušené sklerózy. Sledovanými parametry účinnosti jsou počet a závažnost relapsů a skóre EDSS, z pohledu bezpečnosti je sledován výskyt závažných nežádoucích účinků. Mezi sledované sekundární parametry jsou zařazeny předchozí a souběžná terapie a anamnéza onemocnění. Data jsou zadávána s frekvencí jedenkrát za 6 měsíců v MS Centrech, která jsou oprávněna předepisovat natalizumab (Tysabri) v rámci péče hrazené ze zdravotního pojištění.

Tento článek prezentuje data z 12měsíčního průběžného sledování účinnosti a bezpečnosti léčby natalizumabem v projektu TOP-CZ, 12měsíční sledování dokončilo 92 pacientů.

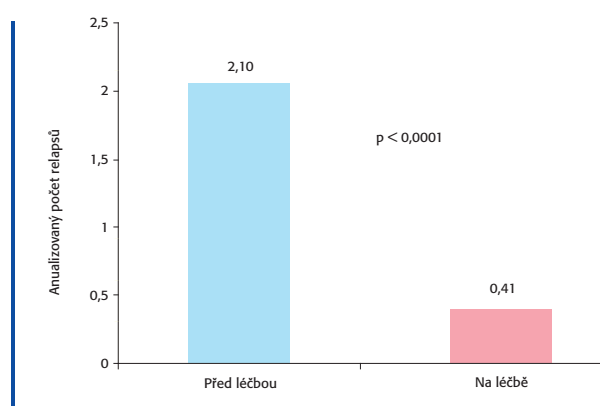
### Výsledky

K 1. červnu 2011 bylo do sledování zahrnuto celkem 349 pacientů (257 žen a 92 mužů) průměrného věku 33,8 roku. V době první aplikace natalizumabu byla průměrná doba od diagnózy roztroušené sklerózy 9,0 roku. Průměrná hodnota skóre EDSS v době nasazení léčby byla 3,9 a průměrný počet relapsů za rok byl před nasazením natalizumabu 2,08 a za dva roky před zahájením léčby činil 3,06.

Analýza předcházející léčby ukázala, že 79,4% pacientů bylo léčeno interferonem- $\beta$ , 38,4% glatiramer acetátem, 39,0% azathioprinem, 10,6% cyklofosfamidem a 6,3% methotrexátem. V souhrnném vyjádření bylo 49,3% pacientů před začátkem terapie natalizumabem léčeno imunosupresivou.

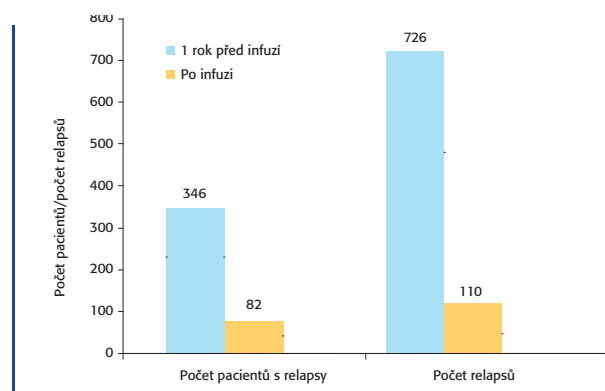
Po zahájení léčby natalizumabem poklesl anualizovaný počet relapsů (u pacientů, kteří dokončili 12měsíční sledování) z výchozí hodnoty 2,10 na 0,41. Tento rozdíl byl statisticky významný na hladině významnosti  $p < 0,0001$  (obrázek 1).

**Obrázek 1** Anualizovaný počet relapsů před léčbou a po léčbě natalizumabem



Před zahájením léčby mělo relapsy 99,1% pacientů (346), zatímco při léčbě natalizumabem se relaps objevil jen u 23,5% pacientů (82). S těmito čísly koreluje i celkový pokles počtu relapsů ve sledované kohortě (obrázek 2).

**Obrázek 2** Celkový počet relapsů před léčbou a po léčbě natalizumabem



Před léčbou natalizumabem vedlo k hospitalizaci pacientů 19,8% relapsů, což odpovídá anualizovanému počtu 0,34. Po zahájení léčby došlo k poklesu na 4,6%, v anualizovaném vyjádření 0,08 ( $p < 0,0001$ ).

Léčba kortikosteroidy byla před nasazením natalizumabu potřebná u 95,4% relabujících pacientů, při léčbě natalizumabem tento podíl poklesl na 22,3%. V ročním vyjádření na jednoho pacienta je to před léčbou 1,98 relapsu a při léčbě 0,43 relapsu ( $p < 0,0001$ ).

Po 12 měsících léčby dochází u 92 pacientů ze sledovaného souboru 349 pacientů ke stabilizaci EDSS na průměrné hodnotě 3,9, která byla zjištěna při vstupu pacientů do studie TOP.

Léčbu přerušilo 25 pacientů (7,2%) – pět pro nežádoucí účinky, které byly klasifikovány jako nezávažné, tři pacientky z důvodu těhotenství, u šesti pacientů byla změněna medikace, šest pacientů vykazovalo nedostatečnou odpověď na léčbu, tři pacienti pro non-kompliance a dva pro nesnášenlivost léčby.

Nebyl popsán ani jeden případ progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

## Diskuse a závěr

Analýza 349 pacientů, kteří byli léčeni natalizumabem, ukazuje, že léčba významně snižuje počet relapsů, ale také počet relapsů vyžadujících systémovou léčbu kortikosteroidy nebo počet relapsů, při nichž je nezbytná hospitalizace. V tomto krátkodobém horizontu dochází rovněž ke stabilizaci progresse onemocnění podle hodnoty EDSS.

