

Analýza nákladové efektivity na základě analýzy přežívání na léčbě u jednotlivých terapií v indikaci revmatoidní artritidy

Ing. Tomáš Mlčoch; MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D. | VALUE OUTCOMES, Praha

Souhrn

Mlčoch T, Doležal T. Analýza nákladové efektivity na základě analýzy přežívání na léčbě u jednotlivých terapií v indikaci revmatoidní artritidy. *Farmakoterapie* 2015;11(6):835–838.

Tento článek zkoumá nákladovou efektivitu biologických přípravků (etanercept, adalimumab, infliximab) v terapii revmatoidní artritidy na základě perzistence (přežívání) na léčbě jednotlivými terapiemi. Pro tento účel byl vytvořen vlastní farmakoekonomický model v programu TreeAge Pro 2015 ve 20letém časovém horizontu. Model ukázal, že pacienti léčení etanerceptem zůstávají nejdéle na léčbě v 1. linii, z čehož plyne i vyšší kvalita života, a tedy i celkový zisk QALY. Etanercept přinese o 0,24 QALY více oproti adalimumabu a o 0,33 QALY více při srovnání s infliximabem při pouze mírně vyšších nákladech, které jsou však způsobeny vyšší perzistencí na léčbě. Výsledný poměr inkrementálních nákladů a přínosů – ICER (Kč/QALY) – je poté roven 860 000 Kč, respektive 874 000 Kč. Tento výsledek jasně ukazuje, že nejen účinnost *per se*, ale také dlouhodobá perzistence a vypadávání z léčby je důležitým aspektem moderní biologické léčby.

Klíčová slova

anti-TNF, revmatoidní artritida, analýza nákladové efektivity, Markovův model, QALY

Summary

Mlčoch T, Doležal T. Cost-effectiveness analysis based on persistence on different therapies of rheumatoid arthritis. *Farmakoterapie* 2015;11(6):835–838.

This paper examines cost-effectiveness of biological agents (etanercept, adalimumab, infliximab) in the therapy of rheumatoid arthritis based on persistence (survival) on these therapies. For this purpose we created own pharmacoeconomic model in TreeAge Pro 2015 in 20-year time horizon. The model showed that patients treated with

etanercept stay longer in the first line therapy from which springs higher quality of life and thus more QALY gained. Etanercept brings 0,24 QALY more compared to adalimumab and 0,33 QALY more compared to infliximab with only slightly higher costs which are due to higher persistence on the treatment. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER (CZK/QALY)) is equal to 860 and 874 thousand CZK, respectively. This result clearly shows that not only efficacy *per se* but also long-term persistence and drop-out from treatment is an important aspect of modern biological treatment.

Key words

anti-TNF, rheumatoid arthritis, cost-effectiveness analysis, Markov model, QALY

Úvod

V průběhu uplynulých 10 až 15 let znamenal příchod biologické cílené léčby v revmatologii zásadní změny v kvalitě léčby. Léky na bázi anti-TNF a s dalšími mechanismy účinku byly od zavedení do klinické praxe sledovány v rámci národních registrů. Tyto registry umožňují dlouhodobé sledování bezpečnosti léčby a v neposlední řadě také klinických parametrů, které není možné zachytit v randomizovaných klinických studiích. Mezi takové parametry patří například perzistence na léčbě/adherence k léčbě, změna biologické terapie za jinou (tzv. switch), úpravy dávky a dávkovacího schématu a relativní účinnost.

Registry anti-TNF léčby jsou dnes společně s údaji od zdravotních pojišťoven zdrojem dat pro farmakoekonomické analýzy, které potvrzují přínosy biologické léčby ve vztahu k nákladům. Jedná se o publikace z evropských zdrojů,^{1–3} stejně jako ze severoamerických databází.^{4–6} V minulosti byla publikována také data z českého registru ATTRA.^{7,8}

Observační longitudinální data jsou cenným zdrojem pro farmakoekonomické analýzy a umožňují kombinovat nákladová a účinnostní data. Podobnou šanci poskytuje registr ATTRA, v němž jsou sledováni pacienti s revmatoidní artritidou (RA), ankylozující spondylitidou (AS) a psoriatickou artritidou (PsA). Farmakoekonomické analýzy tak mohou dodatečně zhodnotit nákladovou efektivitu jednotlivých přípravků s ohledem na reálnou klinickou praxi, a nejen na základě klinických studií, které nejsou vždy jejím odrazem.

