

Vloga in pomen farmakoeconomike pri optimizaciji učinkovitosti zdravljenja z zdravili

mag. Biljana Džajkowska

prof. dr. Aleš Mrhar

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

STROŠKI ZA ZDRAVSTVENO VARSTVO NENEHNO NARAŠČAJO ZARADI VSAJ ŠTIRIH VZROKOV:

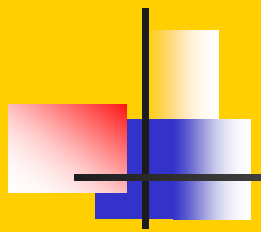
1. Povečanje deleža starejše populacije
2. Napredek pri diagnosticiranju in terapiji bolezni
3. Povečevanje zahtev regulatornih organov o učinkovitosti, varnosti in kakovosti zdravil in medicinskih pripomočkov
4. Višji življenjski standard, večja pričakovanja, večje zahteve po zdravstvenem varstvu



**STROŠKI ZA ZDRAVSTVENO
VARSTVO**

***RASTEJO HITREJE KOT
DRUŽBENI BRUTO
PROIZVOD***

**STROŠKI ZA ZDRAVILA
RASTEJO HITREJE KOT
STROŠKI ZDRAVSTVENEGA
VARSTVA**



PRITISK
NA BOLNIKE

Rp-BRp
Liste
Participacija

NARAŠČUJOČI
STROŠKI ZA
ZDRAVILA

PRITISK NA
ZDRAVNIKE

Seznanjanje s
cenami

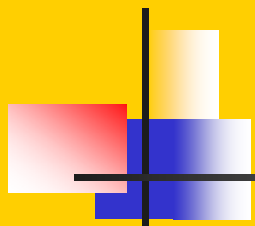
Transparenten
budžet za zdravstvo

Predpisovanje
generičnih zdravil

PRITISK NA
PROIZVAJALCE

Zniževanje cen

Referenčne
cene



FARMAKOEKONOMIKA

IDENTIFICIRA, MERI IN PRIMERJA STROŠKE
RAZLIČNIH TERAPIJ Z ZDRAVILI
V POVEZAVI S
KLINIČNIMI IZIDI

FARMAKOEKONOMIKA

OMOGOČA RAZPOREJATI SREDSTVA ZA
ZDRAVSTVENO VARSTVO TER OVREDNOTENJE
OBSTOJEČIH IN NAČRTOVANJE NOVIH
ZDRAVSTVENIH PROGRAMOV



Uporaba farmakoeconomike:

- Orodje za pogajanje glede cene zdravil, razvrstitev na liste
- Izračun povračila glede stroškov terapije v zavarovalnicah
- Optimalna alokacija finančnih virov v zdravstvu
- V farmacevtski industriji – v vseh fazah razvoja zdravil: R&D, klinične študije, regulativa, marketing
- V klinični praksi – pri razvoju doktrin in smernic optimalnega zdravljenja

Osnovni principi

farmakoekonomskega ovrednotenja:

- S farmakoekonomskimi metodami identificiramo, merimo in primerjamo stroške, tveganje in prednosti zdravstvenih programov in terapij ter iščemo optimalno alternativo v smislu najboljšega kliničnega in ekonomskega izida v primerjavi z vložnimi sredstvi.



Farmakoeconomika opredeljuje stroške, ki nastanejo pri zagotavljanju izdelkov in storitev zdravstvenega varstva



Neposredni stroški

- Medicinski
zdravila, oprema in pripomočki pri dajanju zdravila, dodatno zdravljenje z zdravili (dodajanje KCl pri zdravljenju z diuretiki), obravnavanje stranskih učinkov zdravil, diagnostika, hospitalizacija, delo zdravstvenih delavcev
- Nemedicinski
transport, domača oskrba, pripomočki za nego na domu

Posredni stroški

nezmožnost za delo, izguba zasluška, manjša proizvodnja zaradi izostankov z dela, čakalne dobe, invalidnost, prezgodnja smrt