Nyní platné indikační omezení posouvá natalizumab (Tysabri) až do takové linie léčby, kdy je onemocnění ve velmi pokročilém stupni a možnost zabránit invaliditě a zvýšit soběstačnost pacientů je limitovaná. Natalizumab je podáván u pacientů s atakovitou formou roztroušené sklerózy po selhání terapie interferony nebo glatiramer acetátem při minimálně dvou atakách za rok. Přitom klinické studie, zejména studie AFFIRM (1, 2) byly provedeny u pacientů s mírnější formou onemocnění (60% pacientů mělo v uplynulém roce jen jeden relaps a většina pacientů měla skóre EDSS do 3,5). V klinických studiích byla doba od diagnózy do podání natalizumabu 5 let. V ČR je podle registru TOP průměrná doba do zahájení léčby natalizumabem TOP 9,0 roku a téměř 40% vykazuje dobu delší než 10 let od zjištění diagnózy. V české populaci má téměř 60% pacientů v době nasazení natalizumabu skóre EDSS vyšší než 4,0. Průměrný počet relapsů v uplynulém roce byl 2,08 a dva roky před zahájením léčby dokonce 3,06. Jedná se tedy o populaci ve vyšším stadiu progresse onemocnění než ve studii AFFIRM.

Zajímavé je také nepřímé srovnání účinnosti léčby natalizumabem mezi studii AFFIRM a TOP-CZ. Ve studii AFFIRM byl pokles anualizovaného počtu relapsů z 1,53 před léčbou na 0,26 po roce léčby natalizumabem, v souboru TOP-CZ z 2,10 na 0,41. Absolutní pokles roční incidence relapsů je tedy ve studii TOP-CZ vyšší (1,69) než ve studii AFFIRM

(1,27), což je dáno vyšší výchozí hodnotou. Zároveň je ale cílová hodnota velmi podobná a liší se jen o 0,15 relapsu za rok, což přináší důkaz o srovnatelné účinnosti natalizumabu v pokročilejším stadiu onemocnění, ve druhé linii léčby po selhání imunomodulační léčby první linie.

V českém souboru TOP-CZ se také ukazuje, že v minulosti byla polovina pacientů léčena klasickými chemickými imunosupresivy, zejména azathioprinem a cyklofosfamidem. To je dáno především nízkou dostupností moderní imunomodulační léčby (interferony, glatiramer acetát) v minulosti. Pro srovnání – z celkového souboru projektu TOP (téměř 3 000 pacientů) bylo těmito typy imunosupresiv předléčeno 14% pacientů.

Projekt TOP ve světě ke konci roku 2010 zahrnoval 2 943 pacientů v 15 zemích, z nichž bylo 77% předléčeno imunomodulační léčbou. V tomto souboru byla účinnost velmi podobná české subanalýze. Anualizovaný počet relapsů poklesl z 1,99 před léčbou na 0,29 rok po léčbě ( $p < 0,0001$ ). Účinnost natalizumabu nebyla ovlivněna typem léčby před jeho nasazením. V souboru TOP byl také pozorován mírný,

ale statisticky významný pokles disability na škále EDSS z výchozí hodnoty 3,6 na 3,4 po jednom roce a 3,3 po 2,5 letech. V celém souboru TOP bylo zjištěno 5 případů progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), což odráží incidenci jednoho případu na cca 600 léčených pacientů<sup>3</sup>.

### Poděkování

*Děkujeme všem investigátorům projektu TOP za jejich spolupráci. Zvláštní dík si zaslouží:*

*Romana Vančurová (Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha); Michal Dufek (FN u sv. Anny, Brno); Marta Vachová (nemocnice Teplice); Alena Novotná (krajská nemocnice Pardubice); Jiri Fiedler (FN Plzeň); Eva Havrdová (1. LF UK a FN, Praha); Olga Zapletalová (FN Ostrava Poruba); Radomír Taláb (FN Hradec Králové); Eva Meluzínová (FN Motol, Praha); Pavel Štourač (FN Brno Bohunice); Libuše Lhotáková (nemocnice České Budějovice); Ondřej Škoda (nemocnice Jihlava); David Doležil (FN Královské Vinohrady, Praha); Jan Mareš (FN Olomouc); Alena Gaňková (Baťova nemocnice, Zlín)*

### Literatura

- 1 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–10.
- 2 Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy

in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8:254–60.

- 3 Butzkueven H. Assessment of baseline treatment history and postbaseline relapses and serious adverse events in ms patients treated with natalizumab. ACP's notes from the 2011 AAN Meeting in Honolulu. American Academy of Neurology meeting April 9-16, Honolulu, Hawaii.

## Vybraná abstrakta z konference České farmakoekonomické společnosti

### Dopady systému cen a úhrad z pohledu SÚKL

**Jindřich Kotrba**

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Změna systému cen a úhrad v ČR z roku 2008 se naplno projevila v proběhlých a probíhajících revizích cen a úhrad. Proces stanovování maximální ceny a úhrady je založen na správním řízení vedeném Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Revize maximálních cen léčivých přípravků se uskutečnila v roce 2008, a to s odhadovanou úsporou ve výši 2,8 mld. korun.

Probíhající revize úhrad byla doposud realizována v objemu 73 % finančních prostředků vynakládaných na léčiva. U zbývajících byla správní řízení (SŘ) zahájena, přičemž u objemných skupin léčivých přípravků proběhla revize již podruhé.

Finanční úspory plynoucí z revizí nejsou zanedbatelné – revize úhrad dosud přinesla roční úspory z veřejného zdravotního pojištění ve výši 5,2 mld. korun u pravomocných rozhodnutí, 2,7 mld. u nepravomocných a odhadem 0,8 mld. u zahájených SŘ, kde se již neočekává zásadní úspora. V revizních řízeních byla základní úhrada nastavena v 56 % řízení na nejnižší cenu v EU a ve 31 % pak jde o průměr tří nejnižších cen v EU. Díky tomu výdaje zdravotních pojišťoven od roku 2010 začaly klesat. Ale prostor pro úspory v oblasti zdravotnictví nelze hledat pouze v lékové politice.

