



Farmakoekonomika

Farmakoekonomika interferonů v terapii hepatitidy C

MUDr. Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Souhrn

Doležal T. *Farmakoekonomika interferonů v terapii hepatitidy C*. Remedica 2004;14:278–280.

Infekce virem hepatitidy C je vedle zdravotních rizik také ekonomickým problémem – dochází k významnému čerpání zdravotních nákladů, ale také nepřímých nákladů a ke zhoršení kvality života. Současným standardem farmakoterapie HCV je na základě důkladných klinických studií kombinace pegylovaného interferonu- α_2 a ribavirinu. Farmakoekonomické analýzy ze Španělska a Itálie ukazují, že nákladově nejvýhodnější volbou je v současnosti peginterferon- α_{2a} + ribavirin, který přináší nejvyšší přínos (QALY, LYG) při nejnižších nákladech.

Klíčová slova: hepatitida C – farmakoekonomika – interferony.

Summary

Doležal T. *Pharmacoeconomics of interferons in the therapy of hepatitis C*. Remedica 2004;14:278–280.

Infection with hepatitis C virus in addition to being a health risk poses an economic problem in terms of direct health care costs, indirect costs and poorer quality of life. Based on in-depth clinical studies, the standard pharmacotherapy in patients with HCV is combination of pegylated interferon- α_2 and ribavirin. Pharmaco-economical analyses from Spain and Italy showed peginterferon- α_{2a} + ribavirin to be currently the most cost effective choice: it provides the highest benefit (QALY, LYG) at the lowest cost.

Key words: hepatitis C – pharmacoeconomics – interferons.

Úvod

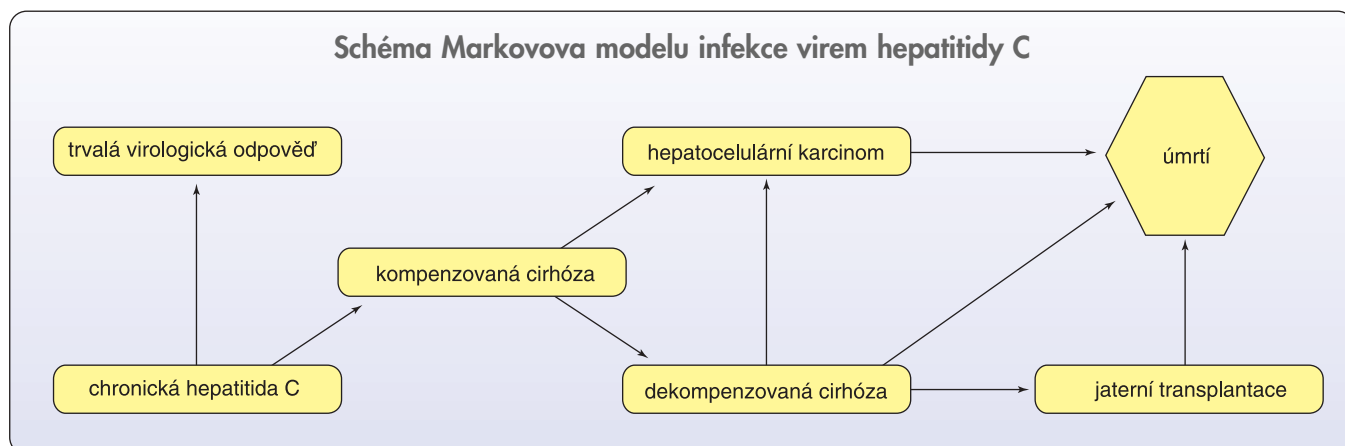
Chronická hepatitida typu C je dnes celosvětově nejčastějším jaterním onemocněním. Kolem 3 % světové populace je infikováno virem hepatitidy C. Pacienti jsou ohroženi jaterní cirhózou, hepatocelulárním karcinomem a jaterním selháním. Výrazně je snížena kvalita jejich života [1].

Současná léčebná doporučení preferují pegylované interferony v monoterapii či kombinaci s ribavirinem, přinášející stabilní virologickou odpověď až v 50 % případů. Z kombinační terapie nejvíce profitují pacienti infikovaní HCV genotypu 1, s vysokou hodnotou virémie a histologicky pokročilejším postižením. Eradikace viru z organismu vede

k regresi jaterního postižení a jaterní fibrózy a snižuje riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu.