Neotipljivi stroški

vrednost bolečine, trpljenje bolnika in njegove družine, čustvena prizadetost



Farmakoeconomika upošteva tri ključne vidike terapevtskih izidov:

- Klinični izidi zdravljenja
- Humanistični izidi zdravljenja
- Ekonomski izidi zdravljenja



Farmakoekonomska odločitvena matrika:

Stroški alternative

	Višji	Enaki	Nižji
Višja	Odločitev potrebna	Odločitev ni potrebna	Odločitev ni potrebna
Enaka	Odločitev ni potrebna	Nevtralno	Odločitev ni potrebna
Nižja	Odločitev ni potrebna	Odločitev ni potrebna	Odločitev potrebna

Učinkovitost alternative



Tipi farmakoekonomskih analiz:

1. Analiza stroškov (angl. cost-analysis)

(upoštevata le stroške zagotavljanja storitev zdravstvenega varstva ne glede na izide zdravljenja)

- **finančno breme bolezni (burden-of-illness):**

analiza ovrednoti celotne stroške, ki jih določena bolezen predstavlja za družbo



2. Analize stroškov in izidov (angl. cost-outcomes analyses):

- analiza zmanjševanja stroškov (CMA)
- analiza stroškovne učinkovitosti (CEA)
- analiza stroškovne koristnosti (CBA)
- analiza stroškovne uporabnosti (CUA)



Analiza zmanjševanja stroškov (CMA):

- Vključuje dve ali več vrst zdravljenja za katere se predpostavlja, da imajo primerljive učinke glede kliničnih izidov, pri čemer strošek predstavlja edino razliko med alternativami
- Uporabna pri primerjavi različnih načinov dajanja istega zdravila ali pri primerjavi generičnih zdravil z originatorskimi

ANALIZA ZMANJŠEVANJA STROŠKOV

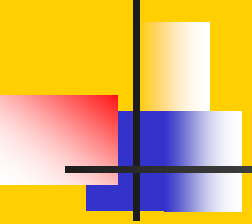
Upoštevanje vseh stroškov terapije dveh enako učinkovitih zdravil,
ne samo stroške za zdravila

PARAMETER	ZDRAVILO 1	ZDRAVILO 2	KOMENTAR
UČINKOVITOST?	70-100%	70-100%	ENAKA
CENA?	X + 20%	X	
PREGLED SERUMA?	NE,	DA,	UPOŠTEVATI MORAMO
	USTREZEN PLAZEMSKI NIVO, NIZKA TOKSIČNOST	NEPREDVIDLJIVA BIOLOŠKA UPORABNOST MOŽNA JE VISOKA TOKSIČNOST	DODATNE STROŠKE ZA ODVZEM KRVI, LABO- RATORIJSKE ANALIZE UPOŠTEVATI MORAMO STROŠKE ZA ZDRAV- LJENJE POSLEDIC STRANSKIH UČINKOV ALI CELO ZAMENJAVO ZDRAVILA 2 Z ZDRAVILOM 1



Analiza stroškovne učinkovitosti (CEA):

- Meri rezultate z uporabo denarnih (stroški) in kvantitativnih zdravstvenih spremenljivk (izidi); razmerje stroškovne učinkovitosti (CER)
- Zahteva primerljivost učinkov v smislu izbrane “naravne enote” učinka (s terapijo pridobljeno število let življenja)
- Primer: primerjava stroškovne učinkovitosti metoprolola in tiazidnih diuretikov

- 
-
- Inkrementalno razmerje med stroški in učinki (ICER): $\Delta C/\Delta E=C_1-C_2/E_1-E_2$
 - Inkrementalni stroški in inkrementalna učinkovitost kažejo koliko so stroški in/ali učinkovitost narasli v primeru, da je bila izbrana boljša alternativa zdravljenja
 - CEA je najbolj pogosto uporabljena metoda za ekonomsko vrednotenje programov zdravstvenega varstva



Analiza stroškovne koristnosti (CBA):