Brzdu revizí naproti tomu představují odvolání účastníků řízení proti rozhodnutí. U SŘ týkající se cen v roce 2008 se do odvolacího řízení dostalo 63 % správních řízení, u revizí úhrad roku 2010 to bylo 24 %.

Vedle úspor z veřejného zdravotního pojištění jsou dalšími klady současného systému cen a úhrad transparentnost, možnost zkoumání důkazů a cenové reference, stejně jako možnosti využití opravných prostředků a dispozice řízením samotnými účastníky. K záporům systému řadíme nesoulad legislativních požadavků a praxe, především pokud jde o lhůty, a složitost a časovou náročnost procesu. Problémy dále představují blokování správních řízení, nedostatek dynamizujících prvků a hrozby ukončení dodávek a odsunutí uvádění léčiv na trh. Vyřešení těchto nedostatků si klade za cíl právě schvalovaná technická novela zákona o veřejném zdravotním pojištění.

### Současný systém stanovování úhrad a výhled do budoucnosti (pohled plátce)

**Karel Němeček**

Společnost zdravotních pojišťoven České republiky

Nový systém stanovování cen a úhrad si vynutil vznik Lékové komise SZP ČR, jejíž hlavní náplní práce se stalo zabezpečování činností souvisejících s procesem stanovování cen, podmínek a výše úhrad léčivých přípravků. V této komisi spojily zdravotní pojišťovny své síly a vytvářejí společná stanoviska za SZP ČR. Komise je i místem, kde se koordinuje činnost s VZP a kde se společně konzultují problémy s odbornými společnostmi. Tím je de facto zajištěn jednotný „hlas“ všech pojišťoven k otázkám nejen tvorby cen a úhrad, ale i k některým aspektům lékové politiky.

V roce 2009 došlo k významnému nárůstu nákladů za léky, v roce 2010 byl již nárůst celkových výdajů za léky minimální. S tímto

vývojem kontrastoval více než 60% nárůst nákladů za léky ve specializovaných centrech, a v případě tzv. biologické léčby v gastroenterologii, revmatologii a dermatologii byl v letech 2008–2010 nárůst více než 90 %.

Změny úhrad v kategorizaci a oba „Janotovy balíčky“ vedly v průměru pouze k dvouprocentnímu poklesu úhrad. Pomalý vstup generik a zejména „nekonečné“ revize způsobily, že nebyl plně využit potenciál, který správně prováděná politika referenčních úhrad může přinést. Z tohoto pohledu je potřeba nahlížet na často diskutovanou problematiku pozitivních listů a zejména generické preskripce. Důsledné a pružné referencování úhrad přinese stejné úspory ve srovnání s generickou preskripcí, a navíc bez rizik a komplikací, které by přineslo zavádění generické preskripce.

Na příkladu statinů a inhibitorů ACE bylo ukázáno, že díky příloze 2 zákona 48/1997 jsou referenční úhrady v některých skupinách několikanásobně vyšší než v řadě evropských zemí. Domnívám se, že jako je nereálné snažit se o ceny nižší než v EU, stejně tak je nesprávné, když legislativní záruka plné úhrady zvyšuje ceny léčivých přípravků v ČR.

Budoucí vývoj by měl přinést v krátkodobém horizontu urychlenou nápravu hlavních nedostatků současného systému, a v dlouhodobém horizontu pak především definovat lékovou politiku v kontextu dalšího směřování zdravotního systému jako ucelený, racionální a hospodárny systém.

## Jaký je skutečný význam farmakoekonomického hodnocení v České republice?

**Tomáš Doležal**

Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment (iHETA)

Poměrně silné zákonné požadavky na dokládání výsledků farmakoekonomických analýz (analýza nákladové efektivity a analýza dopadu na rozpočet) jsou v české legislativě zakotveny od začátku roku 2008. Již čtvrtým rokem se tak snažíme aplikovat tuto metodiku do rozhodovacího procesu o výši a podmínkách úhrady ze zdravotního pojištění. Většina aktérů se shoduje, že nástroje farmakoekonomiky nejsou dostatečně využívány a pokud existuje motivace tuto situaci změnit, měli bychom se pokusit o změnu minimálně ve třech oblastech:

**1. Legislativní rámec:** Současně platná legislativní definice nákladové efektivity nespĺňuje mezinárodní standardy a její změna tak, jak je navržena v novele zákona 48, je velmi žádoucí. Nákladová efektivity je ve své podstatě posuzování poměru

nákladů a přínosů, a nelze ji omezovat pouze na hodnocení nákladů. Novela zákona také vymezuje situace, ve kterých je požadování farmakoekonomických dat racionální. Jedná se o situace, kdy je ze zdrojů zdravotního pojištění požadováno více než za terapeuticky zaměnitelné produkty, nebo tam, kde nefunguje regulace pomocí referenčních skupin (tzv. nezařazené produkty). Česká legislativa použití nákladové efektivity také okleštuje v rámci tzv. Megavyhlášky, když stanovuje strop na úhradu v rámci bonifikace za nákladovou efektivity maximálně na 30% základní úhrady referenční skupiny.

**2. Metodika a hodnocení kvality farmakoekonomických analýz:** Provádění a posuzování kvality farmakoekonomických analýz bylo v minulých letech zásadně postiženo neexistencí metodiky na úrovni podzákoných norem nebo oficiálních metodických postupů. Česká farmakoekonomická společnost takové metodické postupy publikovala v roce 2009 a do konce letošního roku budou aktualizovány. Uvedená metodika by měla mít za cíl nejen nastavit latku, přes kterou se nedostanou nekvalitní a nevalidní analýzy, ale rovněž zvýšit jejich praktickou užitečnost v rozhodovacím procesu o úhradě.

