

Oponentský posudek

disertační práce PharmDr. Aleny Petříkové „Farmakoekonomický pohled na léčbu revmatických onemocnění“

Disertační práce PharmDr. Aleny Petříkové "Farmakoekonomický pohled na léčbu revmatických onemocnění" předložená k posouzení oponentovi má úctyhodný rozsah 132 stran, 2 strany publikací, ve kterých vystupuje paní doktorka jako první autorka nebo spoluautorka a posterových sdělení autorky a 11 stran citované literatury. Rozsah práce vzhledem k široce zvolenému tématu a jeho celospolečenské závažnosti považuje oponent za přiměřený.

Vlastní disertační práce obsahuje dvě části - teoretickou část a praktickou část, přičemž se obě části člení do řady podkapitol, jejichž členění je logické a věcně správně postavené.

K teoretické části oponent uvádí, že by bylo vhodné uvést informaci, že biologické léky mají stanoveny podmínky úhrady, které se liší od doporučení EULAR nebo ČRS. Tuto problematiku by bylo dobré krátce diskutovat. Absence informace o podmínkách úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění by mohla vést k případným nedorozuměním, neboť např. použitá formulace "*Indikační doporučení biologické terapie je selhání předcházející léčby alespoň jedním syntetickým DMARD (MTX, leflunomid či sulfasalazin).*" by mohlo směřovat myšlenky čtenáře v tom smyslu, že se jedná o podmínky úhrady. Autorka dále uvádí doporučení odborné společnosti: "*Dle doporučení ČRS jsou biologické LP první linie kombinovány se syntetickými DMARD (preferenčně MTX) při hranici DAS 28 více než 3,9.*", avšak, jak již bylo uvedeno výše, chybí informace o významně přísnějších podmínkách úhrady, které, mimo jiné, uvádějí: "*Léčba pacientů s revmatoidní artritidou s velmi vysokou aktivitou choroby (DAS28 skóre $\geq 5,1$), kteří nedostatečně reagují na léčbu methotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem (při podávání těchto DMARD po dobu nejméně 6 měsíců).*". Podmínky úhrady a jejich změny jsou přitom jedním z hlavních důvodů opakovaných farmakoekonomických analýz předkládaných ve skupině léčiv jako jsou biologická léčiva.

Z hlediska terminologie se autorka rozhodla pro název cyklosporin, oponent se domnívá, že autorka směšuje pojmy cyklosporin a cyklosporin A, přičemž se jedná o synonyma a správný INN ("počeštělý") název je ciklosporin (z ciclosporinum).

Autorka se rozhodla věnovat v praktické části třem hlavním tématickým oblastem, které spolu poměrně velmi úzce souvisí. Autorka se podrobně věnuje ankylozující spondylitidě, psoriatické artritidě a psoriáze a revmatoidní artritidě.

Z hlediska terminologie se autorka rozhodla pro pojem ankylózní spondylitida (v názvu kapitoly), podle velkého lékařského slovníku je preferován termín ankylozující

spondylitida, což je termín, který autorka dále v textu používá. Tentýž pojem je pak uveden v doporučených postupech odborné společnosti.

Podrobněji k části **ankylozující spondylitida**:

V části věnované incidenci onemocnění autorka cituje práci tuzemských autorů (citace č. 48), která by podle kontextu měla doložit nižší zjištěnou incidenci v ČR v porovnání s ostatním evropskými zeměmi. Tato práce se však ankylozující spondylitidou vůbec nezabývá, jak už ostatně vyplývá z názvu této práce.

Autorka se opírá o data získaná ve dvou celorepublikových průřezových studiích, přičemž tato data byla získávána prostřednictvím dotazníků za uplynulých 12 měsíců a dotazníky šířily tři pacientské organizace sdružující pacienty s revmatickými onemocněními. Studie jsou označeny Beda I (sběr dat v roce 2005, celkem 1 008 zahrnutých pacientů), Beda II (sběr dat v roce 2008, celkem 509 zahrnutých pacientů). Není zřejmé z jakého důvodu je podíl hospitalizovaných pacientů v roce 2008 více než dvojnásobný oproti roku 2005. Není též zřejmé odkud autorka čerpala údaje o ceně hospitalizace, v roce 2005 činila cena jednoho lůžkodne 691,- Kč a v roce 2008 to bylo již 1 000,- Kč. Je otázkou, zda by to mohlo být způsobeno jinou výší ceny bodu, avšak proti této hypotéze hovoří totožná cena za výkon lékaře (19022) při poskytování ambulantní péče.

Autorka uvádí, že délka hospitalizace (pro NÚ) činila 16 dnů a že tato hodnota byla zjištěna na základě průzkumu z revmatologických center v Praze, není však uvedena žádná další podrobnost. Obdobný údaj by při posuzování státní regulační autoritou nemohl obstát. Stejně tak by neobstál nepřesný propočet uvedený v tabulce 7 (náklady na hospitalizaci, Beda II), kde má správně být 604 200,- Kč a nikoliv 597 510,- Kč. Obdobně autorka uvádí, že návštěva u praktického lékaře v rámci ambulantní péče stojí pojišťovny 140 bodů a s touto hodnotou počítá při kalkulaci ceny zdravotní péče (147,- Kč). Ve skutečnosti je tento výkon hrazen v rámci kapitace, pojišťovna na jeho provedení žádné další finanční prostředky nevynakládá. Nehledě na skutečnost, že obě zjišťování pochází z různé doby a v příslušných obdobích platina, mimo jiné, odlišná hodnota bodu.