- Primerja neto stroške zdravljenja z neto koristmi, ki jih to zdravljenje prinaša
- Stroški in koristi se merijo v smislu denarne vrednosti
- Odločitev lahko temelji na rezultate CBA:
 - $\text{korist/strošek} > 1$: program je družbeno koristen
 - $\text{korist/strošek} = 1$: stroški so enaki koristim
 - $\text{korist/strošek} < 1$: program ni družbeno koristen



Analiza stroškovne uporabnosti (CUA):

- CUA je najbolj uporabna metoda, kadar je kakovost življenja, kot jo pojmuje bolnik, osnovni kriterij za uspešnost zdravljenja; pomembno pri boleznih, ki povzročijo precejšnje poslabšanje kakovosti življenja (kap, zlomi, rak)
- Merjenje uporabnosti: ocenjevanje zdravstvenega stanja od 1 (popolno zdravstveno stanje) do 0 (smrt ali nezavest)
- Merilo za izide pri CUA: leto kakovostno podaljšanega življenja (QALY)



Viri podatkov in vrste farmakoekonomskih študij

■ Farmakoekonomski viri podatkov:

- primarni
- sekundarni

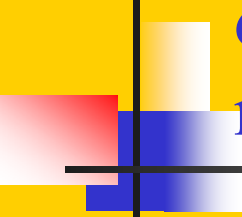
■ Vrste farmakoekonomskih študij:

- prospektivne
- retrospektivne
- modelne



Modeliranje ima pomembno vlogo pri farmakoekonomskem vrednotenju zdravljenja z zdravili

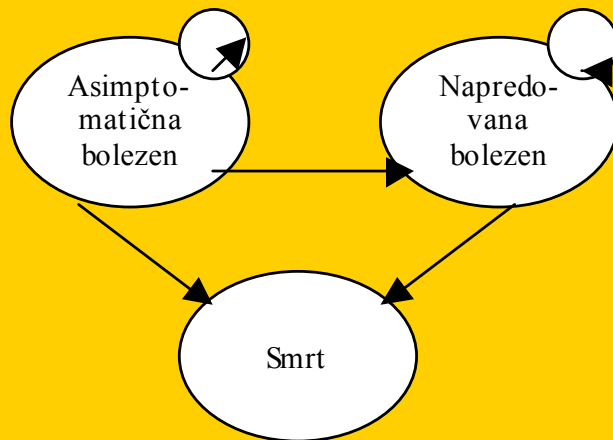
- Modeliranje je relativno cenen in učinkovit način povezovanja razpoložljivih podatkov in dokazov o stroških in izidih alternativnih zdravljenj
- Model združuje vse informacije, ki so v določenem trenutku na voljo (vhodni podatki modela) s trenutno klinično/biološko teorijo o procesih bolezni (ki se odraža v strukturi modela)
- Najpogostejši pristopi modeliranja v farmakoekonomiki: odločitvena analiza (odločitveno drevo, diagram vpliva) in Markov model



Odločitvena analiza razčleni kompleksen problem ali proces v sestavne dele ali komponente: možne dogodke (odločitve, negotovosti in končne cilje) ter njihova medsebojna razmerja

- *Odločitveno drevo* je razvejana struktura v kateri vsaka grča predstavlja dogodek, ki se lahko odvije v prihodnosti, veja iz te grče pa predstavlja rezultate oziroma izide alternativ, povezanih s tem dogodkom
- *Diagrami vpliva* bolj jasno prikazujejo dejavnike, ki vplivajo na odločitev in kako so ti dejavniki med seboj povezani

Markov model



- Markovi modeli se uporabljajo za predstavitev stohastičnih procesov (naključni procesi, ki nastanejo in se razvijajo v določenem časovnem obdobju)
- Pri oblikovanju Markovega modela za napredovanje bolezni je potrebno opredeliti bolezen glede na posamezne faze, ki predstavljajo klinično in ekonomski pomembne dogodke v poteku bolezni



