

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Jitky Pokladníkové

Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology Aspects of Allergy Rhinitis Treatment and Prevention

Mgr. Jitka Pokladníková

Předložená disertační práce je napsána ve velice slušné angličtině a pouze závěr shrnuje základní fakta v českém jazyce.

Vlastní práce ve svém úvodu shrnuje současné poznatky a problematiku alergické rinitidy jako klinické jednotky a současně se zaměřuje na optimalizaci terapie včetně hodnocení efektivity. Zcela zákonitě se zaměřuje se v další práci na problematiku podávání intranasálních kortikoidů a jejich nežádoucích účinků..

Vlastní studie a experimentální část je předkládána formou in extenso publikovaných prací také v angličtině.

První část je věnována farmakoekonomické analýze srovnání různých způsobů léčby alergické rinitidy pomocí různých forem alergenů.

Další části jsou věnovány analýze bezpečnosti intranasálních kortikoidů založené na podrobné analýze hlášení nežádoucích účinků do mezinárodní databáze WHO z hlediska výskytu

- neuropsychických reakcí
- výskytu migrenosních bolestí hlavy
- možnosti vzniku gynekomastie.

Úvod je velice dobře zpracován, není nadbytečně podrobný a velice přehlednou formou uvádí do problematiky onemocnění a tvoří velmi kvalifikovaný základ pro vlastní odbornou práci. Protože další kapitola je zaměřena farmakoekonomicky, je i v úvodu věnována dostatečná pozornost účinnosti léčby a také nákladové problematice. Více než 100 referencí považuji za více než dostatečné pro dokumentování tvrzení uvedených v úvodu. Výběr literatury je zaměřen na recentní přehledné práce, ale zahrnuje i základní klinické studie, které pro dokumentování optimální terapie v současné době jsou nezbytné.

První část vlastní odborné práce Economic evaluation of sublingual vs subcutaneous allergen immunotherapy

je věnována farmakoekonomickému srovnání léčby subkutánní a sublingvální. Práce již byla publikována v *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* v roce 2008. Pokládám tuto část za nejhodnotnější z celé disertace a ve své podstatě je i ojedinělá v našem písemnictví.

Práce je postavena na relativně malé klinické studii u 64 pacientů, rozdělených do 3 skupin, sledovaných po dobu 3 let. Tento počet pacientů je podle mého názoru hraniční a jenom skutečnost, že pacienti byli sledováni na jednom pracovišti, kde vyhodnocování stavu a informace pro pacienty byly jednotné, mohli na konci vést k významným výsledkům.

V práci je uvedeno, že se jednalo o randomizovanou studii, ale nenašel jsem, jaká byla použita metoda pro randomizaci. Použití patientských subjektivních dotazníků zaměřených na kvalitu života (RQLQ) považuji za adekvátní a při jednotném instruování pacientů mohou být dosaženy objektivní výsledky. Postup při stanovování nákladů je velmi dobře popsán, odborně dobře zvládnutý. Jako zdroje dat je uváděno ekonomické oddělení Fakultní nemocnice a její centrální databáze medikace. Věrohodnost získaných dat nebyla diskutována

a protože mám zkušenosti se sběrem dat z jiných fakultních nemocnic, velice bych prosil o podrobnější zhodnocení kvality a úplnosti získávaných dat a navíc, zda byla věrohodnost dat ověřena na příklad v jiné studii, nebo kontrolou z jiného zdroje dat. Velice jsem přivítal, že se autorka pokusila i vyhodnotit nepřímé náklady a dokonce i nepřímé nezdravotnické náklady. Tato hlediska jsou v naší literatuře obvykle opomíjena a proto bych tuto část velmi vysoko hodnotil. Zpracování výsledků je velice přehledné, úplné a odpovídá kvalitou mezinárodním farmakoekonomickým studiím. Velice oceňuji také přístup hodnocení, kdy autorka vyhodnocuje výsledky z různých pohledů. Ani tento přístup není u nás obvyklý. Nejčastěji se setkávám pouze s hodnocením ze strany „plátců“ a prakticky chybí pohled ze strany „pacientů“.

Studie bude zatížena stejnou chybou jako všechny podobné studie u nás, protože nejsou známy objektivní zdroje zdravotnických nákladů. Kalkulované a publikované zdravotnické náklady obvykle vycházejí z nákladů kalkulovaných zdravotními pojišťovnami. Tento stav nemůže být výtkou autorce, ale spíše povzdechem na obtížnosti získávání objektivních dat v našich podmínkách.

Získané výsledky jsou velice kriticky hodnocené a diskuse odpovídá získaným údajům. Celkově hodnotím publikaci jako vysoce kvalitní, které metodicky i výsledkově je ojedinělá v našem písemnictví. Závěr potvrzuje, že z farmakoekonomického hlediska je podávání sublinguální je výhodnější ve srovnání s e subkutánním podáváním a to jak z pohledu plátce, tak i společnosti a co považují za nejdůležitější, i z pohledu pacienta. Věřím, že výsledky studie budou v krátké době využity i pro posuzování výše a podmínek úhrad těchto přípravků. Další části se soustřeďují na možnost získání signálních údajů z databáze NUL WHO, kde měla možnost autorka pracovat.

