

A darifenacin költséghatékonysági elemzése hiperaktív hólyag szindróma kezelésében

Rózsa Péter, Hosptess Kft., Eötvös Loránd Tudományegyetem
Herczeg Balázs, Semmelweis Egyetem

A NICE 2006-ban jelentette meg a hiperaktív hólyag szindróma (OAB) kezelésével kapcsolatos irányelvét. A klinikai vizsgálatok valamint a költségvonzat figyelembevételével megállapította, hogy az OAB kezelése során az elsődlegesen választandó hatóanyag az azonnali hatású oxybutynin. Oxybutynin intolerancia esetén, másodvonalon alkalmazandó hatóanyagok a darifenacin, a solifenacin, a tolterodine, a trospium, vagy a hosszú hatású transzdermális oxybutynin [1].

Elemzésünk célja annak vizsgálata, hogy a NICE irányelv alapján, a darifenacin költséghatékony terápia-e másodvonalon, oxybutynin rezisztencia esetén a magyarországi finanszírozási környezetben.

Az elemzés során azt az eredményt kaptuk, hogy a heti inkontinencia események számának egy százalék-pontos csökkenése 1847,59 Ft-ba kerül a darifenacin alkalmazásával a placebohoz képest.

A darifenacint egy másik új generációs szelektív antimuszkarin hatású hatóanyaghoz (solifenacin) hasonlítva, arra a következtetésre jutottunk, hogy a hatékonyság további egy százalék ponttal történő növelése 74,43 Ft-ba kerül a solifenacin terápia alkalmazásával a darifenacinhoz képest.

A kapott inkrementális költséghatékonysági arányszámok alapján úgy véljük, hogy a NICE ajánlása Magyarországon is megalapozott, azaz mind a darifenacin, mind a solifenacin költséghatékonyan alkalmazható oxybutynin intolerancia esetén.

NICE guidelines were published in 2006 in the topic of overactive bladder. With consideration of the clinical trials and the costs, it recommends immediate release oxybutynin to be the agent of first choice. If immediate release oxybutynin is not well tolerated, darifenacin, solifenacin, tolterodine, trospium or slow-release transdermal oxybutynin can be used in second line [1].

The objective of our analysis is to determine whether darifenacin is cost-effective according to the NICE guidelines in second line, in the case of oxybutynin resistance, in the Hungarian financing environment.

From our analysis we got the result that 1 percentage point decrease in the weekly number of incontinence episodes costs 1847,59 HUF with darifenacin relative to placebo.

Comparing darifenacin to another new generation urinary antispasmodic (solifenacin), we came to the conclusion that increasing efficacy by 1% costs 74,43 HUF with solifenacin compared to darifenacin.

Based on the calculated incremental cost effectiveness ratios, we found that the NICE recommendation is also reasonable in Hungary, namely both darifenacin and solifenacin are cost-effective in the case of oxybutynin intolerance.

BEVEZETÉS

A vizeletinkontinencián – a Nemzetközi Kontinencia Társaság (IAC) definíciója alapján – a húgycsövön át történő akaratlan vizeletvesztést értjük. Ez gyakorta váratlan helyen és időben jelentkezik, ami jelentősen rontja a betegek életminőségét. Magyarországon a felnőtt nők körében a leggyakoribb az előfordulása: nagyságrendileg 300-500 ezer nő szenved miatta [2]. Az inkontinencia prevalenciája az életkor előrehaladtával nő és jellemzően az 50 év feletti nőknél jelentkezik [3].

A szakirodalom négyféle inkontinenciát különböztet meg: a sürgősségi (urge) inkontinenciát, a stressz inkontinenciát, a reflex inkontinenciát és a túlfolyásos inkontinenciát [3].

Napjainkban csak az idiopátiás és a neurogén eredetű akaratlan detrusor kontrakciók okozta inkontinencia kezelésére szolgáló uroszelektív hatású készítményekről van megfelelő ismeretanyagunk [4]. Ezek röviden ismertetve a következők:

- Az antimuszkarin (antikolinerg) hatású szerek a hólyag kontrakciója, főként a detrusor izomzatban lévő muszkarin (kolinerg) receptorok stimulálása következtében valószínűsíthetően meg, ezért az antimuszkarin (antikolinerg) hatású szerek jól alkalmazhatók a kontrakció képesség és készség csökkentésére. A kezelés hatására nő a hólyagkapacitás, valamint csökken az akaratlan hólyagkontrakciók száma, erőssége, időtartama és a hólyagkontraktilitás is [4]. Ezen gyógyszerek közé tartoznak az atropin, a trospium chlorid, tolterodine, darifenacin és a solifenacin tartalmú készítmények.

