

## A celecoxib költséghatékonysági vizsgálata rheumatoid arthritisben

Inotai András, Dr. Mészáros Ágnes,  
Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet

Az egészségügyben meglévő használdozat-költségek miatt egyre inkább előtérbe kerül az egészségügyi technológiák orvos-szakmai szempontjai mellett azok költséghatékonysági szempontjainak figyelembevétele is.

Munkánk célja a rheumatoid arthritisben (RA) alkalmazható nem-szteroid gyulladásgátlók (NSAID) terápiás alternatíváinak (hagyományos NSAID, NSAID+PPI, szelektív COX2 gátló) teljeskörű gazdasági elemzése döntési fa modell alapján. Az eredményoldalon minőséggel súlyozott életév (QALY), költségoldalon a gyógyszeres terápia valamint a gastrointesztinális (GI) és kardiovaszkuláris (CV) mellékhatások gyógyszeres és kórházi kezelési költsége került számszerűsítésre. Bemeneti paramétereinket egyváltozós, determinisztikus érzékenységi vizsgálatnak vetettük alá.

Eredményeink azt mutatják, hogy a hagyományos NSAID-hez képest mindkét gastroprotektív terápiás stratégia többlet költségért többlet egészségnyereséget biztosít. (NSAID+PPI vs. NSAID: 3,59 M Ft/QALY (kb. 10 500 GBP); COX2 vs. NSAID: 14,94 M Ft/QALY, (kb. 43 800 GBP). Az NSAID+PPI kombinációs terápia tehát költséghatékony a hagyományos NSAID monoterápiához képest. A COX2-es választást viszont az NSAID+PPI terápia dominálja, ezért alkalmazása nem javasolt széleskörűen, hanem specifikus kockázatú betegcsoportokban lehet indokolt.

*The aim of this paper was to evaluate the cost-effectiveness of celecoxib compared to conventional NSAIDs and NSAID+PPI in reumathoid arthritis. A decision tree model was developed to evaluate one year treatment strategies. In our model therapeutically equivalent doses of NSAIDs were applied therefore we assumed NSAIDs to be equally effective inspite of different doses used. Therefore the only difference among treatments can be seen in the side effect profile of the drugs. Medical costs, the costs of the side effects (GI, cardio-vascular (CV) events) and QALYs were calculated to gain ICER. Evaluations were made from a third party payer's perspective. We performed a one-way deterministic sensitivity analyses. Our model indicates that, NSAID+PPI is cost effective compared NSAID monotherapy (ICER: 14 287 EUR/QALY), but celecoxib was dominated by the combination therapy.*

### BEVEZETÉS

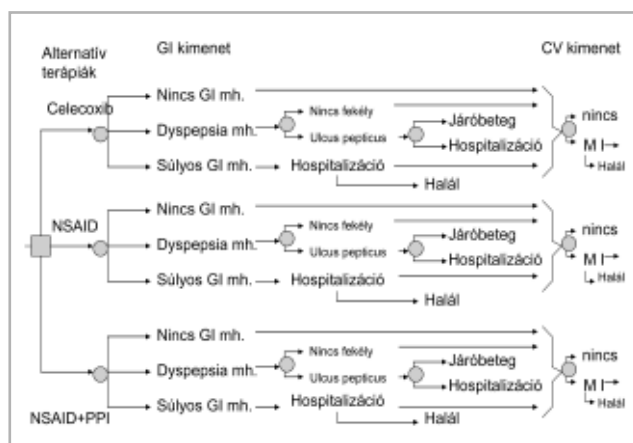
A rheumatoid arthritis (RA) egy gyulladással autoimmun megbetegedés, általában először a kéz és láb kisízületeit érinti. Krónikus lefolyása és a mozgásra gyakorolt korlátozó hatása miatt a betegek életminőségét jelentősen rontja [1]. Bár kezelésének alapját mára a bázisterápiás (DMARD) szerek képezik, ezek mellett még mindig sok beteg szed NSAID készítményeket is. Ez utóbbiak krónikus alkalmazása gyakran súlyos gastrointesztinális (GI) mellékhatásokhoz vezethet [2], ezért nagy várakozások előzték meg a szelektív COX2 gátlók, így az elsőként kifejlesztett celecoxib megjelenését is, amely a hagyományos, inkább a COX1 izoenzimet gátló NSAID-okkal szemben, megoldást ígért a fenti problémára [3].

