

SOUHRN

Farmakoekonomika rozhodovacího procesu

Úvod

Dnešní trendy ukazují, že náklady zdravotní péče ve většině zemí Evropy narůstají. Nové léky jsou drahé, a proto narůstají výdaje na léky ve společnosti a zároveň celkové náklady ve zdravotnictví. Ekonomie zdravotnictví hraje důležitou roli ve snaze činiteli odpovědných za zdravotní politiku o zvýšení efektivity v organizaci zdravotní péče, financování a přidělování zdrojů, v době, kdy jsou rozpočty limitovány. Farmakoekonomické analýzy poslouží k určení významu výběru, registrace a úhrad léčiv. Farmakoekonomická věda prezentuje analytické metody, které odpoví na tyto otázky v ekonomických termínech. Farmakoekonomie jako termín se nachází v literatuře od roku 1986, a je definován jako „popis výdajů lékové terapie pro systém zdravotní péče a společnost“¹. Farmakoekonomický výzkum zahrnuje hodnocení farmaceutických produktů a služeb, měření jejich nákladů ve formě vydaných zdrojů a výsledků na klinické, ekonomické a sociální úrovni.

Cíl práce

Teoretická část

Prvním cílem této práce je prozkoumat farmakoekonomiku jako vědu a její využití pomocí metod a modelů.

Druhým cílem je zaměřeni se na holandské farmakoekonomické guidelines od 1999 v porovnání s Austrálií a Kanadou a aktualizace guidelines od roku 2006.

Praktická část

Třetím a hlavním cílem této práce je analýza specifického příkladu a jeho farmakoekonomické hodnocení. Je zde uvedena primární prevence venózní trombózy po chirurgické totální endoproteze kyčle v Evropě, z hlediska klinického a ekonomického. Posledním cílem této práce je hodnocení využití metodologických národních guidelines od roku 1999 a jejich dodržování v publikované literatuře v Nizozemsku.

Teoretická část

Farmakoekonomika a Outcomes Research

Farmakoekonomie je soubor metod používaných k hodnocení ne pouze farmakoterapie, ve které je ohnisko zájmu, ale také k hodnocení chirurgických postupů, zdravotnických prostředků nebo klinických služeb. Je důležité rozlišovat mezi Outcomes Research a farmakoekonomií. Outcomes Research je proces, který hodnotí různé terapie nebo lékové režimy v pořadí tak, aby měřili šifri, ve které by mohli být dosaženy cíl terapie nebo žádaný výsledek. Výsledky jsou ekonomické, klinické a humanistické.

Tato část práce zahrnuje deskriptivní farmakoekonomii a dále typy farmakoekonomických studií: prospektivní, retrospektivní a modelová, a analýzy používané ve farmakoekonomickém výzkumu jako CMA, CBA, CEA a CUA.

Je rovněž důležité identifikovat různé typy nákladů, které jsou definovány jako přímé a nepřímé, zdravotnické a nezdravotnické, fixní a variabilní, s CER implementací kde nákladové prvky mohou mít pozoruhodný efekt na výsledek CER.

Diskontování je regulérní postup vyskytující se ve všech ekonomických analýzách. Důvod pro přepočítání budoucích dolarů na dnešní dolary je založen na předpokladu, že dolar v budoucnosti bude mít menší hodnotu než dnešní. Logicky z toho vyplývá, že náklady na zboží a služby budou stoupat v budoucnu v souvislosti s inflací. Například pro Nizozemí jsou poměry diskontování odhadovány na 4% pro finanční prostředky a 1,5% pro zdravotní v holandském kontextu a implementovány od roku 2006.

Farmakoekonomie je v rozhodovacím procesu používaná vládou v hodnocení zdravotnických intervencí a je regulérní praxí v mnoha Evropských zemích.

CEA a CUA jsou nástroje v prioritním nastavení ve zdravotní péči, a jsou implementovány v úhradovém procesu nebo v doporučeních pro klinické guidelines. Například v Nizozemí je práh pro efektivnost nákladů 20 000 € na 1 LYG a v USA až do 100 000 \$ na 1 LYG nebo 1 QALY.

Správné měření nákladové efektivity je ICER léčby v poměru k méně drahým možnostem. Důvodem toho je, že pro dané podmínky většinou existuje více než jedna možná léčba. CEP s jeho 4 kvadranty je používán k vysvětlení ICER.