A napi gyakorlatban a kevert hatásmechanizmusú gyógyszerek a leginkább elterjedtek. Az ebbe a csoportba tartozó oxybutynin antikolinerg és direkt izomrelaxáns hatása mellett, lokális anesztetikus tulajdonsággal is rendelkezik.

Az OAB kezelése során ezen felül további hatóanyag csoportokat is alkalmaznak (pl. kalcium csatorna blokkolókat, antidepresszánsokat stb.) [4].

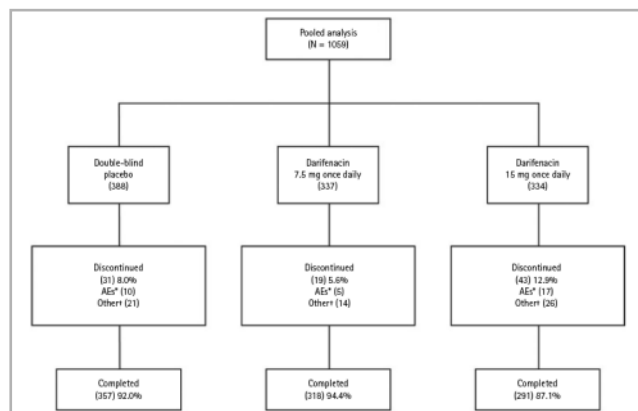
A darifenacin helye az OAB kezelésében, hatékonysági paraméterek:

A darifenacin egy új második generációs uroszelektív M3-muszkarinreceptor antagonistája. Az M3-receptor a legfontosabb altípus, amely a húgyhólyagizomzat kontrakciójá-

nak szabályozásáért felelős. Az ajánlott kezdő adag naponként 7,5 mg. Azon betegek esetében, akiknek a tüneteit nagyobb mértékben kell csökkenteni, a napi adag 15 mg-ig emelhető [5].

A készítmény hatásosságát a költséghatékonysági vizsgálat során is felhasznált tanulmányon keresztül mutatjuk be: Chapple et al. metaanalízise három multicentrikus, dupla vak, fázis III-as klinikai vizsgálat összevonásából született [6].

Összesen 4 hetes (kimosási és run-in) szakaszt követően a randomizáció a következőképp történt: 337 beteg részesült napi egyszeri 7,5 mg darifenacin CR, 334 beteg napi egyszeri 15 mg darifenacin CR terápiában és 388 beteg kapott placebót. (A vizsgálat felépítését az 1. ábra szemlélteti.)



1. ábra
A vizsgálat felépítése – Chapple et al. vizsgálata [6]

A 12 hetes vizsgálatban elsődleges végpontként a kiinduláshoz mért heti inkontinencia események medián változása (csökkenése) szerepelt. A másodlagos végpontok a következők voltak: az átlag napi vizeletürítések, sürgető késztetések száma, a sürgető késztetések súlyossága, a hólyagkapacitás, az éjszakai vizeletek heti átlag száma, valamint azon inkontinenciás epizódok heti átlaga, amelyek ruha- vagy betétcserét eredményeztek.

A darifenacin kezelés a kiinduláshoz képest szignifikánsan ($p < 0,01$ mindkét karon) csökkentette a medián heti inkontinencia események számát a placebohoz viszonyítva. A 7,5 mg-t szedő csoport esetén a csökkenés: -8,8 esemény/hét (-15,1 és -4,4); -68,4 százalék, a 15 mg darifenacin esetén: -10,6 esemény/hét (-17,3 és -5,8), -76,8 százalék. A másodlagos végpontok változásai is szignifikánsnak bizonyultak a darifenacin karon (a hólyagkapacitás esetén $p < 0,01$, a többi végpontnál $p < 0,001$ értékkel). Szignifikáns ($p < 0,01$) dózisfüggő válasz volt kimutatható, amennyiben a 7,5 mg darifenacint 15 mg-ra emelték [6].

KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI ELEMZÉS

Költséghatékonysági vizsgálatunk első részében komparátornak a nem kezelést (placebó) választottuk. A második részben pedig a darifenacint egy másik, gyakran alkalmazott antimuszkarin hatású hatóanyaghoz, a solifenacinhoz hasonlítottuk.

A költségek közül csak a direkt gyógyszerköltséget vettük figyelembe, így elemzésünk konzervatívnak tekinthető. A „nem kezelés” esetén nem számoltunk egyéb olyan tényezőkkel, mint pl. az inkontinenciabetétek, szövödmények vagy a húgyúti infekciók kezelési költsége. Ezek figyelembevételével a költséghatékonysági eredményeink tovább javulnának.

Költséghatékonysági vizsgálatot végeztünk, mivel a nem kezelés és a kezelés kimenete között szignifikáns különbség van. Időtávnak Chapple és munkatársai által végzett meta-analízis időtávját (12 hét) választottuk, így a költségek diszkontálása nem szükséges.

Az ICER hatásossági paraméterét a Chapple és munkatársai által elvégzett meta-analízisből származtatjuk, amely elsődleges kemény végpontként a heti inkontinencia események medián változását vizsgálta. Eszerint a medián csökkenés heti 8,8 (68,4 %) esemény volt a darifenacinnal (7,5 mg/nap) kezelt betegek körében (-15,1; -4,4). Ez az érték a placebo esetén 53,8 % [6].

Elemzésünk második részében a darifenacint a magyar piacon is elérhető, másik új generációs szelektív antimuszkarin, a solifenacin (VESICARE® 5 mg 28x filmtabletta) hatóanyaggal hasonlítjuk össze. A készítmény támogatott és indikációs körét tekintve megegyezik a darifenacin indikációjával.

Indirekt összehasonlítást végzünk, mivel a két hatóanyaggal mindezülig „head to head” összehasonlítás (darifenacin vs. solifenacin) nem történt.

A darifenacin esetében a kiválasztott tanulmány a már korábban hivatkozott és ismertett Chapple és munkatársai által végzett meta-analízis [6], míg a solifenacin esetében egy Cardozo és munkatársai által jegyzett multicentrikus, randomizált, kontrollált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatból indultunk ki [8].

Az átlagéletkor, nemi arány (80-85 százalék nő) illetve testsúly tekintetében a két vizsgálat között az eltérés statisztikailag nem szignifikáns. Az egyes karok betegszámai is hasonló nagyságrendűek ($n=286$ az 5 mg-os solifenacin-csoportban, míg $n=330$ a darifenacin-csoportban) és a vizsgálat időtávját is megegyezik. Így az összehasonlítást megalapozottnak tartjuk.

Az elemzés klinikai „outcome-jának” olyan hatásossági paramétert választottunk, amelyet mind a két kiválasztott tanulmányban mértek. Ennek a feltételnek csak egy paraméter felelt meg: a napi sürgető késztetéses események számának változása.

A Chapple et al. tanulmány alapján a napi egyszeri 7,5 mg darifenacin a napi sürgető késztetéses események kiindulási értékét (8 esemény/nap.) átlagosan 2,0 eseménnyel (29 %) csökkentette (betegszám, $n=330$). Ezzel szemben a placebo esetén a csökkenés 8,2 esemény/nap kiindulási érték mellett, 1 esemény/nap volt (14,3 százalék) ($n=384$). A két kar közötti különbség tehát $29 - 14,3 = 14,7$ százalékpont [6].

Cardozo és munkatársai tanulmánya alapján a napi egyszeri 5 mg solifenacin átlagosan 51,4 százalékkal csökken-

tette a napi sürgető készítő esemény számát a kiinduláshoz képest. A placebo karon 33 százalékos csökkenést figyeltek meg. Az abszolút csökkenés tehát $51,4 - 33 = 18,4$ százalékpont [9].

A vizsgált betegcsoportot ebben az esetben is a hiperaktív hólyagszindrómás betegek képezik. Az elemzést a társadalom nézőpontjából készítjük el. Költséghatékonysági vizsgálatot végzünk, mivel a nem kezelés és a kezelés kimenete között szignifikáns különbség van. Mindkét vizsgálat időtávja 12 hét volt, ezért elemzésünkben mi is ezt az időtávot választjuk, így a költségek diszkontálása nem szükséges.