Pegylované interferony především díky větší molekule přinášejí lepší léčebné výsledky než klasický interferon [2]. Pegylace vede k poklesu clearance interferonu v organismu a prodloužení biologického poločasu eliminace.

Schéma Markovova modelu infekce virem hepatitidy C



Obr. 1

Tab. 1 FARMAKOEKONOMICKÉ SROVNÁNÍ KOMBINACÍ PEGIFN- α_{2a} + RIBAVIRIN VS IFN- α_{2b} + RIBAVIRIN

	LYG (Life-Years Gained)	přídavné náklady/LYG	QALY (Quality-Adjusted Life Years)	přídavné náklady/QALY
HCV genotyp 1	0,78	9 433 EUR	0,67	10 894 EUR
HCV non-1 genotyp	1,17	3 261 EUR	1,01	3 766 EUR

Zmíněné vlastnosti také umožňují dávkování jednou týdně oproti aplikaci 3x týdně u nepegylovaného interferonu. Většina nových technologií přináší také vyšší cenu a je racionální se ptát, zda je toto navýšení provázeno zlepšenými léčebnými výsledky (tzv. clinical outcomes) a jak ovlivňuje kvalitu života pacientů. Nezbytné je zvážit nákladovou efektivitu (tzv. cost-effectiveness), tedy zda za vynaložené finanční prostředky dostáváme očekávanou kvalitu a výsledky. Na takové otázky odpovídá farmakoekonomika a v oblasti léčby hepatitidy C interferony bylo v posledních letech provedeno několik takových farmakoekonomických studií.

Interferon vs kombinace
interferon + ribavirin

Několik farmakoekonomických studií ukázalo, že použití kombinace interferon + ribavirin je nákladově výhodnější než použití monoterapie interferonem [3–6]. Např. švédská analýza zjistila, že použití interferonu- α_{2b} v kombinaci s ribavirinem proti samotnému interferonu po dobu 24 a 48 týdnů prodlužuje život o 0,5–1,1 roku (genotyp 1) při nákladech 1 400–6 000 USD/QALY (Quality-Adjusted Life-Years). 48týdenní terapie byla výhodnější o 0,6 QALY a v nákladech na toto prodloužení očekávané doby života 9 800/QALY [5].

Peginterferon- α_{2a} + ribavirin
vs interferon- α_{2b} + ribavirin

Mezi pegylovanými interferony jsou k dispozici 2 alternativy: peginterferon- α_{2a} (Pegasys, Roche) a peginterferon- α_{2b} (Pegintron, Schering-Plough). V roce 2002 publikovaná srovnávací 48týdenní studie ukázala, že peginterferon- α_{2a} (180 μ g jednou týdně) +

Tab. 2 PŘÍMÉ A NEPŘÍMÉ NÁKLADY NA LÉČBU PACIENTŮ S INFEKČÍ HCV

klinický stav	roční náklady (EUR)
chronická hepatitis C	246
kompensovaná cirhóza	347
dekompensovaná cirhóza	5 105
hepatocelulární karcinom	4 123
transplantace jater	57 283 (1. rok); 4 729 (následující roky)

ribavirin (1 000/1 200 mg denně) je účinnější než interferon- α_{2b} (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg denně) [7]. Nedávno se objevila farmakoekonomická analýza založená na výše uvedené klinické studii [8]. Analýza byla postavena na konstrukci Markovova modelu infekce virem hepatitidy C. Tento model (obr. 1) odráží pravděpodobný klinický vývoj hepatitidy C s možnou progresí a zároveň vliv léčby interferony a ribavirinem. Model vychází z reálných klinických dat z klinické studie, do které vstoupilo 1 121 pacientů s chronickou hepatitidou C před zahájením terapie [7]. Jednalo se o farmakoekonomickou studii vycházející z podmínek italského zdravotního systému, ceny byly kalkulovány v EUR a pocházejí z roku 2002. Výsledky farmakoekonomické analýzy ukazují, že použití peginterferonu- α_{2a} přináší u pacientů s HCV genotypem 1 oproti interferonu- α_{2b} o 0,78 roku delší dobu přežití (tzv. life-years gained, LYG) a o 0,67 více tzv. QALY. U pacientů s non-1 HCV genotypem se potom jedná o 1,17 LYG, resp. 1,01 QALY. Náklady na uvedené prodloužení života přináší tab. 1. Analýza vycházela z přímých a nepřímých nákladů, které jsou shrnuty v tab. 2 (ceny jsou uvedeny v EUR).