Občutljivostna analiza je bistveni sestavni del farmakoekonomskih študij

- Občutljivostna analiza se ukvarja s proučevanjem posledic nezanesljivosti, tako pri parametrih vrednotenja kot pri predpostavkah, na katerih smo razvili model
- Metode občutljivostne analize:
 - enostavna občutljivostna analiza (enosmerni in več smerni pristop)
 - prag občutljivosti
 - analiza ekstremov
 - verjetnostna občutljivost



Standardizacija farmakoekonomskih metodologij:

- Eno od glavnih vprašanj v zvezi s farmakoekonomskim vrednotenjem je ali so metodologije, ki jih pri vrednotenju uporabljamo, dosegle tisto stopnjo, ko jih je mogoče uporabiti kot zadostna in ustrezna orodja v procesu odločanja
- Standardizacija metodologije po kateri je opravljena študija je zaželena in pomembna, saj tako zagotovimo visoke standarde njenega izvajanja, znanstveno verodostojnost in primerljivost rezultatov s študijami v podobnih in različnih okolij



Praktična uporaba farmakoeconomike: vrednotenje različnih oblik zdravljenja osteoporoze

Pomembno področje farmakoeconomskih raziskav je vrednotenje različnih zdravljenj kroničnih bolezni, ki predstavljajo precejšno finančno breme družbe, hkrati pa močno vplivajo tudi na posameznega bolnika

Pomenopavzalna osteoporoza: zakaj?

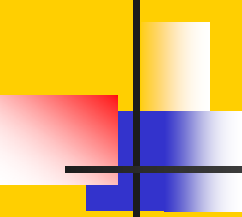


- Osteoporoza je pomemben javnozdravstveni in družbeni problem zaradi visoke prevalence, resnih posledic na kvaliteto življenja pacientk in ogromnih stroškov, ki jih povzroča zdravljenje le-te ter zlomov
- Letni stroški za zdravljenje osteoporoze in njenih posledic so v Sloveniji v letu 2001 ocenjeni na 4 milijarde SIT
- Obe odločitvi: zdraviti in ne-zdraviti, imata velike ekonomske razsežnosti

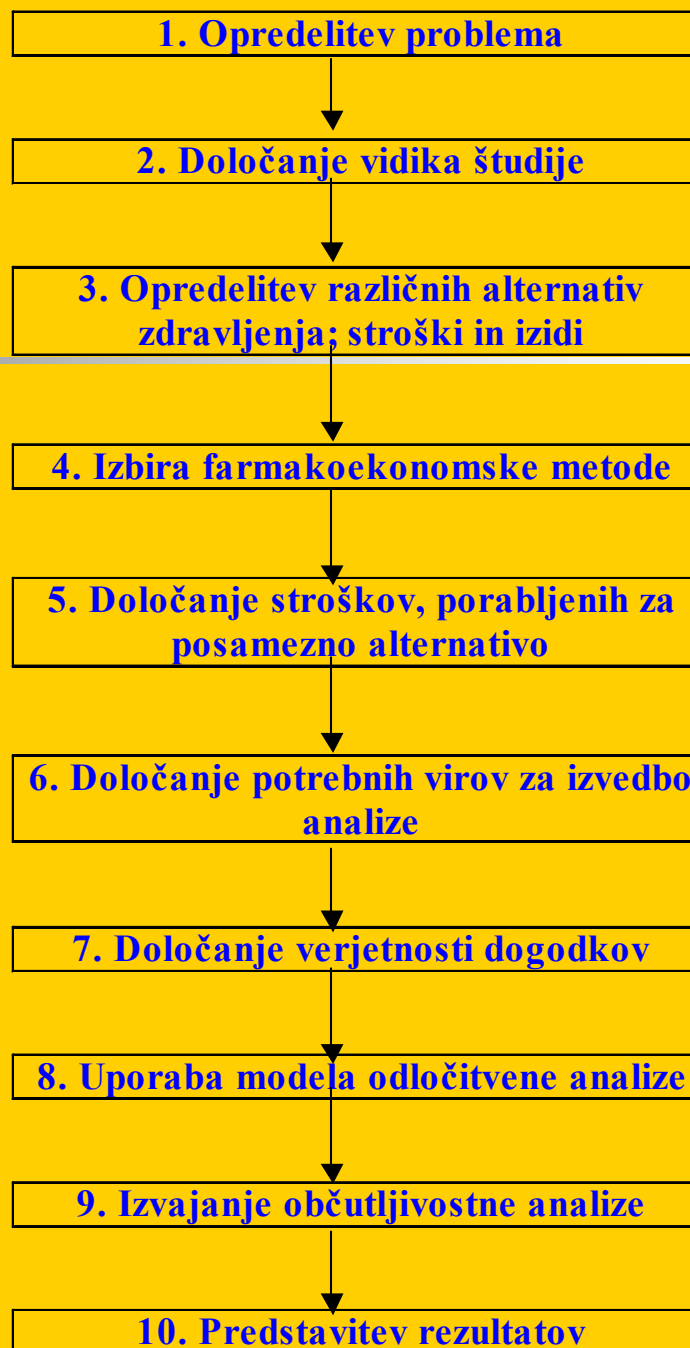
Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje osteoporoze po mednarodnih priporočilih:

- Bisfosfonati:
 - alendronat 10 mg/dan
 - risedronat 5 mg/dan
 - etidronat ciklično 14x400 mg/dan
- Kalcitonin 200 IE/dan
- Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) konjug.estrog. 0.625 mg/dan
- Raloksifen 60 mg/dan

Odločitev za zdravljenje osteoporoze z zdravili mora temeljiti na prepričljivih dokazih, da zdravljenje učinkovito preprečuje zlome in njihove posledice ter pozitivno vpliva na kakovost podaljšanega življenja



**10 metodoloških korakov
za vrednotenje
različnih zdravljenj
osteoporoze s
farmakoekonomsko
analizo stroškovne
učinkovitosti (CEA)
in analizo stroškovne
uporabnosti (CUA):**





1. Opredelitev problema:

- Retrospektivna modelna farmakoekonomska analiza
- Analiza mora podati stroškovno učinkovitost (CEA) in stroškovno uporabnost (CUA) za preventivno 10-letno zdravljenje pomenopavzalnih žensk, ki niso imele predhodnih zlomov
- 4 starostne skupine pomenopavzalnih žensk: 50-64, 65-74, 75-84, 85+ let; tveganje za zlom se razlikuje med različnimi starostnimi skupinami
- Analiza mora pokazati katero od zdravljenj je najbolj stroškovno učinkovito v smislu zmanjšanja osteoporotičnih zlomov in hkrati podaljšanja kakovostnih let življenja, ter opredeliti najboljšo možnost: najcenejše zdravljenje s katerim je mogoče doseči najboljše izide zdravljenja za omenjene štiri starostne skupine žensk



2. Določanje vidika študije:

- Najširši družbeni vidik v katerem so upoštevani vsi stroški in izidi zdravljenja osteoporoze

3. Opredelitev različnih alternativ zdravljenja; stroški in izidi

- **Alternative zdravljenja:** brez terapije; alendronat; etidronat; risedronat; kalcitonin, HNZ, raloksifen
- **Stroški:** zdravljenje osteoporoze z zdravili in zdravljenje zlomov
- **Izidi zdravljenja:** učinkovitost, s katero se zmanjša tveganje za zlome in podaljša kakovostno življenje



4. Izbira farmakoekonomske metode:

- Stroški različnih zdravljenj osteoporoze so različni; izidi pa so med seboj primerljivi, če jih merimo z nadenarnimi enotami (leta življenja in QALY)
- Izbrane metode:
 - CEA
 - CUA
- Izražanje razmerja stroškovne učinkovitosti:
 - CEA: stroški/pridobljena leta življenja
 - CUA: stroški/pridobljena leta kakovostnega življenja (QALY)