**3. Aplikace do rozhodovací praxe:** V současné době jsou analýzy nákladové efektivity využívány velmi formálně a nenavigují rozhodovací proces, což by mělo být jejich posláním. Do určité míry za to může jejich nízká kvalita a přílišná rozptýlenost používaných parametrů účinnosti, ale na vině je rovněž nevydiskutovaná hranice ochoty platit nebo otázky jak přistoupit k léčivům, která se do této hranice nevejdou. Otázkou také zůstává, zda by se stejná pravidla měla aplikovat na všechny typy intervencí, od léčiv na vzácná onemocnění až po terapie používané širokými populacemi.

Velkou pravdou je konstatování, že pro efektivní využívání farmakoekonomiky v rozhodovacím procesu je nutné naplnit minimálně tři podmínky: 1 Existence osob a/nebo institucí schopných provádět kvalitní a důvěryhodné farmakoekonomické analýzy. 2 Poučení příjemci mezi osobami, které se podílejí na rozhodování. 3 Robustní, konsensuální a aktualizovaná metodika

## Cenová a úhradová regulace od roku 2008 pohledem lékárníka

**Martin Mátl, Michal Hojný**

Česká lékárnická komora

Základním důvodem pro zavedení nového systému cenové a úhradové regulace léčiv byla implementace tzv. Transparenční směrnice. Nový systém měl přinést průhlednost a zdůvod-

nitelnost rozhodnutí o cenách a úhradách léčiv a měl zajistit, aby doplatek za léčiva byl jasně stanoven. Měl soustředit pozornost na odborné posouzení přínosu nových nákladných léčiv, zatímco přípravky používané delší dobu a dodávané řadou výrobců neměly zatěžovat systém a jejich cena a úhrada měly být určeny soutěží mezi výrobci.

Současně se změnou systému cenové a úhradové regulace byly zavedeny regulační poplatky včetně regulačního poplatku za položku na receptu a byla zvýšena sazba DPH z 5 % na 9 %. Prostřednictvím tzv. odpočtu z ceny hrazeného léčiva založeného na funkci arcustangens došlo k fatálnímu propojení ceny a úhrady léčiv se sazbou DPH a regulačním poplatkem. Toto propojení znemožňuje jakoukoli úpravu parametrů cenové regulace bez hrozby zhroucení celého systému.

Jaký je stav po několika letech, které uplynuly od zavedení nového systému? Ceny a úhrady se stanovují transparentně, účastníci řízení mají možnost využít opravné prostředky. Systém je ale naprosto nepředvídatelný, jak pro účastníky řízení, tak pravděpodobně i pro samotné správní orgány. Místo toho, aby se systém plně soustředil na nová nákladná léčiva, přepočítává úhradu u běžných léků. Variabilita doplatků vzrostla, složitá aplikace různých odpočtů učinila z výpočtu doplatku pseudovědeckou disciplínu. Došlo k narušení referenčního způsobu stanovení úhrad, při kterém měly přípravky se stejnou léčivou látkou a stejným množstvím stejnou úhradu. Tento stav je průběžně napravný v revizních řízeních. Objevila se naprosto neuvěřitelná chyba – ať již z důvodu nejistoty správních orgánů o využití práva účastníků na odvolání, nebo daleko častěji z důvodu lidského selhání dochází k retroaktivě některých rozhodnutí. To má za následek ztráty na straně provozovatelů lékáren. Důkazem problematické funkčnosti celého systému je přijetí dvou legislativních opatření, snižujících cenu a úhradu léčiv, v rozmezí jednoho roku. V otázce regulačního poplatku se naplnily obavy ČLnK z roku 2007. Regulační poplatek se stal předmětem konkurenčního boje, který přispívá k deformaci lékárenského prostředí.

## Elektronické aukce na ceny léčivých přípravků (Mají něco společného s farmakoekonomikou?)

**Emil Zörner**

Výkonný ředitel, Česká asociace farmaceutických firem

Na úvod je třeba si položit některé zásadní otázky: Pokud by byly aukce skutečným lékem na financování a úspory, proč jsou používány pouze ve čtyřech zemích Evropy, a ješ-

tě v omezené míře? Proč se v České republice mají uzákonit aukce uspěchaně připraveným pozměňovacím návrhem k novele, a ne po zralé přípravě, důkladném připomínkování a spolu s vyřešením širokého okruhu dopadů, které způsobí? V ČR chybí racionální důvody pro zavedení, chybí expertní jednání a široká shoda pro začlenění tohoto nástroje do systému, takže vzniká silná obava, že negativní dopady zasáhnou tvrdě lékový trh a pacienty.

Nyní existují v Evropě pouze čtyři tendrové trhy – Nizozemsko (ruší tendry ke konci roku 2011), Dánsko, Švédsko a Německo. V Nizozemsku měly aukce krátkodobě srazit vysoké ceny léků; u nás tento moment vzhledem k dokončování revizí chybí. Zkušenosti se zaváděním jsou velmi problematické. Na rozdíl od ČR předcházela zavedení v jiných zemích mnohaletá diskuse a nastavení trhu na tento způsob zajištění léků v hlavních skupinách. Provozování tendrových trhů na severu Evropy umožňuje velmi kvalitní farmakologická práce spojená s pravidelnými setkáními lékařů a farmaceutů, vyhodnocování preskripce a úpravy každodenní praxe. Tendry jsou pořádány na kratší období, aby dlouhodobou dominací jedním vítězem nedocházelo k monopolizaci trhu.