Cena léčby kombinací byla 392,14 EUR pro peginterferon- α_{2a} + ribavirin a 195,32 EUR pro interferon- α_{2b} + ribavirin za týden. Výsledky je možné interpretovat jednoznačně. Z randomizovaných klinických studií je již známo, že pegylované interferony přinášejí lepší klinické výsledky. Díky farmakoekonomickému modelu ale máme k dispozici odhad prodloužení života a života ve standardizované kvalitě (QALY), a hlavně známe náklady na tuto jednotku pro daný zdravotní systém. Náklady jsou mnohem nižší než je hranice 25 000 EUR/QALY považovaná za ještě výhodně vynaložené finanční prostředky. Zatím nejsou k dispozici výsledky přímé srovnávací studie mezi pegylovanými interferony, a proto jsou farmakoekonomické analýzy založeny na modelech vycházejících z podobně postavených srovnání proti nepegylovanému interferonu- α_{2a} [7,9]. Takovou analýzu provedli španělští autoři a prezentovali ji na posledním evropském kongresu ISPOR v Barceloně [10]. Vycházeli z výše citovaných klinických studií a údajů o vývoji one-

Peginterferon- α_{2a} (Pegasys)
vs peginterferon- α_{2b} (Pegintron)

Tab. 3 FARMAKOEKONOMICKÉ SROVNÁNÍ KOMBINACÍ PEGIFN- α_{2a} + RIBAVIRIN VS PEGIFN- α_{2b} + RIBAVIRIN

	peginterferon + ribavirin		interferon- α_{2b} + ribavirin		ICE ratio (EUR/LYG)
	cost (EUR)	effectiveness (LYG)	cost (EUR)	effectiveness (LYG)	
peginterferon- α_{2a}	21 334	21,20	16 294	20,71	10 350
peginterferon- α_{2b}	21587	21,11	15 953	20,84	20 751

Vysvětlivky
ICE incremental cost-effectiveness
LYG life-year gained

mocnění ve španělských nemocnicích. Použitou metodikou bylo opět zkonstruování Markovova modelu a dosazení aktuálních cen.

Z výsledků, které jsou uvedeny v **tab. 3**, vyplývá, že použití pegylovaného interferonu- α_{2a} v kombinaci s ribavirinem při nahrazení klasického interferonu + ribavirin přináší asi o polovinu menší zvýšení nákladů (10 350 EUR/LYG) než použití pegylovaného interferonu- α_{2b} (20 751 EUR/LYG).

Pokud byl použit test ve 12. týdnu terapie pro detekci non-respondérů, je použití peginterferonu- α_{2a} ještě o něco výhodnější (6 605 EUR/LYG) oproti peginterferonu- α_{2b} (14 037 EUR/LYG).

Vliv na kvalitu života

Jak samotná infekce virem HCV, tak následná léčba interferony nepříznivě působí na kvalitu života pacientů. Zhoršení kvality života může ve svém důsledku vést až k předčasnému vysazení doporučené terapie [11]. Jak ukazují studie kvality života, i v tomto ukazateli přináší pegylované interferony výhodu oproti klasickým interferonům.

V multicentrické klinické studii s 531 nově diagnostikovanými pacienty s hepatitidou C byl srovnáván peginterferon- α_{2a} proti nemodifikovanému interferonu- α_{2a} . Byl použit standardní dotazník SF-36 (36-item Short-Form health survey), ve kterém pacient v několika oddílech hodnotí své fyzické zdraví, bolest, omezení vykonávat běžné denní aktivity, pocit zdraví nebo sociální zařazenost. Již po 2 týdnech terapie byl zjištěn rozdíl v kvalitě života ve většině sledovaných parametrů ve prospěch peginterferonu- α_{2a} . Tento rozdíl přetrvával

také po 12 a 24 týdnech terapie [1]. Velmi podobných výsledků bylo dosaženo ve studii s 1 121 pacienty, ve které byl peginterferon- α_{2a} srovnáván s interferonem- α_{2b} [12].