5. Določanje stroškov, porabljenih za posamezno alternativo:

- **Stroški zdravljenja osteoporoze in zlomov:**

Stroški hospitalizacije in/ali ambulantne obravnave ter stroški rehabilitacije zlomov kolka, hrbtenice in zapestja

Stroški zdravljenja z zdravili (letni stroški za vse alternative, vključno s stroški izdaje zdravil, obiski pri specialistu in stroški obravnave neželenih učinkov)

- **Diskontna stopnja 5% za vse bodoče stroške**



6. Določanje potrebnih virov za izvedbo analize:

- Podatki, ki odražajo potek dogodkov za vsako izbrano alternativo:
 - *stroški zlomov in zdravljenja z zdravili* (pridobljeni iz nacionalnih statističnih podatkov in cenika storitev ZZZS)
 - *učinkovitost* posameznih zdravljenj pri zmanjševanju zlomov (pridobljeni iz meta-analiz in kliničnih študij)
 - *uporabnost*-CUA (vrednosti iz objavljene literature)

5: Parametri uporabljeni kot vhodni podatki za stroške

Vrste stroškov	Vrednost (SIT)
Zlom kolka	1 197 790
Zlom hrbtenice	723 439
Zlom zapestja	115 868
Letni stroški zdravljenja:	
- alendronat	95 961
- etidronat	29 696
- risedronat	161 809
- kalcitonin	214 794
- HNZ	30 025
- raloksifen	105 338
Stroški/epizoda zaradi neželenih učinkov alendronata	21 057

6: Viri potrebni za izvedbo analize

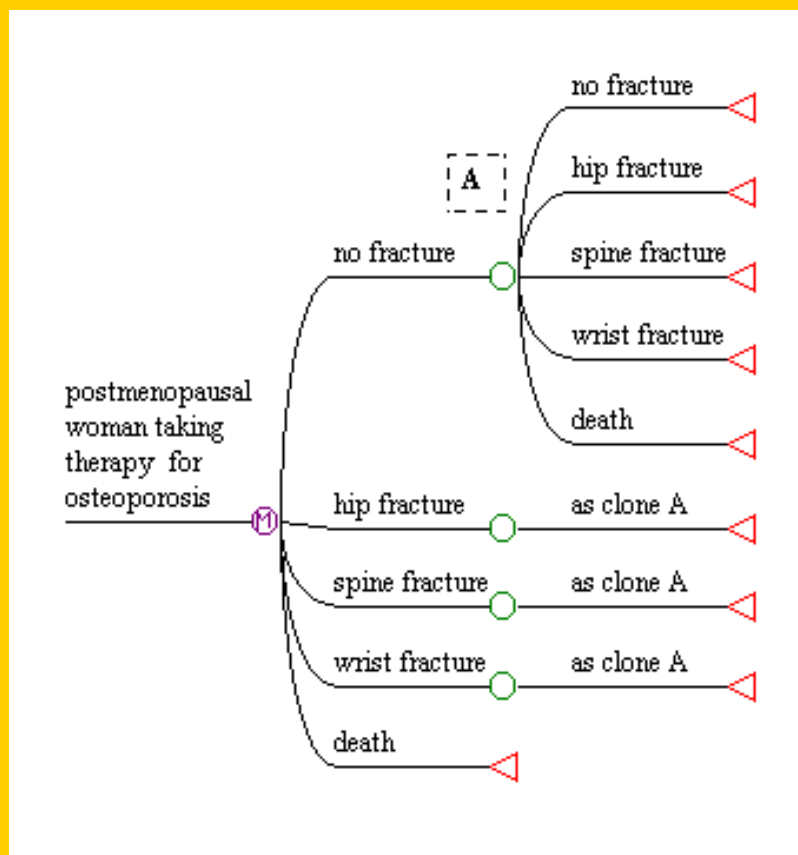
Zdravilo	Učin. kolk	Učin. hrbtenica	Uč. zapestje	Uporabnost
Alendr	0.36	0.46	0.19	
Etidr	0	0.37	0	
Risedr	0.40	0.70	0.20	
Kalciton	0.45	0.36	0.20	
HNZ	0.12	0.37	0.12	
Raloks	0	0.50	0.1	
Zdrav				0.79
Zlom kolka				0.59
Zl.hrbten				0.76
Zl.zapest				0.75