A tanulmányok időtávjához igazodva 12 hetes gyógyszerköltséggel számoltunk, a vizsgálatokban alkalmazott dózissal, amely egyébként azonos a WHO által meghatározott DDD-értékkel.

Név	Kiszerezés	Bruttó Fogyasztói ár (Ft)	Napi terápiás költség (Ft)
EMSELEX® 7,5 MG RETARD TABLETTA	28x	9123	325,82
VESICARE 5 MG FILMTABLETTA	30x	9873	329,1
PLACEBÓ			0

2. ábra

A komparátor terápiák költsége. Forrás: [7]

A darifenacin terápia összköltsége $12 \times 7 \times 9123/28 = 27\,369$ Ft teljes bruttó fogyasztói áron. A solifenacin hazánkban VESICARE® néven törzskönyvezett. Mivel az alkalmazási előírat alapján a tablettát nem felelhet, ezért az 5 mg hatáserősségű, 30x kiszerezés árával kalkulálunk. Így a solifenacin terápia teljes költsége $7 \times 12 \times 9873/30 = 27\,644,4$ Ft teljes bruttó fogyasztói áron. A nem kezelés (placebó) költségét 0 Ft-ban állapítottuk meg [7].

A klinikai vizsgálatokat alapján az ICER számításához szükséges hatásossági paraméterek a következők:

Hatóanyag	Sürgős készítő események számának változása a kiinduláshoz képest (%)	Abszolút differencia a placebohoz viszonyítva (százalék)	Forrás
darifenacin	-29		[6]
placebó	-14,3	14,7	[6]
solifenacin	-51,4		[9]
placebó	-33	18,4	[9]

3. ábra

Hatásossági paraméterek összefoglalása

A két vizsgálat alapján a placebohoz mért hatásosság növekmény 14,7 illetve 18,4 százalékpont.

KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI EREDMÉNYEK

Chapple et al. vizsgálatának elsődleges kemény végpontját vizsgálva az ICER értéke 1874,59 Ft/százalékpontnak adódott. Azaz a heti inkontinencia események számának egy százalékpontos csökkenése 1847,59 Ft-ba kerül a darifenacin alkalmazásával a placebohoz képest (4. ábra).

$$ICER_1 = \frac{27.369 - 0}{68,4 - 53,8} = 1874,59 \text{ Ft/százalékpont}$$

4. ábra

Költséghatékonysági vizsgálat eredménye I.

A solifenacin a placebohoz képest 18,4 százalékponttal csökkenti a sürgető készítő események számát. A darifenacin esetén ez az érték 14,7 százalékpont. Ha a darifenacint solifenacinnal hasonlítjuk, az ICER 74,43 Ft/százalékpontnak adódik (5. ábra).

$$ICER_2 = \frac{27.644,4 - 27.369}{18,4 - 14,7} = 74,43 \text{ Ft/százalékpont}$$

5. ábra

Költséghatékonysági vizsgálat eredménye II. [8]

Azaz a hatásosság egy százalékponttal történő további növelése 74,43 Ft-ba kerül a solifenacin terápia alkalmazásával a darifenacinhoz viszonyítva.

KONKLÚZIÓ

Elemzésünkben a darifenacin költséghatékonyságát vizsgáltuk a nem kezeléssel illetve egy aktív komparátorral szemben hiperaktív hólyag szindrómás betegekben, szűkített indikációban, oxybutynin rezisztencia/intolerancia esetén.

A kapott inkrementális költséghatékonysági arányszámok alapján úgy véljük, hogy a NICE ajánlása Magyarországon is megalapozott, azaz mind a darifenacin mind a solifenacin hatékonyan alkalmazható oxybutynin intolerancia esetén.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] National Institute for Health and Clinical Excellence (2006): Urinary incontinence. The management of urinary incontinence in women
- [2] Matányi Sándor: A női vizeletinkontinencia konzervatív kezelése, LAM 2003; 13 (4): 304-9.

- [3] Simon Zsolt: a vizeletinkontinencia gyógyszeres kezelése, LAM 2004; 14 (7): 475-80.
- [4] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a vizelet inkontinencia konzervatív kezeléséről, Urológiai Szakmai Kollégium, érv.: 2010.

- [5] EMSELEX® Alkalmazási Előírat, www.pharmindex.hu
 [6] Chapple et al.: A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muskarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder, 2005 BJU International, 95: 993-1001.