V případě zdravotnických prostředků chybí zdroj údajů o nákladech (cenách). Položka „vozík“ není dostatečně definována, náklad 10 000,- Kč znamená náklad na 1 vozík děleno 15 lety (jak je uvedeno na straně 67)? Takovou užitnou dobu vozík nemá, stejně tak ani většina dalších položek. Podle zákona č. 48/1997 Sb. v platném znění je z hlediska úhrady užitná hodnota mechanického vozíku propočtena na 5 let a v případě vozíku elektrického na 7 let (podrobněji viz příloha č. 2, oddíl C, položky č. 75-78 a 83-85. Výše úhrady mechanických vozíků se pohybuje dle provedení mezi 9 000 až 55 000,- Kč a výše úhrady pro elektrický vozík se pochybuje mezi 115 000 až 136 000,- Kč. Pro uváděnou cenu za rehabilitační pobyt (4 500,- Kč) chybí zdroj dat.

V části farmakoterapie terminologicky chondroitin sulfát není COX neselektivní NSA (i když má ATC **M01AX25**), stejně tak nejsou nimesulid a meloxicam COX selektivní NSA (strana 74, tabulka č. 19). Nadto do farmakoterapie nepochybně patří i

intraartikulární aplikace kortikoidů (jiných léčiv) a aplikace biologických léčiv. Velmi zajímavou informací je zjištění, že v roce 2005 nebyl gastroprotektivy léčen žádný z pacientů a v roce 2008 pouze 8,7 % pacientů, přičemž téměř všichni pacienti užívali NSA. V diskusi ke grafu č. 15 na straně 80 by bylo vhodné zmínit, že v první polovině roku 2005 ještě nebyl adalimumab hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Výpočet dávek uvedený na straně 84 pro infliximab obsahuje nadhodnocení, neboť dávkování infliximabu pro první rok léčby zahrnuje aplikaci nasycovacích dávek. Je vysoce pravděpodobné, že alespoň část pacientů byla léčena již druhým nebo dalším rokem, kdy je frekvence dávek a tím i průměrná dávka nižší. Infliximab patří mezi biologické léky, které se vyznačují nákladovou efektivitou závislou na indikaci a tělesné hmotnosti pacienta, je škoda, že autorka v této souvislosti necituje publikaci "Účinnost anti-TNF- α léčiv v běžné klinické praxi a náklady na tato léčiva" (Prokeš M, Vnitř Lék 2009). V celkových nákladech, konkrétně v tabulce č. 32 chybí náklady na hospitalizaci, přičemž jen část z nich je patrně zahrnuta do položky "nežádoucí účinky", bylo by třeba lépe vysvětlit.

Diskuse k problematice mezinárodního porovnání nákladů spojených s terapií pacientů s ankylozující spondylitidou je věcná, přesná a metodologicky dobře postavená.

Podrobněji k části **psoriatická artritida a psoriáza**:

Data byla získána z dotazníkového šetření na 9 dermatovenerologických klinikách v ČR (4 v Praze, 2 v Ústí nad Labem a po 1 v Brně, Plzni a Olomouci), prostřednictvím elektronických Case report Form, které vyplňoval lékař po rozhovoru s pacientem v období leden 2009 až prosinec 2010. Pacienti dosud nebyli léčeni biologickým lékem a trpěli středně těžkou až těžkou psoriázou, bez artritidy nebo s artritidou. Náklady na hospitalizaci reálně vyčísleny a na rozdíl od ankylozující spondylitidy bez jediné připomínky.

Podobně jako u ankylozující spondylitidy byly započítány náklady na praktického lékaře, i když tyto výkony jsou hrazeny paušálně kapitací. Terminologická poznámka ke straně 101: oponent doporučuje termín "specialista" změnit na "jiný specialista", neboť výše zmíněný "dermatovenerolog" je též specialistou (takto ostatně autorka k problému přistoupila v případě grafu č. 16 na straně 104). Autorka rozdělila pacienty do tří skupin podle BSA (body surface area), a to na pacienty pod 10 % plochy postižené kůže, 10 až 30 % plochy postižené kůže a nad 30 % plochy postižené kůže. BSA je jedním z kritérií pro určení, zda jde o onemocnění lehké, středně těžké nebo těžké, přičemž do studie nebyli zařazeni s lehkým stupněm psoriázy. Proto bylo vhodné uvést, že údaje o skupině pacientů s 0 až 10 % postižení se týká pouze pacientů, u kterých lékaři (přes malou plochu postižení) pacienta zařadili do skupiny se středně závažnou psoriázou.