Použití různých statistických modelů v interpretaci CEA je rozhodující pro validní hodnocení. Je přímý k výpočtům konfidenčních intervalů pro každý z nákladových a efektivních rozdílů, ΔC a ΔE , s použitím standardních metod, a tyto intervaly mohou být založeny na CEP. Odhady nejistoty k bodu odhadů (průměr) od efektivních a nákladových distribucí poskytují nejlepší odhad léčby a nákladových efektivit a měl by být použit v primární analýze. Bylo navrženo mnoho řešení problému odhadu konfidenčních limitů pro ICER. Nicméně na základě všeobecného konsensu se využívají především dva hlavní přístupy: parametrová metoda představená Feillem před půl stoletím a neparametrický přístup bootstrapping, oba byly popsány v souvislosti s CEA. Lepší řešení je ΔC , protože představuje mnohem více informací nejistoty než CI prvních dvou metod.

Epidemiologie je doplňková k ekonomii; zahrnuje rubriky v rozsahu od zdravotnických služeb do farmakoepidemiologie, Outcomes Research a klinickou epidemiologii. Epidemiologie popisuje výskyt nemoci a expozice v populacích a ukazuje závěry s ohledem na vztah mezi expozicemi a nemocemi.

Ideální klinická studie je randomizovaná a dvojitě zaslepená. Randomizované klinické studie (RCT) porovnávají efektivitu jedné nebo více intervencí s kontrolní. Validita studie je důležitým krokem v hodnocení RCT, determinuje, zda jsou výsledky studie (např. efekt) opravdu důsledkem působení léku ve studii (např. přičina), nebo důsledkem některé jiné příčiny či faktorů přítomných u účastníků, kteří obdrželi léčbu. Všechna hodnocení jsou směřována k tomu, aby měla výzkum podle EMB guidelines. Meta – analýza je extrakce dat z každé individuální studie. Kalkulace výsledku pro danou studii („bod odhadu“) a také odhad náhodny variány očekávané na základě předchozí studie („konfidenční interval“), nám umožňuje rozhodnout, zdali je vhodné vypočítat společný výsledný průměr na základě studie, a pokud ano, vypočítáme a prezentujeme tento výsledek. Výsledky meta – analýz jsou často prezentovány ve forest plotu.

Analýzy citlivosti poskytují hodnotitelům s přístupem k testování informací, jak přesvědčivé jsou výsledky review, vzhledem ke klíčovým rozhodnutím a předpokladům, které byly zjištěny v průběhu vedení review s frequentist versus Bayesian přístupem.

Modelování farmakoekonomického výzkumu je v dnešní době velmi významné. Existují dva modely: Markovův model a MCMC. Softwarové programy jsou k dispozici na webových stránkách a jsou zdarma ke stažení jako BUGS projekt, což je flexibilní software týkající se Bayesian analýzy komplexních statických modelů a používá MCMC metody. Rozhodovací

stromy v DATA jsou jednoduchá cesta ke strukturálním problémům v rozhodovacím procesu s nejistou. Pevnější rozhodovací analýzy z potenciálně obtížného použití na lehce aplikovatelnou a vysoce vizuálně vlnmanou strukturu rozhodovacího procesu, analyzováním problému přímo a komunikací struktury problému a základny pro dosažené rozhodnutí.

V Nizozemi v roce 1999 byly představeny guidelines pro farmakoekonomický výzkum. Od ledna 2005 ministerstvo zdravotnictví v Nizozemi implementuje používání farmakoekonomie jako doplňujícího aspektu v hodnocení pro lékové úhrady. Tato politika byla již v praxi po mnoho let v jiných zemích jako je VB, Austrálie a Kanada.

Z počátku bylo 19 doporučení, z nichž některá byla metodologické povahy (# 2, 6, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 17) a některá pouze procedurální. Současně jsou metodologické a procedurální rozdělené v různých brožurách. Nové guidelines byly hodnoceny 1. dubna 2006 a je jich pouze 11.

Praktická část

Tromboprofylaxe v chirurgii totální endoprotézy kyčle v Evropě: acenokumarol, fondaparinux, dabigatran a rivaroxban.

Tento článek hodnotí klinické a farmakoekonomické studie, které byly vedeny na území Evropy pro pacienty požadující volitelnou chirurgickou totální endoprotézu kyčle (THR).