Cíle analýzy

Cílem této analýzy bylo na základě zveřejněných údajů z registru biologické léčby ATTRA vypočítat nákladovou efektivitu pro pacienty s revmatoidní artritidou. Klíčovým parametrem, který vstupuje do analýzy, je dlouhodobá perzistence na léčbě třemi základními léčivy ze skupiny anti-TNF – etanerceptem, infliximabem a adalimumabem.

Vycházíme z předpokladu, že pokud je pacient stabilně léčen jedním farmakem ze skupiny anti-TNF, má dostatečnou klinickou odpověď v souladu s doporučenými postupy odborných společností a také nemá projevy toxicity, které by vyžadovaly změnu léčby.

V našich analýzách jsme vycházeli z křivek perzistence na léčbě, které byly publikovány v rámci kongresu EULAR 2010.⁸ Jedná se o data pro infliximab, etanercept a adalimumab v délce sledování 96 měsíců (8 let). Po selhání 1. linie léčby nastupuje 2. linie, v rámci které odhadujeme perzistenci na základě registru CORRONA, a to pro všechny tři terapie stejně. Po selhání i 2. linie léčby předpokládáme v rámci této analýzy, že pacienti zůstávají bez biologické léčby a je jim nasazena pouze léčba podpůrná (BSC – best supportive care).

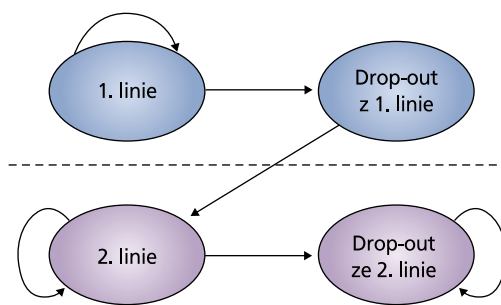
Metodika

Pro účely analýzy nákladové efektivity jednotlivých přípravků anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab) v indikaci revmatoidní artritidy byl vytvořen kohortový Markovův zdravotně-ekonomický model v programu TreeAge Pro 2015. Pacienti se v modelu pohybují mezi jednotlivými stavy, přičemž pravděpodobnosti jejich přechodů z 1. linie léčby na 2. linii léčby jsou dány daty z registru ATTRA. Pravděpodobnost přechodu ze 2. linie léčby na BSC je poté dána daty z registru CORRONA.⁹ Délka jednoho cyklu byla zvolena na 28 dní (1/13 roku). Toto období dává možnost dostatečně zachytit příslušné změny v klinickém obrazu pacientů s RA, a rovněž většina anti-TNF dávkování je v týdenních cyklech.

Délka časového horizontu byla v základním scénáři modelu stanovena na 20 let, v modelu 260 cyklů trvajících 28 dnů, což je dostatečně dlouhá doba vzhledem k chronické povaze onemocnění. Tento časový horizont, blížíící se celoživotnímu, je také obvykle vyžadován regulačními autoritami typu NICE, SMC, ale i SÚKL.

Pacienti jsou vždy na jednotlivé terapii, přičemž jsou jim počítány v průběhu celého časového horizontu náklady

obrázek 1 Schéma Markovova modelu



Pozn.: pacienti mohou zemřít v každém stavu modelu.

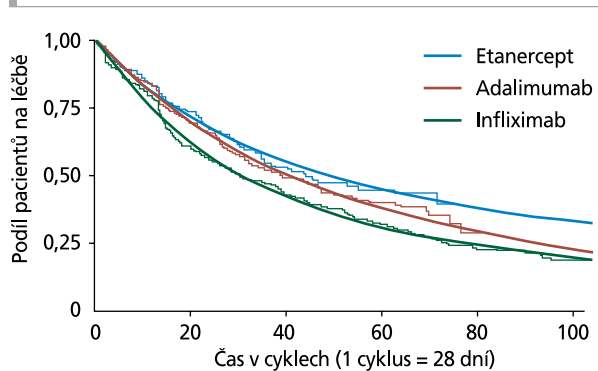
a přínosy (outcomes, v tomto případě QALY – Quality Adjusted Life Year).