Publikace, soustřeďující se na neuropsychické reakce po podání intranasálních kortikoidů, je velice dobře zpracována a interpretována.

Československo bylo jedno ze zakládajících zemí databáze NUL WHO a v určitých letech bylo i významným přispěvatelem hlášených NUL do této databáze. Zajímalo by mne, jaká je v současné době spolupráce České republiky s tímto centrem a nakolik se i podílíme na hlášení NUL do tohoto centra.

Zjištěná data jsou velice zajímavá a dávají určité signály o závažnosti a frekvenci NUL pro intranasální kortikoidy. Pokud by však mělo dojít k definitivní kvantifikaci výskytu NUL, bylo by nutno doplnit signální sledování výskytu ještě frekvenční analýzou, která by předpokládala srovnání spotřebních dat u jednotlivých substancí s výskytem NUL. Teprve pak by bylo možnost definitivně vyjádřit k plošné nebezpečnosti přípravků ve vztahu k jejich podávání.

Je zajímavé, že většina NUL se objevila relativně brzo po zahájení terapie. Překvapivé jsou akné reakce u dětí, kdy hlášení i agresivity je pro mne neočekávané. I když se nedá odhadnout pravá frekvence výskytu, i ojedinělý výskyt reakcí po velice nízkých dávkách kortikoidů by měl změnit na náš názor o bezpečnosti lokální terapie, kam intranasální terapie je stále zahrnována. Výsledky jsou hodnoceny střizlivě a kriticky a i autorka si uvědomuje signální charakter těchto cenných zjištění. Velice cenné jsou údaje o odeznění NUL po vysazení léčiva a naopak o znovuobjevení po novém zahájení terapie. Všechny tyto údaje svědčí, že se jedná o reálné nebezpečí výskytu těchto velice závažných NUL v běžné praxi.

Sledování výskytu migrény a gynekomastie mají orientační charakter. U migrenosních příznaků je velice nutné odlišit příznaky vyvolané podáváním přípravků, nebo zda se jedná o průvodní jev základního onemocnění, protože v charakteristice alergické rinitidy jsou označovány bolesti hlavy za frekvenční symptom onemocnění.

Frekvence výskytu gynekomastie spíše ve mně vyvolává dojem negativního výsledku, protože vzhledem k širokému používání lokálních kortikoidů jde o nesmírně nízký počet. Jsem tak spíše utvrzen v předpokladu, že musí docházet k výjimečné koincidenci s dalšími faktory, aby

se gynekomastie objevila a že ji zatím není možno dávat do souvislosti s podáváním intranasálních kortikoidů.

K celkové práci nemám výhrady. Snad pouze po formální stránce by stálo za to i přiložené publikace průběžně stránkovat a dále dát si pozor na označování citací, kdy se jedná o referenci k citacím uvedeným v publikované práci nebo v předložené kapitole, nebo k citacím na konci úvodu (např. str. 18 cit 10)

Chtěl bych poprosit autorku o komentář k následujícím otázkám

- v klinické studii o účinku různých typů alergenů je sice uvedeno, že se jednalo o randomizovanou studii, ale nenašel jsem, jaká metoda randomizace byla použita
- protože mám zkušenosti se sběrem dat z jiných fakultních nemocnic, velice bych prosil o podrobnější zhodnocení kvality a úplnosti získávaných dat a navíc, zda byla věrohodnost dat ověřena v jiné studii, nebo kontrolou z jiného zdroje dat
- RQLQ vycházel z vylisovaného dotazníku vyvinutého v USA. Byly provedena vlastní úprava na naše podmínky, nebo byl dotazník již na jiných pracovištích používán
- Nakolik se autorka domnívá, že použité zdravotnické náklady odpovídají opravdu realitě a nevycházejí z úhrad zdravotních pojišťoven
- Zajímalo by mne jaká je v současné době spolupráce České republiky s centrem WHO a nakolik se i podílíme na hlášení NUL do tohoto centra

Závěr

Předložená práce má velice přesné zaměření a přináší řadu originálních zjištění. Převážná část originální práce již byla publikována v respektovaných časopisech. Po stránce metodické je na vysoké úrovni a zejména první část přesahuje úroveň obvyklou v našem písemnictví.

Doporučoval bych výsledky přednést i na půdě farmakoekonomických konferencí, aby se dostaly do povědomí této části odborné veřejnosti.

Závěry odpovídají zjištěným skutečnostem, jsou střízlivě a kriticky hodnoceny.

Celkově hodnotím předloženou disertační práci jako výrazně nadprůměrnou, která splňuje všechny předpoklady kladené na tento typ disertační práce. Je možno jenom pogratulovat autorce k velice dobré angličtině, ve které je disertace předkládána.

Doporučuji práci přijmout bez výhrad a nemám k ní žádné zásadní připomínky

Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.

V Praze dne 2.3.2009