7. Določanje verjetnosti dogodkov:

- Običajni viri: podatki kliničnih raziskav, prospektivne ali retrospektivne epidemiološke študije in nacionalni statistični podatki
- Nacionalni statistični podatki o verjetnosti zloma kolka, hrbtenice, zapestja in smrti, ki izhajajo iz spremljanja zdravstvenega stanja slovenskega ženskega prebivalstva

8. Uporaba modela odločitvene analize (Markov model):



Model je poenostavljena slika realnega sistema oz. procesa

Realni sistem: razvoj osteoporoze

Model: ponazoritev razvoja osteoporoze in vpliva zdravljenja

Markov model omogoča ponazoritev ponavljajočih dogodkov

Struktura Markovega modela: relevantni razvojni stadiji osteoporoze s kliničnega in ekonomskega vidika:

- brez zloma
- zlom kolka
- zlom hrbtenice
- zlom zapestja
- smrt

9. Izvajanje občutljivostne analize:

- **Občutljivostna analiza** testira zanesljivost rezultatov ter spremlja vpliv, ki ga ima spreminjanje vrednosti spremenljivk na dobljene rezultate

Občutljivostna analiza pri različnih predpostavkah:

- zaključki so zanesljivi
- občutljivost rezultatov na spremembo učinkovitosti etidronata in kalcitonina

Primer	Rezultati
0% in 3% diskontna stopnja	Občutljivost glede na velikost razmerja strošek/učinkovitost ter inkrementalnega razmerja; ni občutljivosti v smislu prevlade
Upoštevani neželeni učinki alendronata	Ni občutljivosti v smislu prevlade
10% nižani stroški za vsa zdravljenja	Ni občutljivosti v smislu prevlade
Zlom kolka obseg učinkovitosti (+/- 25%) za vsa zdravljenja	Občutljivost tako v smislu prevlade kot glede na velikost razmerja strošek/učinkovitost ter inkrementalnega razmerja



10. Predstavitev rezultatov:

- CEA in CUA podajata naslednje rezultate:
 - skupne stroške
 - učinkovitost (pridobljena leta življenja)-CEA
 - uporabnost (pridobljena leta kakovostno podaljšanega življenja)-CUA
 - razmerje med stroški in učinkovitostjo
 - razmerje med stroški in uporabnostjo
 - inkrementalna razmerja stroškovne učinkovitosti (ICER)

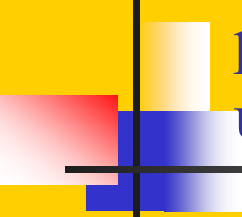
Rezultati CEA in CUA pri 55-letni ženski zdravljeni zaradi osteoporoze

Zdravljenje	Skupni stroški (SIT)	Učinkovitost (pridoblj. leta življenja)	Učinkovitost (pridoblj. leta kakovostno podaljšane življenja)	Stroškovna učinkovitost	Stroškovna uporabnost	Inkrementalna stroškovna učinkovitost
Brez terapije	63959	10.668	9.598	5996/leto življenja	6664/QALY	/
Etidr.	263227	10.668	9.599	24674/ leto življenja	27405/QALY	396465928/ leto življenja
HNZ	263502	10.670	9.601	24696/ leto življenja	27445/QALY	188062/ leto življenja
Alendr.	822339	10.670	9.601	77072/leto življenja	85651/QALY	4082106674/ leto življenja
Raloks.	903536	10.668	9.599	84698/ leto življenja	94132/QALY	prevladan z alendronatom
Risedr.	1378743	10.670	9.601	129217/ leto življenja	143599/QALY	3039917665/ leto življenja
Kalcit.	1830245	10.670	9.601	171529/ leto življenja	190621/QALY	1992297427/ leto življenja

Rezultati CEA kažejo, da se stroškovna učinkovitost razlikuje tako med posameznimi zdravili kot tudi med različnimi starostnimi podskupinami ženske populacije.