Zavedení tendrových trhů znamená možná krátkodobou úsporu z veřejného zdravotního pojištění. Likvidací konkurenčního prostředí, kdy dochází k odchodu slabších firem, ovládne trh několik málo silných společností, které pak dokážou udržet ceny na vyšší úrovni. Zkušenost ukazuje, že po prvním roce odchází z tendrového trhu přibližně polovina výrobců, po druhém roce již prakticky všichni. Snižování počtu hráčů na trhu zvyšuje zároveň pravděpodobnost výpadků v zásobování.

V českém kontextu navrhované struktury elektronických aukcí pak dojde k neobvykle vysokému navýšení spoluúčasti pacienta: Vítěz tendru dodá požadované množství za „vysoutěženou“ cenu na český trh. Předpokládejme, že tato cena bude ve srovnání s ostatními státy EU velmi nízká. Takové léky se okamžitě stanou předmětem zájmu o paralelní obchod a jejich větší část nejspíše zmizí do ciziny. Pak budou dodávky na český trh muset zajistit firmy, které prohrály aukci, a budou mít úhradu o 25 % nižší než vítěz. Aby ochránily své léky před dalším paralelním obchodem, budou ovšem muset požadovat cenu vyšší, než byla ta „vysoutěžená“. V rámci konkurence se sice cena léků ustálí na přijatelné úrovni, nicméně doplatek pacienta přesáhne 25 % ceny léku.

Správné pochopení farmakoekonomiky by se mělo vyjádřit snahou o snížení nákladů, nikoliv pouze ceny léku. Náklady na léky se sníží rychlým vstupem generického přípravku na trh díky rychlému určení ceny a úhrady nižší než originál. Mnohaleté zpoždění vstupu na trh, byť i za nejnižší evropskou cenu, slouží úsporám daleko méně.

Místo aby se zákonodárci a státní administrativa snažili zlepšit stávající systém stanovování cen a úhrad, zavádějí nyní do již i tak přeregulovaného systému další regulační mecha-

nismus, který bude s těmi existujícími kolidovat. Navíc je zařazení §39e do pozměňovacího návrhu pokoutné a vyvolané unáhleným politickým rozhodnutím. Chaotické zavedení neozkoušeného a nepřipraveného systému elektronických aukcí nemůže zastřít selhání v práci se stávajícím systémem.

## Comparative effectiveness, HTA and EBM – introduction to key terminology

**Petr Hájek**

ČFES, Pfizer

The terms *evidence-based medicine* (EBM), *health technology assessment* (HTA), *comparative effectiveness research* (CER), and other related terms are more and more frequently used in Central and Eastern Europe as there is ongoing Health Care reform in many countries.

Misleading interpretation of these terms might lead to miscommunication, confusion, and poor decision making. Key objective of the presentation is to improve clarity among these terms which relate closely together and improve the proper use and interpretation as well. Key terms and their mutual relationships should be use discussed.

### Summary of key definitions

#### 1. Comparative Effectiveness Research (CER)

Direct comparison of existing healthcare interventions to determine which work best for which patients and which pose the greatest benefits and harms.

#### 2. Evidence-Based Medicine (EBM)

The conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of **individual patients**.

#### 3. Health Technology Assessment (HTA)

A form of policy research that systematically examines the short- and long-term consequences, in terms of health and resource use, of the application of a health technology, a set of related technologies or a technology related issue. It is focused on making healthcare decisions at the **population-level**.

## Projekt „FIAKR“ Hodnocení nákladovosti vybraných podskupin pacientů

Václava Černá, Jana Skoupá<sup>1,2</sup>  
a řídicí skupina projektu FIAKR

<sup>1</sup>Pharma Projects s.r.o.; <sup>2</sup>Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha

**Cíl:** Cílem hodnocení bylo zjištění ročních nákladů na farmakoterapii vybranými skupinami léčiv u definovaných podskupin pacientů zařazených v projektu „FIAKR“.

**Metodika:** Projekt zahrnoval 1 068 pacientů (587 mužů a 481 žen ve věku 45–64 let) a zjišťoval prevalenci a incidenci hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění ve vzorku dospělé populace. Z tohoto souboru byli do následujícího hodnocení vybráni pouze pacienti, kteří trpěli nějakým kardiovaskulárním onemocněním nebo dyslipidemií nebo kteří prodělali v minulosti kardiovaskulární příhodu. Tito pacienti byli dále rozděleni do dvou podskupin podle toho, zda měli, či neměli diabetes mellitus. Spotřeby léčiv byly založeny na výběrech léků pacientem v lékárně na úrovni počtu a úhrady daných balení za období posledních 12 měsíců. Sledované skupiny léků se vztahovaly ke sledovanému kardiovaskulárnímu onemocnění, popř. diabetu, a zahrnovaly tak ATC skupiny C, B01AC a A10.

**Výsledky:** Skupina pacientů bez diabetu čítala 536 pacientů a skupina s diabetem 92 pacientů. Ve skupině bez diabetu představovali muži 55 %, průměrný věk pacientů byl 57,5 roku a kuřáci tvořili 19 % a bývalí kuřáci 16 % skupiny. Ve skupině s diabetem představovali muži 61 %, průměrný věk pacientů byl 59,5 roku a kuřáci tvořili 24 % a bývalí kuřáci 27 % skupiny.

Celkové průměrné roční náklady ve skupině pacientů bez diabetu činily 3 168 Kč, hlavní podíl 3 119 Kč představovaly léky skupiny C. Celkové průměrné roční náklady ve skupině pacientů s diabetem činily 12 483 Kč, přičemž největší částku 6 730 Kč představovaly léky skupiny C, následované léky k léčbě diabetu (ATC A10) se 4 862 Kč.