Dodatečně byl nabídnut pohled na možnost budoucího klinického využití nových léčiv v ortopedické chirurgii, jako dabigatran a BAY 59-7939 (rivaroxban). LMWH jsou standardní terapií pro pacienty požadujících tromboprofylaxi, a proto jsme porovnali tyto s dalšími léčivy: antagonisty vitamínu K, fondaparinuxem a příjmymi orálními inhibitory (thrombinu nebo inhibitory faktoru Xa). Většina dokladů o cost-effectiveness a efficacy je k dispozici pro LMWHs a fondaparinux. Největší omezení v jejich klinickém využití je nutnost jejich parenterálního podání. Pouze fondaparinux podstoupil extensivní farmakoekonomické hodnocení. Přímé inhibitory thrombinu a faktoru Xa jsou snad léky budoucnosti. Nicméně je nutno mít na paměti, že jsou stále ve Fázi III klinického zkoumání, a proto jejich profil bezpečnosti a účinnosti není kompletní. Proto také farmakoekonomické aspekty zůstávají nejjasné.

V Evropě do roku 2020 se očekává nárůst požadavků na THR od 25 – 50% v porovnání se současnou incidencí, a to především následkem stárnutí populace.

Metodika: V této review, jsme provedli průzkum Pub Med databáze (v anglickém jazyce) pro klinické studie s použitím následujících léčiv po chirurgické náhradě kyčle: acenokumarol, fondaparinux a přímé orální inhibitory. S ohledem na evropské hledisko naší analýzy, tyto pokusy musí být také relevantní pro specifické evropské klinické praxe, jednorůvě s ohledem na načasování LMWH a fondaparinuxu (z toho vychází předpoklad, že studie European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study (EPHESUS) měla být zahrnuta, kdesho severoamerický PENTATHLON 2000 zahrnut nebyl. Dodatečně byly v literatuře vyhledány kombinace všech předešlých léčiv s některým z následujících klíčových slov: farmakoekonomie, ekonomie, ekonomické studie, endoprotéza kyčle a náklady. Dodatečně reference z bibliografii vybraných článků byly též brány v úvahu. LMWH byly primárně považovány jako porovnávací lék protože jsou standardní léčbou pro prevenci DVT.

Výsledky: Studie ukázaly, že v průběhu prvních 10 dnů, nízkomolekulární hepariny podány předoperačně nebo fondaparinux zahájený pooperačně jsou preferovány před antagonisty vitamínu K. Klinické výsledky zahrnuté v nové holandské CBO evidence-based guidelines ukázaly že LMWHs, VKA a fondaparinux jsou stejně účinné v prodlouženém období. Farmakoekonomické studie ukazují, že fondaparinux pouze vykazuje úsporu nákladů v dlouhodobém časovém intervalu (například v období přes 5 let). Fondaparinux se zdá mnohem účinnější než LMWH 40 mg, jednou denně podávaný předoperačně, ale ukazuje se méně účinný než LMWH 30 mg dvakrát denně podávaný pooperačně.

Odborný posudek a budoucí doporučení: Přímé orální inhibitory jsou pravděpodobně léky budoucnosti a třebaže ximelagatran byl stažený z trhu v důsledku bezpečnosti (zvýšení jaterních enzymů), příští generace orálních léčiv (stále ve Fázi III) vypadají silně. Jedna z nejzajímavějších nových sloučenin je dabigatran, u něhož byla prokázána účinnost; zvýšení jaterních enzymů nebylo pozorováno ve stejné výši jako u ximelagatranu, a proto je zde silná možnost, že bude používán rutinně v klinické praxi k prevenci DVT následujících ortopedické chirurgické zákroky.

Klíčové otázky: Požadavek na totální endoprotézu kyčle (THR) stoupá následkem zvyšujícího se počtu starší populace v Evropě a zůstává nákladná intervence pro rozpočet

zdravotní péče; Nizkomolekulární hepariny (LMWHs) podané předoperačně nebo fondaparinux se zahájením podávání pooperačně jsou klinicky preferovány v porovnání s antagonisty vitamínu K (VKAs) pokud byly používány v průběhu prvních 10 dnů po operaci. Současné klinické guidelines v THR tromboprofylaxi uvádějí, že LMWHs, VKAs a fondaparinux jsou stejně účinné při použití v prodloužených obdobích (10 – 42 dnů); Fondaparinux pouze vykazuje úsporu nákladů v porovnání s LMWH v používání v delším časovém intervalu (> 5 roků); Ostatně podávané přímé inhibitory trombínu a faktoru Xa jsou slibné léky budoucnosti.

