

# Farmakoeconomika intravezikální terapie nádorů močového měchýře

MUDr. Jana Skoupá

nezávislý konzultant, Praha

Farmakoeconomika je jedním z procesů v rámci hodnocení zdravotnických technologií, která slouží k racionální alokaci omezených zdrojů. V posledních letech se dostává do popředí zájmu i v České republice, což je dáno nárůstem výdajů na zdravotnictví. Výskyt nádorů močového měchýře trvale roste. Jejich léčba je jednou z nejnákladnějších v rámci onkologických diagnóz. U svalovinu neinvazivních tumorů se osvědčila intra instilace chemoterapie a/nebo BCG vakcíny. Práce orientačně shrnuje náklady na intravezikální léčbu ve vztahu k získanému roku života bez progresu onemocnění z dostupné literatury.

**Klíčová slova:** farmakoeconomika, karcinom močového měchýře, intravezikální léčba.

## Health-economics of intravesical therapy in bladder cancer

Health-economics is one of the processes during the complex health-technology assessment. It supports rational resource allocation in times of financial scarcity. Even in the Czech republic health-economic evaluations are receiving more attention from payers and decision makers. The incidence of bladder cancer (BC) is increasing, requiring higher proportions of financial resources to be allocated to costly treatment. In non-muscle invasive forms, intravesical instillation of chemotherapy and/or BCG vaccine has shown advantages in terms of time to recurrence. The publication calculates costs for intravesical treatment in relation to progression-free-year gained.

**Key words:** health-economics, bladder cancer, intravesical therapy.

Urol. praxi, 2012; 13(6): 236–238

Farmakoeconomika využívá ekonomických teorií, konceptů a modelů, které aplikuje v otázkách zdraví a zdravotnictví při hodnocení medicínských technologií (HTA = health technology assessment). Farmakoeconomika se v posledním desetiletí dostala do popředí zájmu plátců a rozhodovatelů i v České republice, což bylo dáno masivním nárůstem nákladných technologií, které soutěží s jinými technologiemi o omezené finanční zdroje. Farmakoeconomika je tedy pomůckou pro racionální alokaci zdrojů. V poslední době jsme si zvykli, že farmakoeconomika představuje velmi důležitý parametr v rozhodování o (ne)přiznání úhrady, resp. výše úhrady. V medicíně ale platí, že účinnost a bezpečnost zdravotnických intervencí je prioritní. Ekonomické hodnocení by mělo být rozhodujícím pouze v případech, kdy posuzované intervence přináší srovnatelný benefit s výrazně odlišnými náklady.

Farmakoeconomika zahrnuje (a) hodnocení nákladové efektivity a (b) hodnocení dopadu na rozpočet.

Ad **a) Analýza nákladové efektivity** hodnotí, jaké náklady musíme vynaložit „navíc“ pro dosažení jednotky benefitu oproti současnému standardu v terapii.

Existují určité typy analýz, které lze použít. Nejčastěji se používá analýza nákladové efektivity (cost-effectiveness analysis – CEA) a analýza nákladové užitečnosti (cost-utility analysis – CUA).

Analýza typu CEA hodnotí komplexní náklady intervencí (nikoliv pouze medikací) a porovnává je s určitým definovaným klinickým výstupem. V případě nádorů močového měchýře se tedy např. jedná o inkrementální náklady hodnocené intervence na prodloužení života o 1 rok oproti standardu.

Pro výpočet se použije vzorec:

$$ICER = \frac{\text{Náklady HI} - \text{Náklady S}}{\text{Roky života HI} - \text{Roky života S}}$$

ICER – inkrementální podíl nákladů a přínosů; LYG – rok zachráněného života (life-year-gained); HI – hodnocená intervence; S – standardní intervence

Z povahy analýzy vyplývá, že parametrem efektivity jsou klinické výstupy (např. náklady na rok zachráněného života, náklady na rok života bez progresu, náklady na zabránění infarktu myokardu, náklady na zabráněnou osteoporotickou zlomeninu). Mezioborově jsou klinické výstupy obtížně porovnatelné. Proto plátcí preferují analýzu CUA, která představuje určitou modifikaci předchozí, s výstupem humanistickým – náklady na rok života v plné kvalitě (náklady/QALY). Tento typ analýzy do určité míry zvýhodňuje chronická onemocnění, která život nezkracují, ale výrazně zhoršují jeho kvalitu (např. psychiatrická onemocnění, některé neurologické choroby).