Nejvyšší položku v nákladech tak představovaly léky k léčbě kardiovaskulárního systému (ATC C). Pacienti obou skupin nejčastěji vyzvedávali v lékárnách léky podskupin C09, C10 a C07; ve skupině s diabetem činil podíl těchto pacientů 81,5 %, 79,3 % a 71,7 % a ve skupině pacientů bez diabetu 56,7 %, 55 % a 35,8 %. Z hlediska ročních průměrných nákladů na jednoho pacienta pak byly tyto náklady nejvyšší u ATC skupin C10, C09 a C08; ve skupině pacientů s diabetem činily 2 727 Kč, 1 704 Kč a 710 Kč a ve skupině pacientů bez diabetu 1 258 Kč, 963 Kč a 378 Kč.

Ve skupině antidiabetik (pouze pacienti s diabetem) byly nejčastěji vyzvedávány skupiny A10BA (biguanidy), A10BB (deriváty sulfonylurey) a A10AB (inzuliny a analoga rychle působící), které vyzvedlo během sledovaného období 64,1 %, 30,4 % a 16,3 % pacientů. Z hlediska ročních průměrných nákladů na jednoho pacienta pak byly tyto náklady nejvyšší u ATC skupin A10AB, A10BA a A10AC (inzuliny a analoga střednědobě působící), a činily 1 314 Kč, 981 Kč a 674 Kč.

**Závěr:** Náklady na průměrnou roční farmakologickou léčbu kardiovaskulárních onemocnění byly více než dvakrát vyšší ve skupině pacientů trpících diabetem ve srovnání se skupinou pacientů bez diabetu (skupiny C a B01AC). Po zahrnutí nákladů na antidiabetika (skupina A10) do této kalkulace dosáhly průměrné roční náklady na léčbu pacientů s diabetem téměř čtyřnásobku ve srovnání se skupinou bez diabetu.

*Výzkumná práce a materiály byly zpracovány s podporou grantů nadačního fondu Naděje pro Vaše srdce a společnosti Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., v rámci projektu FIAKR.*

## Náklady na léčbu pacientů se středně těžkou až těžkou formou psoriázy – direct (medical) and productivity costs

### Celospolečenský pohled na dané onemocnění

Jiří Klimeš<sup>1,2</sup>, Alena Petříková<sup>1,3</sup>,  
Tomáš Doležal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie; <sup>2</sup>Institut zdravotní ekonomie a technology assessment, iHETA; <sup>3</sup>Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta

V České republice se odhadujeme počet lidí s psoriázou na 250 000.<sup>1</sup> Pacienti s psoriázou (Ps) a/nebo psoriatickou artritidou (PsA) vykazují sníženou kvalitu života. Léčba tohoto onemocnění představuje signifikantní zátěž jak pro zdravotní, tak pro sociální systém, a onemocnění je tak významným celospolečenským problémem.

Byla provedena průřezová retrospektivní 12měsíční studie, do níž byli zařazeni pacienti se středně těžkou až těžkou formou psoriázy indikovaní k biologické léčbě (za posledních 12 měsíců biologiky neléčení). Pro analýzu přímých nákladů byly retrospektivně zjišťovány veškeré čerpané zdroje z prostředků veřejného zdravotního pojištění u každého pacienta zvláště (microcoting). Náklady související se ztrátou produktivity byly kalkulovány pouze pro pacienty v produktivním věku

**Tabulka 1** Průměrné roční náklady na jednoho pacienta se středně těžkou až těžkou formou psoriázy a/nebo psoriatické artritidy

Péče	Průměrné náklady na 1 pacienta/rok
Lokální kortikosteroidy	2 624,0 Kč
Jiná lokální léčba (deriváty vit. D, emoliencia)	3 431,9 Kč
Systematická léčba	12 085,3 Kč
Fototerapie	34 646,0 Kč
Ambulantní péče (dermatolog)	982,6 Kč
Ambulantní péče (praktický lékař)	697,3 Kč
Ambulantní péče (jiný specialista)	1 702,7 Kč
Komplement	3 672,4 Kč
Ústavní péče – hospitalizace	10 762,1 Kč
Lázně	2 438,5 Kč
<b>Celkové přímé medicínské náklady</b>	<b>73 042,8 Kč</b>
<b>Celkové „productivity costs“*</b>	<b>21 454 Kč</b>
<b>Celkové náklady</b>	<b>94 497 Kč</b>

\*Productivity costs jsou počítány pro pracovně aktivní a pro pacienty v invalidním důchodu (do 63 let), nikoliv pro starobní důchodce, studenty a nezaměstnané; n = 228

(18–63 let) metodou friction costs approach, délka frikčního období byla 130 pracovních dnů, jako denominátor byla použita průměrná hrubá mzda v ČR v roce 2010. Sbírané údaje byly: demografické charakteristiky, klinická data (PASI, BSA index), čerpaná péče související s Ps/PsA (léčivé přípravky – lokální, systémové, péče ambulantní a ústavní, fototerapie, lázně), pracovní omezení (dny nemocenské, invalidita) a data o kvalitě života (QoL – EQ-5D a DLQI).

Celkově bylo do studie zařazeno 256 pacientů, průměrný věk činil 46,8 roku (9–75), průměrná doba do diagnózy byla 25,5 roku, průměrné hodnoty PASI 13,76 a BSA 28,09 %, hodnota DLQI 11,74 a EQ-5D 0,7633. PsA vykazovalo 88 (34,4 %) pacientů. Celkové průměrné přímé medicínské náklady na jednoho pacienta za rok představovaly 73 042 Kč. Nejvýznamnější položku tvořila fototerapie (47 % všech přímých nákladů), následně systémová léčba a hospitalizace (17 % a 15 % všech přímých nákladů). Podíl pacientů v plném a částečném invalidním důchodu představoval 8,6 % a 7,4 %, 73 % pacientů bylo pracovně aktivních, zbytek tvořili nezaměstnaní, pacienti ve starobním důchodu a pacienti studující. Za posledních 6 měsíců uvádělo 17,2 % pracovně aktivních pacientů pracovní absenci, s průměrnou délkou 33 dnů. Celkové průměrné náklady související se ztrátou produktivity na jednoho pacienta za rok představovaly 21 454 Kč. Celkové průměrné náklady na jednoho pacienta se středně těžkou až těžkou formou Ps a/nebo PsA za rok tak činí 94 497 Kč (podrobněji viz **tabulka 1**).