In: Future Drugs section on Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes research. February 2007, Vol. 7, No. 1, Pages 49-58.

Aplikace národních guidelines do farmakoeconomického výzkumu v Nizozemí

CN: Tato studie zkoumá aplikaci holandských národních guidelines do farmakoeconomických studií v Nizozemí.

Metodika: V roce 1999, holandský výbor pojištění zdravotní péče (Dutch Health Care Insurance Board) uvedlo holandské guidelines pro farmakoeconomický výzkum. Review pokrývá všechny holandské farmakoeconomické studie, které byly publikovány v anglickém jazyce v průběhu 2003 – 2004. Byly použity databáze MEDLINE a EMBASE. Průzkum používal termíny „cost (+) effectiveness“, „pharmaco (-) economic(s)“ a „(the) Netherlands“. Formální zahrnující kritéria pro tuto review byly studie které měly být: farmakoeconomická hodnocení; cost-effectiveness nebo cost-utility analýzy; přičemž fulltexty měly být dostupné. Devět metodologických guidelines bylo vybráno pro výzkum s ohledem na jejich aplikaci do farmakoeconomických studií. Každá farmakoeconomická studie byla zhodnocena minimálně dvěma posuzovateli, aby byla zachována objektivita a správnost výsledků.

Výsledky: Z 56 studií bylo vybráno pouze těch 13 studií, které uspokojovaly zahrnující kritéria. Vhodná časová perioda pro analýzu byla aplikována ve všech studiích (100%), a také jako inkrementální analýza. Studie citlivosti byla přítomná v 11 studiích (85%). V 10 z 13 studií (77%) následující tři kritéria byla vzata v úvahu: společenský pohled, diskontování (nákladů, benefitů a zdravotních zisků), a efficacy versus effectiveness rozlišení. LYGS nebo QALYs jakožto ukazatele effectivity byly použity v 7 (54%) a referenční ceny v 9 studiích (69%). Adekvátní podskupinové analýzy byly uvedeny v pouze 5 studiích (38%).

Závěry: V této review bylo zjištěno, že aplikace některých holandských guidelines z farmakoeconomického výzkumu do farmakoeconomických studií bylo příznivé. Hlavní změny jsou potřebné v oblastech vhodných poskupinových analýz a užití preferenceovaných výsledků roky života získané (LYGS) nebo roky života o standardní kvalitě (QALYs).

Clíčov slova: guidelines, application of guidelines, pharmacoeconomics, The Netherlands.

In: Farmakoeconomika a liekov politika, ročník 3, 2007, číslo 1.

(Pharmacoeconomics and Drug Policy, year 3, 2007, No. 1, Pages 33-40).

Závěr

Clíem této doktorské práce byl výzkum farmakoeconomie a jejího použití v rozhodovacím procesu. Náměty, které m oslovily, byly typy farmakoeconomických studií a technik, typy nákladů a diskontování. Bylo poukázáno na rozhodovací proces s poukázáním na dležitost statistických modelů. Farmakoepidemiologie je fundamentální princip pro farmakoeconomický výzkum, který zde byl také prezentován. Bylo zde také zahrnuto dokončení softwarových programů a modelování příkladů pomocí DATA, BUGS a MCMC.

Hlavním cílem doktorské práce bylo ukázat používání specifických klinických příkladů, použití farmakoeconomie v rozhodovacím procesu, jak je popsáno v praktické části práce. Příklad THR byl vybrán v důsledku zvyšující se její potřeby v budoucnosti a také v důsledku zvyšování dodatečných nákladů pro společnost sekundárn vzniklé v důsledku stární populace v Evropě. Z představených klinických a ekonomických dat je nemozné vytvořit evidence-based rozhodnutí na nejlepší dosažitelnou cost-effective strategii v THR profylaxi; všechny uvedené možnosti jsou spekulativní. V poslední části byl výzkum farmakoeconomických guidelines zaměřen na holandské guidelines od roku 1999, ale v této práci jsou také uvedeny nové guidelines.