V případě kalkulací nákladů pro psoriatickou artritidu a psoriázu je oponent přesvědčen o věrohodnosti a průkaznosti uváděných dat a nemá žádných připomínek.

Podrobněji k části **revmatoidní artritida:**

Sběr dat probíhal formou dotazníkového šetření, které proběhlo na přelomu let 2012 a 2013 u pacientů Revmatologického ústavu v Praze. Do studie bylo zařazeno vždy prvních 50 pacientů z každé z pěti kategorií podle závažnosti postižení zjišťované dotazníkem HAQ. Čerpaná zdravotní péče byla u každého pacienta zjišťována zvlášť, za posledních 6 měsíců (respektive 12 měsíců pro medikaci a lázeňskou péči). Rozdělení pacientů do kategorií dle HAQ skóre (strana 118) přináší výsledky, které jsou velmi přesným obrazem situace v Revmatologickém ústavu, oponent je toho názoru, že vzhledem k charakteru pracoviště (špičkové pracoviště s vlastním rozsáhlým výzkumem, řadou grantů a mezinárodní spoluprací) neobráží rozdělení pacientů do skupin situací v celé ČR, na druhou stranu by mohlo být vhodným vodítkem pro popis budoucích nákladů v rámci celé ČR.

Tabulka č. 60 na straně 120 bez dalšího vysvětlení uvádí, že náklady na jeden den hospitalizace činí 4 292,- Kč a že náklady na jednu návštěvu u revmatologa činí 2 193,- Kč, u jiného specialisty pak 2 575 Kč, apod., což je v hrubém rozporu se zjištěními, které autor provedl u pacientů s ankylozující spondylitidou a s psoriázou. Zdroj dat není bohužel uveden. Údaje obsažené v tabulce č. 61 na straně 121 by tedy např. regulační autoritou mohly být poměrně snadno zpochybnitelné. V tabulce č. 65 na straně 125 jsou uvedeny průměrné náklady na pacienta na rok, s tím, že činí 228 623 Kč. Zřejmě se jedná o vážený průměr všech pacientů, u nichž bylo prováděno šetření. Aby bylo možno tento průměrný údaj reálně použít, např. pro zjištění průměrných nákladů u průměrného pacienta s revmatoidní artritidou v ČR, bylo by třeba pro vážený průměr použít frekvenci jednotlivých kategorií pacientů v ČR, což evidentně provedeno nebylo. V diskusi autorka práce tento problém nezmiňuje.

Shrnutí a závěr:

Po prostudování disertační práce PharmDr. Aleny Petříkové oponent uvádí, že předložená práce "Farmakoekonomický pohled na léčbu revmatických onemocnění" z roku 2014 velmi dobrým způsobem zpracovává problematiku tří vybraných onemocnění.

Rozhodnutí autorky zařadit do disertační práce tři oblasti, které jsou podrobně popisovány z hlediska farmakoekonomických postupů je velmi zajímavé a originální, neboť tento přístup umožňuje porovnání nákladů veřejných prostředků spojených s diagnostikou a terapií ankylozující spondylitidy, psoriatické artritidy a psoriázy a revmatoidní artritidy. Na druhou stranu nebyly tyto tři oblasti zpracovány se stejným důrazem zejména na doložení některých uváděných skutečností. Za nejlépe zpracovanou a též dokumentovanou považuje oponent část věnující se psoriatické artritidě a psoriáze.

Práce je sepsána velmi dobrou srozumitelnou češtinou a neobsahuje chyby ani překlepy. Z hlediska terminologie měla snad autorka být v několika málo případech přesnější.

Autorka si v předkládané disertační práci vytknula cíl zhodnotit dopad vybraných revmatických onemocnění na prostředky zdravotního a sociálního pojištění a zjistit míru závažnosti a nákladovosti jednotlivých položek a rozložení nákladů mezi specifickými podskupinami pacientů dle typu terapie či závažnosti onemocnění. Podle názoru oponenta se autorce tento cíl podařilo zcela naplnit. Autorka uvádí, že celkové náklady se pohybovaly od 94 492 Kč (Ps) do 228 623 Kč (RA) na jednoho pacienta na rok daného onemocnění, přičemž pro revmatoidní artritidu prokázala, že výše nákladů koreluje s tíží onemocnění.

V práci je, podle názoru oponenta, uvedeno několik nepřesností, jak z hlediska citací odborné literatury, tak z hlediska způsobu dokládání některých medicínsko-ekonomických parametrů. Tyto nepřesnosti však nemají vliv na celkově dobrou kvalitu práce a její vypovídající hodnotu.

Předloženou disertační práci hodnotí oponent jako velmi dobrou, proporciální a dobře doloženou odbornou literaturou a její přijetí doporučuje.

Otázky:

1. Jaké jsou hlavní důvody zjištěných rozdílných nákladů spojených s péčí o pacienty s ankylozující spondylitidou a revmatoidní artritidou?
2. Lze předpokládat pro jednotlivá biologická léčiva ze skupiny inhibitorů TNF alfa přenositelnost farmakoeconomických analýz v rámci ČR v rámci jedné diagnózy a napříč schválenými diagnózami?