Přímé medicínské náklady tvoří 77 % celkových nákladů na léčbu středně těžké až těžké formy Ps nebo PsA v České republice. Pacienti za poslední rok (pro který byla provedena analýza) nebyli léčeni biologickou léčbou. Tato léčba by průměrné náklady na jednoho pacienta jistě zvýšila, celkové přínosy by ovšem byly touto léčbou rovněž ovlivněny (v pozitivním smyslu). Zda je terapie biologickou léčbou nákladově efektivním vynakládáním finančních prostředků, to by mělo být předmětem dalších analýz (CEA, CUA), ke kterým by tato studie cost-of-illness u pacientů se středně těžkou až těžkou formou Ps a/ nebo PsA měla přispět.

#### Literatura

1 Fialová J, Hercogová J. Psoriasis. *Postgrad Med* 2010;4.

## Statistika ve farmakoekonomice

Marian Rybář

[www.statdata.cz](http://www.statdata.cz)

Nejeden farmakoekonom, farmaceut či lékař se během své praxe setká se zajímavými a často i pracně sebranými daty, která je nutno vhodným způsobem zpracovat. Častým přáním je následná publikace výsledků založených na těchto datech v kvalitním odborném časopise. S rychlým rozvojem počítačů a související dostupností výpočtů nestatistikům začaly růst nároky odborných medicínských časopisů na kvalitu statistického zpracování prezentovaných výsledků. Zdánlivá jednoduchost použití moderních statistických programů přitom svádí ke sběru méně smysluplných dat, nebo dokonce k chybnému použití jednotlivých statistických metod. V důsledku toho mohou být závěry vyvozené ze studie naprosto zavádějící.

Rád bych proto upozornil na některé statistické problémy, kterých se může výzkumník dopustit jak při přípravě studie, tak při samotném statistickém zpracování shromážděných dat. Nejčastější problémy je možno shrnout v několika bodech:

#### Problém 1: špatný výpočet a interpretace základních statistických charakteristik

Častým případem je chybný výpočet a nesprávná interpretace nejzákladnějších a nejčastěji používaných základních statistických charakteristik – průměr, medián, rozptyl, směrodatná odchylka.

#### Problém 2: neprovedení analýzy odlehklých hodnot před začátkem zpracování

Nasbíraná data mohou obsahovat extrémně odlehklé hodnoty, jejichž výskyt může významně zkreslit a znehodnotit výsledky studie. Příčinou jejich výskytu mohou být chyby vzniklé při přepisu dat, chyby vzniklé při měření či extrémní hodnoty u pacienta.

#### Problém 3: použití nevhodného statistického testu při konečném zpracování dat

Při závěrečném zpracování dat se často zaměňují parametrické a neparametrické testy, jejichž použití je spojeno s ověřením normality dat ve sledovaných souborech.

#### Problém 4: srovnávání dvou nenáhodně rozdělených skupin pacientů

Velkým problémem již při plánování studie je rozdělení pacientů do nehomogenních skupin z hlediska faktoru ovlivňujícího hodnotu ukazatele – např. věk, stupeň nemoci, BMI apod. (nazýváme BIAS). Příklad:

- mladší pacienti – moderní metoda, starší pacienti – konzervativní metoda;
- příznivá diagnóza – moderní metoda, beznadějná diagnóza – konzervativní metoda.

#### Problém 5: neprovedení power analysis na začátku studie

Power analysis je postup, kterým lze odhadnout, kolik pacientů je nutno mít ve sledovaných skupinách, aby se prokázal rozdíl, pokud v populaci opravdu existuje. Důsledkem neprovedení Power analysis může být:

- vysoký počet pacientů ve studii – vysoké náklady, prokáže se i klinicky nevýznamný rozdíl;
- nízký počet pacientů ve studii – nemusí se prokázat rozdíl, který skutečně v populaci existuje, studie byla zbytečná.

Nejefektivnějším řešením uvedených problémů je přizvat profesionálního statistika již ve fázi návrhu studie, popřípadě alespoň při konečném statistickém zpracování dat. Míra investice je často zanedbatelná v poměru k nákladům na studii. Výzkumná práce v rámci studie se však může dobrým statistickým zpracováním významně zhodnotit.

## „Risk sharing“ – sdílení rizik výrobce a pojišťovny u nových léků

Michal Prokeš, Josef Suchopár

Infopharm, Praha

Při vstupu inovativního přípravku na trh nebývají údaje o jeho účinnosti a bezpečnosti na takové úrovni jako po pěti či deseti letech klinické praxe. Využití poznatků z registračních studií, které jsou často jediným zdrojem údajů, je někdy problematické, modelujeme-li nákladovou efektivitu pro podávání v běžné klinické praxi. Vždy pracujeme s určitou nejistotou, kdy ani výrobce, ani pojišťovny přesně nevědí, jaké konkrétní medi-

cínské i finanční dopady bude zavedení nového léku do praxe mít (1,2). Z toho je zřejmé, že ani provedení řádné farmakoekonomické studie nezajistí, že peníze vynakládané na úhradu nového léku v běžné klinické praxi budou vynaloženy účelně a hospodárně a že lékový rozpočet pojištěven nebude novým lékem ohrožen. Česká republika patří ke státům, kde je za určitých podmínek možné inovativnímu přípravku přiznat pouze dočasnou úhradu, proto se zde nabízí možnost v některých případech riziko neúčelné preskripce nebo riziko překročení rozpočtů přenést částečně i na výrobce.