Výchozím stavem modelu jsou pacienti léčení jednotlivým anti-TNF (etanercept, adalimumab, infliximab) (obrázek 1). Tito pacienti dostávají danou terapii, avšak může u nich nastat drop-out (vypadnutí z léčby) z důvodů nedostatečné účinnosti nebo nesnášenlivosti jednotlivých terapií. Pokud nastane drop-out, pacienti přecházejí do stavu drop-out z 1. linie, kde zůstávají po dobu 3 měsíců. Po této periodě přecházejí do stavu 2. linie léčby, v rámci níž jsou podávány rituximab, abatacept, tocilizumab, golimumab nebo certolizumab a popřípadě etanercept, adalimumab či infliximab, pokud nebyly podávány v 1. linii; pacienti zůstávají v tomto stavu do doby, než se u nich opět projeví neúčinnost léčby.

Pravděpodobnost přechodu pacientů z 1. linie léčby jednotlivými přípravky na 2. linii léčby je odvozena z registru ATTRA. Přechodové pravděpodobnosti byly odvozeny pomocí analýzy přežití (survival) z publikovaných Kaplanových-Meierových křivek. Kaplanovy-Meierovy křivky spolu s parametrizací ukazuje obrázek 2.

Náklady na spotřebovanou péči v modelu uvažujeme pouze ve formě nákladů na jednotlivé medikace v 1. linii (etanercept, adalimumab, infliximab), ve 2. linii (rituximab, abatacept, tocilizumab, golimumab, certolizumab) a zahrnujeme rovněž náklady na drop-out/switch jednotlivých

obrázek 2 Výsledky analýzy přežití na jednotlivých terapiích (ATTRA) (Podle 7,8)



tabulka 1 Náklady na jednotlivé terapie v modelu

Léčivo	Dávkování	Náklady na 1 balení	Náklady na 1 cyklus modelu
Etanercept	50 mg 1x týdně	21 485 Kč (200 mg)	21 485 Kč
Adalimumab	40 mg 1x za 14 dní	21 159 Kč (80 mg)	21 159 Kč
Infliximab (průměrná dávka z ATTRA)	5,99 mg denně (ODTD)	12 805 Kč (100 mg)	21 477 Kč

přípravků. Průměrnou hmotnost pro výpočet nákladů některých terapií předpokládáme na základě hloubkové revize referenční skupiny 70/2 SÚKL v hodnotě 75 kg. Náklady na medikace vycházejí z aktuálního seznamu cen a úhrad (SCAU) Státního ústavu pro kontrolu léčiv k 1. březnu 2015. Dávkování, náklady na jedno balení a náklady na jeden cyklus modelu shrnuje tabulka 1. Dávkování etanerceptu, adalimumabu, rituximabu, abataceptu, certolizumabu, golimumabu a tocilizumabu vychází z SPC jednotlivých přípravků.

Výsledky

V tabulkách 2 a 3 jsou prezentovány výsledky analýzy nákladové efektivity. Tabulka 2 ukazuje celkové náklady a jejich podskupiny u jednotlivých terapií. Průměrná doba na léčbě v 1. linii je nejvyšší u etanerceptu (85 měsíců) oproti adalimumabu a infliximabu (63 měsíců, resp. 57 měsíců).

Když se zohlední tato doba setrvání pacientů na jednotlivých terapiích, jsou průměrné náklady na měsíc léčby etanerceptem rovny 18 835 Kč, na měsíc léčby adalimumabem 19 478 Kč a na měsíc léčby infliximabem 19 424 Kč. Tyto výsledky potvrzují, že náklady jsou u etanerceptu nižší než u adalimumabu i infliximabu. Právě proto, že je pacientům podáván etanercept delší dobu, pak vycházejí celkové náklady na tuto terapii jako vyšší. Je to z důvodu největších nákladů na 1. linii léčby za nejvíce měsíců strávených na léčbě (85 měsíců léčby vs. 63 měsíců u adalimumabu, resp. 57 měsíců u infliximabu). Etanercept má dále nejnižší náklady na drop-out (vlivem nejnižšího podílu pacientů, kteří přerušili léčbu), a to jak drop-out z 1. linie léčby, tak i drop-out ze 2. linie léčby. To dále znamená i nejnižší náklady na 2. linii léčby, která je nákladnější než 1. linie. V součtu má etanercept pouze mírně vyšší náklady na léčbu

s ohledem na zvolený 20letý horizont, a to právě vzhledem k delšímu setrvávání na léčbě.