Závěr

Infekce virem hepatitidy C (HCV) je vedle zdravotních rizik také ekonomickým problémem. Dochází k významnému čerpání zdravotních nákladů (tzv. přímé náklady), ale také ke ztrátě produktivity a k pracovní neschopnosti, čerpání sociálních dávek (tzv. nepřímé náklady). Výrazně se zhoršuje kvalita života. Současným standardem farmakoterapie HCV je na základě důkladných klinických studií kombinace pegylovaného interferonu- α_2 a ribavirinu. Farmakoekonomické analýzy ukazují, že nákladově nejvýhodnější volbou je v současnosti peginterferon- α_{2a} + ribavirin, který přináší nejvyšší přínos (QALY, LYG) při nejnižších nákladech. Je však nutné si uvědomit, že výše uvedené analýzy jsou založeny na rozdílných zdravotních systémech (Itálie, Španělsko) a známou nevýhodou farmakoekonomických studií je fakt, že odlišné nastavení cen a nákladů může zásadně změnit výsledky těchto analýz. Z tohoto důvodu je nezbytné studovat farmakoekonomiku pegylovaných interferonů v podmínkách zdravotnictví České republiky.

Literatura

[1] Rasenack J, Zeuzem S, Feinman SV, et al. Peginterferon- α_{2a} (40kD) [Pegasys] improves HR-QOL outcomes compared with unmodified interferon- α_{2a} [Roferon-A]: in patients with chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2003;21:341–9.

- [2] Lindsay KL. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S114–S120.
- [3] Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Wong JB, Esteban R. Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000;33:651–8.
- [4] Wong JB, Poyndar T, Ling MH, Albrecht JK, Pauker SG. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon- α_{2b} alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *International Hepatitis Interventional Therapy Group. Am J Gastroenterol*. 2000;95:1524–30.
- [5] Sennfalt K, Reichard O, Hultkrantz R, Wong JB, Jonsson D. Cost-effectiveness of interferon- α_{2b} with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:870–6.
- [6] Stein K, Rosenberg W, Wong J. Cost effectiveness of combination therapy for hepatitis C: a decision analytic model. *Gut* 2002;50:253–8.
- [7] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon- α_{2a} plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82.
- [8] Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, et al. Cost effectiveness of peginterferon- α_{2a} plus ribavirin versus interferon- α_{2b} plus ribavirin as initial therapy for treatment-naive chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2004;22:257–65.
- [9] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon- α_{2a} plus ribavirin compared with interferon- α_{2b} plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–65.
- [10] Mar J, Antonanzas Villar F. Cost-effectiveness analysis of pegylated interferons combined with ribavirin in the treatment of hepatitis C. *Value in Health* 2004;6:759 [Abstract No PIN38].
- [11] Ware JE, Jr., Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. *The Interventional Therapy Group. Hepatology* 1999;30:550–5.
- [12] Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, et al. The impact of peginterferon- α_{2a} plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004;40:675–81.

Life-Year gained – LYG

Rok zachráněného života, vyjádření výsledků určitého léčebného postupu ve formě počtu let, o něž se díky tomuto postupu prodloužil život.

Quality-Adjusted Life Year – QALY

Vyjádření výsledků určitého léčebného postupu ve formě počtu let, o něž se díky tomuto postupu prodloužil život; léta života jsou standardizována z hlediska kvality života (na stupnici 0–1).

cost

Náklady vyjadřující skutečnou hodnotu zdrojů spotřebovaných na poskytování určité (zdravotnické) služby nebo služeb, jsou vyjadřovány ve finančních jednotkách.

incremental cost

Přídáté (přírůstkové) náklady, tedy náklady, o něž je určitá služba nebo postup dražší ve srovnání s jinou službou nebo postupem.

cost-effectiveness

Hodnocení léku nebo léčebného postupu v běžné klinické praxi, náklady se vyjadřují ve finančních jednotkách, výsledná účinnost pomocí přirozených jednotek (např. počtem let zachráněného života). Poměr mezi náklady a přínosem určuje účinnost daného léku nebo léčebného postupu v běžné praxi.