Existuje několik typů projektů snižování rizik (3):

#### A. Projekty založené na finančním parametru

**1. Price-volume agreements** (dohody o ceně a objemu): Překročil-li výrobce dohodnuté množství dovezeného léku, zaplatí předem dohodnutou pokutu. Alternativně je možno předem definovat strop finanční, ne objemový.

#### 2. Patient access scheme – dva typy:

- Výrobce poskytne lék zdarma nebo s výraznou slevou, dokud se neprokáže, že u konkrétního pacienta bylo dosaženo úspěchu (např. remise onkologického onemocnění).
- Pojišťovna bude platit za balení léku běžným způsobem, avšak zvýší-li se dávkování u určitého pacienta nad předem domluvenou hranici, nezvýší se již platby pojišťovny (price-capping scheme). V krajním případě může být domluvena fixní úhrada za jednoho léčeného pacienta bez ohledu na to, jaké dávkování je použito.

#### B. Projekty založené na účinnosti léčiv

- Pojišťovna nezaplatí za léčbu pacientů, u nichž nebylo dosaženo úspěchu.
- Výrobce sníží cenu léku, pokud v určité populaci v reálné klinické praxi nebylo dosaženo slíbených výsledků.

Price-volume agreements jsou využívány v mnoha zemích světa, například ve Francii, Austrálii, Belgii a jiných. V Belgii výrobce předem skládá dohodnutou „pokutu“ na speciální účet, přičemž po uplynutí předem dohodnuté doby jsou peníze vráceny výrobci nebo jsou předány pojišťovně. V některých případech existují dohody nejen na určité léky, ale i na celé portfolio léků dané firmy. V Maďarsku se takové dohody užívají již od roku 2003, od roku 2007 jsou kritéria stanovena zákonem. Výrobci běžně platí 12 % ze svých hrubých zisků státu. Pokud to nestačí k pokrytí dohodnutého rozpočtu, o platbu za prvních 9 % částky převyšující rozpočet se podělí pojišťovna i výrobce, další překročení nad 9 % platí samotný výrobce. V Portugalsku výrobce platí 69,6 % z překročení, část je automaticky převáděna do speciálního fondu určeného k podpoře výzkumu.

V Anglii a Walesu u metastazujícího karcinomu ledvin existují následující ujednání: Sunitinib je u každého pacienta poskytnut na první cyklus zdarma, ostatní cykly jsou hrazeny Národní zdravotní službou až do progresu onemocnění. Výrobce sorafenibu poskytuje zdarma první balení léku 112 x 200 mg. Náklady na bevacizumab (Avastin) nesmí v Itálii přesáhnout

25 941 € na pacienta ročně, v USA existuje strop ve výši 55 000 USD ročně u pacientů s příjmem pod 75 000 USD za rok. Ve Švédsku výrobce bevacizumabu poskytuje další dávky léku zdarma, pokud kumulativní dávka u konkrétního pacienta překročí 10 000 mg.

Příklady dohod, kdy výrobce zpětně zaplatí za léčbu u konkrétního pacienta:

**Kanada:** Clozapin u rezistentní schizofrenie, pokud léčba byla ukončena do 6 měsíců. Finasterid, pokud do jednoho roku po nasazení léku pacient podstoupí prostatektomii. Docetaxel u pacientů, kde nebylo dosaženo úspěchu (tento program trval jen 6 měsíců).

**Itálie:** Při zavádění inhibitorů acetylcholinesterázy k léčbě Alzheimerovy nemoci firma dodávala lék zdarma pro první čtyři měsíce léčby každého pacienta, další léčbu hradil stát za podmínek, že bylo dosaženo úspěchu.

Ani v tak vyspělých státech, jako je Velká Británie, nemusí být každý projekt risk-sharing úspěšný. V roce 2002 byl sestaven projekt pro léčbu pacientů s roztroušenou sklerózou interferonem-β (4,5). Úhrada byla v první fázi prováděna podle cen stanovených klasickým způsobem a účinek byl sledován s použitím skóre EDSS (Extended Disability Status Scale). Mezi NHS a výrobcem bylo dohodnuto, že v případě nižších účinků interferonu (než předpokládal farmakoekonomický model) sníží výrobce cenu tak, aby náklady na zisk jednoho QALY představovaly 36 000 liber. V roce 2009 byly publikovány výsledky první části studie (6–7), kdy byl vyhodnocen stav pacientů po uplynutí dvou let. Z 5 560 pacientů byla data vyhodnotitelná pouze u 3 730. Bylo zjištěno, že výsledky léčby jsou v průměru ještě horší než u kontrolní skupiny a že jsou velmi citlivé vůči tomu, jak se se zjištěnými daty zachází. Analýza senzitivity přinesla značné rozpětí výsledků včetně varianty, že úspěchu bylo dosaženo podle plánu. Výrobce tedy ceny nesnížil a v současné době se čeká na výsledky po 4 letech léčby interferonem-β, což bylo veřejně kritizováno (8).

## Závěr

Je třeba zdůraznit, že dohody typu risk-sharing jsou výjimečnými metodami pro výjimečné situace (1). Kdy zvážit risk-sharing (2)?

- u vysoce inovativních léků;
- pokud předpokládaný příznivý účinek je možno prokázat pouze studií v reálné klinické praxi;
- jestliže cíle a rozsah studie uspořádané v rámci risk-sharing dohody jsou jasně dány a jsou založeny na solidních základech, které jsou podloženy důkazy;
- pokud výrobce předem souhlasí se zveřejněním i nepříznivých nálezů.

Kdy neprovádět risk-sharing?

- existují-li levnější standardní metody léčby;
- pokud by pojišťovna měla ve skutečnosti financovat vývoj léku;