Adalimumab má nižší náklady na 1. linii léčby než etanercept v důsledku kratšího setrvání na léčbě (63 měsíců vs. 85 měsíců u etanerceptu), vyšší náklady na drop-out a vyšší náklady na 2. linii léčby. Infliximab má poté nejnižší celkové náklady v důsledku nejnižších nákladů na 1. linii léčby pro nejkratší dobu setrvání na 1. linii léčby (57 měsíců vs. 85 měsíců u etanerceptu) a nejvyšší náklady na drop-out a na 2. linii léčby.

Tabulka 3 shrnuje inkrementální náklady pro etanercept oproti adalimumabu a infliximabu. Průměrné náklady na měsíc terapie jsou o 643 Kč nižší u etanerceptu v porovnání s adalimumabem. Pacienti jsou rovněž v průměru o 22 měsíců déle na terapii etanerceptem oproti adalimumabu, a dokonce o 28 měsíců oproti infliximabu. Při porovnání etanerceptu a adalimumabu jsou celkové náklady ve 20letém horizontu vyšší o 207 661 Kč, přičemž náklady na léčbu 1. linie jsou vyšší o 393 000 Kč v důsledku delšího setrvání na léčbě etanerceptem, ale náklady na drop-out jsou o 2 000 Kč nižší, a náklady na 2. linii léčby jsou nižší o 137 000 Kč a náklady na drop-out ze 2. linie léčby o 46 000 Kč.

Při porovnání etanerceptu a infliximabu jsou celkové náklady ve 20letém horizontu vyšší o 288 829 Kč, přičemž náklady na 1. linii jsou vyšší o 494 000 Kč v důsledku delšího setrvání pacientů na léčbě (o 28 měsíců déle oproti infliximabu), ale náklady na drop-out jsou o 2 000 Kč nižší, a náklady na 2. linii léčby jsou nižší o 138 000 Kč a náklady na drop-out ze 2. linie o 63 000 Kč. Kratší setrvání pacientů ve stavu drop-out při terapii etanerceptem rovněž přináší o 0,24 QALY více při srovnání etanerceptu vs. adalimumabu a o 0,33 QALY více při srovnání etanerceptu vs. infliximabu. Výsledný ICER (náklady na získané QALY; Kč/QALY) poté činí 860 000 Kč při srovnání oproti adalimumabu

tabulka 2 Celkové náklady a podskupiny nákladů u jednotlivých terapií

	Etanercept	Adalimumab	Infliximab
QALY	10,13	9,89	9,80
Průměrná doba terapie v 1. linii	85 měsíců	63 měsíců	57 měsíců
Průměrné náklady na měsíc terapie v 1. linii	18 835 Kč	19 478 Kč	19 424 Kč
Čistý peněžní benefit (net monetary benefit)	9 506 847 Kč	9 422 908 Kč	9 394 726 Kč
Celkové náklady	2 801 103 Kč	2 593 442 Kč	2 512 274 Kč
Náklady v 1. linii	1 601 008 Kč/85 měsíců	1 207 672 Kč/63 měsíců	1 107 152 Kč/57 měsíců
Náklady na drop-out z 1. linie	13 020 Kč	15 280 Kč	15 540 Kč
Náklady ve 2. linii	875 544 Kč	1 012 962 Kč	1 014 534 Kč
Náklady na drop-out ze 2. linie	311 531 Kč	357 528 Kč	375 048 Kč

tabulka 3 Inkrementální náklady etanercept vs. jednotlivé terapie

	Etanercept vs. adalimumab	Etanercept vs. infliximab
QALY	+0,24	+0,33
ICER (CZK/QALY)	860 646	874 740
Průměrné náklady na měsíc terapie v 1. linii	-643	-589
Prodloužení doby léčby v 1. linii	+22 měsíců	+28 měsíců
Inkrementální čistý peněžní přínos (net monetary benefit)	+83 939 Kč	+112 121 Kč
Celkové náklady	+207 661 Kč	+288 829 Kč
Náklady v 1. linii	+393 336 Kč/+22 měsíců léčby	+493 856 Kč/+28 měsíců léčby
Náklady na drop-out z 1. linie	-2 260 Kč	-2 520 Kč
Náklady ve 2. linii	-137 418 Kč	-138 990 Kč
Náklady na drop-out ze 2. linie	-45 997 Kč	-63 517 Kč

a 874 000 Kč oproti infliximabu ve zvoleném 20letém horizontu.