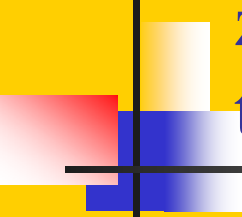
Rezultati CUA kažejo, da so vrednosti razmerja med stroški in učinkovitostjo precej višje, kadar jih merimo kot stroške/QALY

- **Etidronat: stroškovno je učinkovit samo za starostno podskupino 50-64 let; pri ostalih starostnih skupinah prevladajo druga zdravila**
- **Alendronat: najbolj stroškovno učinkovito zdravilo za vse starostne podskupine po 65 letu starosti**
- **Risedronat: stroškovno učinkovit za starostno skupino 65-84, vendar večinoma prevladajo nad njim HNZ, alendronat in kalcitonin**
- **HNZ: skupaj z alendronatom najbolj stroškovno učinkovito zdravilo za vse starostne skupine; HNZ je najboljša izbira pri mlajši skupini pomenopavzalnih žensk**
- **Kalcitonin: stroškovno učinkovit za vse skupine, vendar s sorazmerno visokim C/E razmerjem (stroški)**



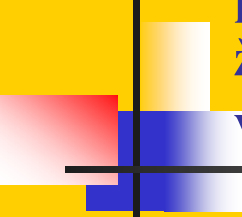
Inkrementalna razmerja stroškovne učinkovitosti so bistveno pomembna pri racionalnem odločanju: maksimalno povečanje učinkovitosti v okviru omejene količine sredstev

- Da bi ocenili inkrementalna razmerja med stroški in učinkovitostjo za različna zdravljenja, inkrementalne stroške delimo z inkrementalno učinkovitostjo za vsako naslednje učinkovitejše zdravljenje
- Inkrementalni stroški in učinkovitost kažejo koliko so stroški in/ali učinkovitost narasli pri uporabi nekoliko boljše alternative zdravljenja osteoporoze
- Z večanjem tveganja za zlom in starosti pacientk se inkrementalna razmerja zmanjšujejo, kar pomeni, da tudi dražje alternative postanejo upravičene in stroškovno-
učinkovito sprejemljive



Sodobni kriteriji zdravljenja zahtevajo uporabo zdravil, ki bistveno vplivajo na bolnikovo preživetje, ter na kvaliteto podaljšanega življenja

- Optimalna učinkovitost se doseže z prilagajanjem izbire zdravila starosti pacientk in s tem tveganju za zlom
- Skladnost rezultatov z Ameriškimi smernicami zdravljenja ter delno z nekaterimi Evropskimi (razdelitev bisfosfonatov)
- Idealna rešitev bi bila, če bi upoštevali stroškovno učinkovitost pri izbiri zdravljenja, hkrati pa dovolili izjeme v specifičnem primeru (kompleksnost odločanja na mikro-ravni)



Iz rezultatih analize lahko sklepamo, da bo širše uveljavljanje farmakoekonomskih principov omogočilo učinkovitejše preprečevanje osteoporotičnih zlomov in večjo kakovost življenja žensk ter hkrati optimizacijo stroškov v sistemu zdravstvenega varstva

- Stroškovna učinkovitost se razlikuje med posameznimi zdravili ter med različnimi starostnimi podskupinami žensk
- Stroškovno najbolj učinkovito zdravljenje pri starosti 50-64 je HNZ; pri starosti 65-74 sta alendronat in HNZ; pri večji starosti pa tudi kalcitonin in risedronat
- Raloksifen in etidronat nista stroškovno učinkovita pri preprečevanju zlomov
- Z uvajanjem prednostne stroškovno učinkovite izbire, ki temelji na rezultatih CEA in CUA za vse možne starostne skupine, je mogoče bolj učinkovito porabiti razpoložljiva sredstva namenjena zdravljenju osteoporoze