- [7] Országos Egészségbiztosítási Pénztár 2009. szeptember 1-i gyógyszerterzs
 [8] Cardozo et al.: Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder, The Journal of Urol, 172, 1919-1924; Nov 2004.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Rózsa Péter 2007-ben végzett a Budapesti Corvinus Egyetemen nemzetközi gazdaság és egészségügyi közgazdaságtan szakirányon. 2008-ban elvégezte az Eötvös Loránd Tudományegyetem gyógyszerpolitika és gyógyszer-gazdaságtan szakirányú továbbképzési szakát. Jelenleg az ELTE Szociálpolitikai doktori iskolájában PhD-hallgató.

Fő kutatási területe a különböző állami szabályozási mechanizmusok hatékonyságának vizsgálata az egészségügyön belül.



Herczeg Balázs 2001-ben végzett a SOTE Gyógyszerészkarán, 2004-ben gyógyszerész-közgazdász oklevelet szerzett, 2006-ban részt vett a Vienna School of Clinical Research által szervezett Health Outcomes kurzusokon. Jelenleg PhD-hallgató a SOTE GYOK Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézetében. Kutatási és ér-

deklódási területe: a vesetranszplantáció és dialízis költséghatékonyságának modellezése illetve a generikus gyógyszerek piaci bevezetése és a generikus program sikerének elemzése. Egészség-gazdaságtani tárgykörben az utóbbi években több publikációja jelent meg.

Fájdalmasan keveset tudunk a depresszióról

Nagyon keveset tudunk a depresszió lehetséges testi tüneteiről, derül ki a Házipatika.com egészségügyi portál felméréséből, amelyet 1211-en töltöttek ki.

A WHO adatai szerint világszerte évente kb. 100 millió embernél alakul ki depresszió. Az alapellátásban megjelenő betegek mintegy 10%-a depressziós. 1990-ben a depresszió a 4. helyen állt a társadalom és a beteg számára legnagyobb terhet jelentő betegségek listáján, és előreláthatólag 2020-ban akár már első lehet. A depresszió Magyarországon is népbetegség, ezért az egészségügyi portál szerkesztői fontosnak tartották, hogy látogatóik között felmérjék, mennyit tudnak ténylegesen a betegségről. A 9 kérdésből álló kvíz során a depresszió általános tüneteinek ismertségén túl arra is választ vártak, mennyire ismerik a teszt kitöltői a depressziós betegeket gyakran sújtó, életminőségüket és gyógyulási esélyeiket rontó maradványtünetekhez kötődő tényeket, de azt is megkérdezték, mikor gyanítható, hogy egy gyermeknél megjelennek a depresszió tünetei.

A felmérés készítői arra nem kérdeztek rá, hogy a kitöltő, vagy valamely családtag érintett-e a depresszióban, a cél az általános ismeretek felmérése volt. A teszt két hétig volt látható az oldalon és több mint 1200-an töltötték ki. Bár a felmérés a mintavételi módszer miatt nem reprezentatív, azonban eredménye jól mutatja, hogy a portál egészségügyi kérdésekben az átlagnál járatosabb látogatói is csupán felszínes tudással rendelkeznek erről a nagyon súlyos és sokakat érintő betegségről. A válaszadók 97 százaléka ugyan tisztában volt azzal, hogy a betegségnek hangulati tünetei vannak, azt azonban csak már mintegy 30 százalékuk tudta, hogy a depressziót kísérhetik fájdalmas testi tünetek is. Azt még ennél is kevesebben tudták, hogy a depressziós betegek több mint 40 százalékánál legalább egy fájdalmas testi tünet előfordul. Ez négyszer annyi, mint a nem depressziósok körében észlelt fájdalom gyakorisága. A depresszió kapcsán fellépő fájdalmas testi tünet lehet ízületi és végtag fájdalom, hátfájdalom, hasi fájdalom, fejfájás és egyéb diffúz testi fájdalmak. Ez a tünet tovább rontja a depressziós betegek életminőségét. Szintén kevesen ismerték azt a ténytet, hogy a részlegesen feltárt tünetek miatt alulkezelt betegek sokkal nagyobb kockázattal élnek át súlyos depressziót, gyakoribbak a depressziós epizódok és hamarabb térhet vissza a betegség.