Analýza typu CU (užitečnosti nákladů) vyžaduje stanovení tzv. ochoty systému platit (WTP = willingness-to-pay). Systém (resp. politici) totiž musí říci, kolik je ochoten zaplatit za 1 rok života v plné kvalitě (QALY), jinak analýza tohoto typu nemá smysl. Z Británie známe hranici 20 000–30 000 £/QALY. V České republice taková hranice dosud nebyla stanovena, ale na základě rozhodnutí předchozích let je zřejmé, že se Česká republika přiklání k doporučení Světové zdravotnické organizace, která uvádí hranici trojnásobku hrubého domácího produktu (HDP) jako limit nákladové efektivity. Pro Českou republiku to představuje přibližně 1 mil Kč/QALY.

Ad **b) Analýza dopadu na rozpočet** posuzuje inkrement nákladů, který musí být plátcí (zdravotními pojišťovnami) uhrazen při léčbě určitého definovaného podílu pacientů novou technologií oproti stávajícímu stavu. Tato analýza tedy vyčísluje finanční náklady plátců v příštích letech. Může se proto teoreticky stát, že i vysoce nákladově efektivní intervence nebude v praxi plátcí hrazena z důvodu vysoké finanční zátěže systému a/nebo vzhledem k povaze intervence. Z urologické oblasti náleží do této kategorie sildenafil v léčbě erektilní dysfunkce, což je sice vysoce nákladově efektivní, ale plátcí nehrazená intervence.

I onkologická péče je dnes v popředí zájmu plátců. V posledních dvou desetiletích se vý-

**Tabulka 1.** Náklady na rok zabráněné recidivy u karcinomu močového měchýře

| Náklady na rok zabráněné rekurence | ROZDÍL       |               | Inkrement náklady/efekt |
|------------------------------------|--------------|---------------|-------------------------|
|                                    | Náklady (Kč) | Rekurence (%) |                         |
| Mitomycin (MMC) + TUR vs. TUR      | 2 408        | 11,70 %       | 9 499 Kč                |
| BCG + TUR vs. TUR (bez udržovací)  | 33 425       | 9,20 %        | 167 686 Kč              |
| BCG + TUR vs. TUR (s udržovací)    | 50 108       | 11,45 %       | 201 981 Kč              |
| MMC vs. BCG (bez udržovací)        | 31 017       | 7,80 %        | 183 535 Kč              |
| MMC vs. BCG (s udržovací)          | 47 700       | 10,16 %       | 216 688 Kč              |

**Tabulka 2.** Náklady na léčiva a aplikaci

| Zahrnuté náklady                        | Náklady (Kč) v modelu | Intervence                   |
|-----------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Mitomycin 40 mg                         | 1 952                 | Náklady mitomycin = 2 408 Kč |
| Mitomycin náklady na ředění             | 244                   |                              |
| Mitomycin náklady na roztoky aplikaci * | 212                   |                              |
| BCG (6krát)                             | 15 117                | BCG (bez udržovací) = 16 743 |
| Roztoky a instalace (6krát)             | 1 626                 |                              |
| BCG (18krát)                            | 45 351                | BCG (s udržovací) = 50 108   |
| Roztoky a instalace (18krát)            | 4 757                 |                              |
| * kód 42520 a 76211                     |                       |                              |

razně zvýšily náklady na onkologickou péči, ale zároveň se zlepšily výsledky léčby. Tento rozvoj se nevyhnul ani České republice. Rostoucí náklady jsou generovány zvyšujícím se výskytem nádorových chorob, ale i komplexnějšími léčebnými režimy. Málolokální onkologická intervence poskytovaná v komplexních onkologických centrech dnes splňuje požadavky nákladové efektivity (Skoupá J, Feltl D, prezentace na kongresu ČOS, květen 2012). V budoucnosti se budou plátcí nuceni zamyslet nad odlišným posuzováním nákladové efektivity u onkologických onemocnění, pokud chceme udržet vysoký standard terapie.

Nádory močového měchýře jsou jedny z nejnákladnějších nádorů z celoživotního pohledu pacienta. Údaje z Velké Británie (2001–2002) odhadují celkové roční náklady na více jak 55 mil £, přičemž 60 % nákladů jde na vrub neinvazivního karcinomu (NMIBC). Vyšší náklady na NMIBC jsou dány vyšším výskytem, vysokou mírou rekurence, delším přežitím, přechodem do invazivní formy s nákladnější a invazivnější terapií (1). Většina nákladů je alokována na preoperační, operační a postoperační management a následné sledování (klinické i laboratorní). Data z České republiky týkající se nákladů nejsou dostupná. Data o výskytu nádorů močového měchýře poskytuje NOR, který ukazuje trvale rostoucí výskyt s převahou stadia I (tvoří přibližně 60 %).