Tyto výsledky jasně ukazují, že etanercept je nákladově efektivní terapií pod implicitně uplatňovanou hranicí ochoty platit za získané QALY ve výši trojnásobku hrubého domácího produktu (HDP) na hlavu, který je roven 1,215 milionu Kč. Průměrné náklady na měsíc terapie jsou nejnižší u etanerceptu. Z důvodu výrazně delšího setrvání na léčbě vycházejí celkové náklady mírně vyšší, současně však etanercept přináší výrazně vyšší kvalitu života pacientům, jimž je podávána tato terapie v 1. linii. To je ukázáno i ve výsledku inkrementálního čistého peněžního přínosu v tabulce 3 (NMB – net monetary benefit), který bere v potaz hranici ochoty platit a také náklady na danou terapii. NMB je nejvyšší právě u etanerceptu, který přináší čistý inkrementální benefit ve výši 83 939 Kč oproti adalimumabu a 112 121 Kč oproti infliximabu.

Diskuse

Výsledky z českého registru ATTRA potvrzují zahraniční analýzy, které ukazují, že etanercept je zástupcem anti-TNF terapie s nejnižší pravděpodobností přerušení terapie ve srovnání s adalimumabem, a zejména pak ve srovnání s infliximabem, u pacientů s revmatoidní artritidou. Přeru-

šení terapie může být způsobeno výskytem nežádoucích účinků nebo ztrátou účinnosti, například v důsledku tvorby neutralizačních protilátek.

Nedávno publikovaná systematická analýza 16 studií, které vycházejí z evropských registrů anti-TNF léčiv, ukázala, že v časovém horizontu 60 měsíců má nejnižší pravděpodobnost pokračování v léčbě za tento časový horizont infliximab (37 %), potom adalimumab (48 %) a nejvyšší pravděpodobnost dlouhodobé perzistence na léčbě etanercept (52 %).¹

Pokud je pacient nucen přerušit anti-TNF terapii z jakéhokoliv důvodu, existuje riziko znovuzplanutí onemocnění a snížení kvality života. Změna terapie a identifikace příčin selhání léčby vyžaduje také dodatečné náklady ze zdravotního pojištění.

V této práci jsme se pokusili zachytit komplexně veškeré tyto dopady v analýze nákladů na získané QALY. Výsledky jsou plně založeny na datech specifických pro české pacienty s revmatoidní artritidou. Lokalizovány jsou křivky perzistence na terapii z registru ATTRA, dávkování rovněž podle ATTRA, kvalita života, resp. utility, a také veškeré náklady na léčbu.

Výsledky analýzy ukazují, že etanercept má nejnižší průměrné náklady na měsíc terapie. Dosahuje nejvyšší míry perzistence a nejvyšší hodnoty QALY.

Literatura

- 1 Arora A, Mahajan A, Spurden D, et al. Long-term drug survival of TNF inhibitor therapy in RA patients: A systematic review of European national drug registries. *Int J Rheumatol* 2013; 2013:Article ID 764518.
- 2 Esposito M, Gisondi P, Cassano N. Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *Br J Dermatol* 2013;169:666–72.
- 3 Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab. *Arthritis Rheum* 2010;62:22–32.

- 4 Bonafede MM, Gandra SR, Watson C, et al. Cost per treated patient for etanercept, adalimumab, and infliximab across adult indications: a claims analysis. *Adv Ther* 2012;29:234–48
- 5 Schabert VF, Watson C, Gandra SR, et al. Annual costs of tumor necrosis factor inhibitors using real-world data in a commercially insured population in the United States. *J Med Econ* 2012;15:264–75.
- 6 Curtis JR, Schabert VF, Yeaw J, et al. Use of validated algorithm to estimate the annual cost of effective biologic treatment for rheumatoid arthritis. *J Med Econ* 2014;17:555–66.
- 7 Pavelka K, Jarosova K, Chroust K, et al. Efficacy of switching between TNF inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis in the Czech national registry of biologicals ATTRA. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):327, Abstract FRI0128.

- 8 Pavelka K, Forejtová Š, Štolfa J, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27: 958–63.
- 9 Greenbert JD, Reed G, Decktor D, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1134–42.