V zahraniční i domácí literatuře je popsána řada postupů, včetně intravezikální instilace léčiv, které snižují riziko recidiv a mají tak kromě zdra-

votních benefitů i potenciál pro snížení nákladů v dlouhodobém horizontu. Jedná se o instilaci:

- chemoterapie (jednorázové i opakované)
- BCG vakcíny (s/bez udržovací terapie)

Meta-analýza 7 randomizovaných studií hodnotila efekt jednorázové post-operační instilace Mitomycinu C oproti kontrole bez instilace (2). Parametrem efektivity byl podíl pacientů s recidivami v hodnoceném období 26 měsíců. Podíl recidivujících pacientů s instilací byl nižší (36,7 %) v porovnání s kontrolou, u které byla provedena pouze transuretrální resekce.

Efektivita a bezpečnost instilace BCG vakcíny je často hodnocena v zahraniční i domácí literatuře (3–6). Obvykle se jedná o studie zahrnující pacienty s různou mírou rizika recidivy, někdy je uvažována udržovací léčba. Výsledky ukazují nižší výskyt recidiv při instilaci BCG vs. samotná TUR a preferenci udržovací terapie s obvyklým podáním 12 dávek (5, 7). U pacientů s vysokým rizikem recidivy se dle meta-analýz klinických studií jeví podání BCG efektivnější než samotná chemoterapie (5).

Orientačním způsobem jsme propočítali náklady na 1 rok zabráněné recidivy. Náklady byly tvořeny náklady na vlastní léčivo, jeho případné ředění (relevantní pro chemoterapii) a aplikaci (instilaci včetně cystoskopie). Uvažovány byly platné úhrady léčiv a bodové ohodnocení jednotlivých výkonů.

Pokud vztáhneme rozdíl v nákladech k rozdílu v efektivitě (dle výše uvedeného vzorce) získáme inkrementální náklady na každý další případ zabráněné rekurence hodnoceného vs. standardního přístupu. Náklady na transuretrální resekci netřeba

do kalkulací započítávat, protože je identická jak pro standardní, tak i pro hodnocenou intervenci.

Náklady na rok zabráněné recidivy se pohybují ve vztahu ke zvolené technologii od 10–220 tisíc Kč. Byť se nejedná o malé částky, je tyto třeba vztahovat k potenciálním nákladům při progresi onemocnění. Výrazným benefitem zabráněné recidivy je i signifikantní zvýšení kvality života nemocných. Z tohoto pohledu je třeba považovat intravezikální léčbu za nákladově efektivní. Vysoký počet indikovaných pacientů s výrazným dopadem na rozpočet plátců, ale i medicínské důvody (např. odlišná snášenlivost intravezikální léčby) jsou důvodem pro individuální posouzení pacientů podle míry rizika. Toto stanovisko je v souladu s odbornými doporučeními (8).

## Literatura

1. Sangar VK, Ragavan N, Matanhelia SS, et al. The economic consequences of prostate and bladder cancer in the UK. *BJU Int* 2005; 95: 59–63.
2. Sylvester R J, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J. Urol.* 2004; 171: 2186–2190.
3. Huncharek M, Kupelnick B. Impact of Intravesical Chemotherapy Versus BCG Immunotherapy on Recurrence of Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: Meta-analytic Reevaluation. *American Journal of Clinical Oncology* 2003; 26(4): 402–407.
4. Boehle A, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2006; 169(1): 90–95.
5. Shelley MD, Court JB, Kynaston H, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database SystRev (England)* 2003 pCD003231.
6. Havránek O, et al. Komplikace intravezikální terapie svalovinu neinvazivního karcinomu močového měchýře vakcínou BCG. *Ces Urol* 2010; 14(2): 92–98.
7. Han RF, Pan JG. Canin travesical bacillus Calmette-Guerin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology* 2006; 67(6): 1216–1223.
8. Babjuk M, et al. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer. *European Association of Urology* 2012.

Článek přijat redakcí: 10. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 10. 10. 2012

## MUDr. Jana Skoupá

nezávislý konzultant

Pod Šmukýřkou 1 048/2, 150 00 Praha 5

jana.skoupa@iol.cz