### CÉLKITŰZÉS

Tanulmányunk célja a rheumatoid arthritis kezelésében használatos celecoxib, NSAID, és NSAID+PPI terápiák költséghatékonysági viszonyainak vizsgálata [4].

### MÓDSZEREK

Egy éves terápiát bemutató döntési fa modellt készítettünk (1. ábra), melynek segítségével a szisztematikus irodalom elemzésből származtatott klinikai valószínűségek [5] és a hazai költségadatok segítségével meghatároztuk az inkrementális költséghatékonysági rátát (ICER). Az eltérő csoportba (NSAID, COX2) tartozó különböző hatóanyagok hatásosságát a javasolt terápiás dózisban [5] adagolva több

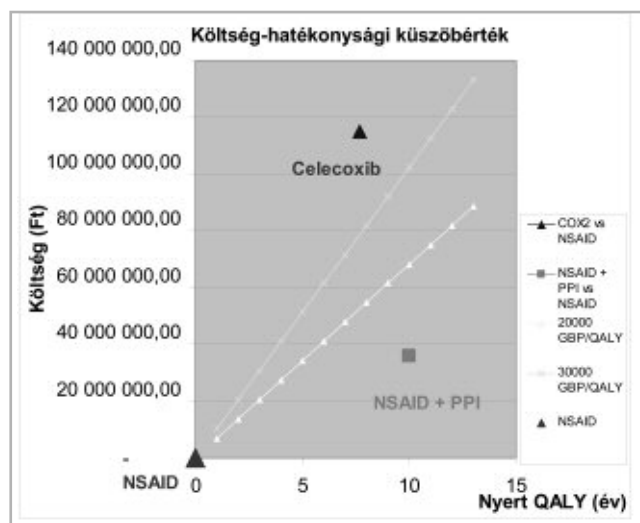


1. ábra  
A döntési fa modellje

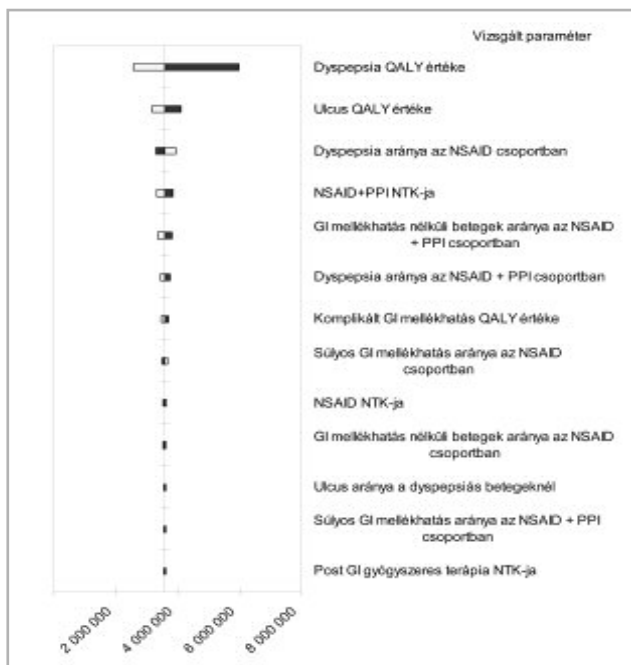
vizsgálat is azonosnak tekinti [6], ezért a készítmények között csak a mellékhatás-profilban tettünk különbséget. Az eredményességet életminőséggel korrigált életévekben vizsgáltuk, a költség oldalán a gyógyszeres terápia költségét a 2008. januári Pharmindex online, a mellékhatások (gyógyszeres és kórházi) kezelésének költségét a HBCs 5.0 alapján számoltuk. A modellt egyváltozós, determinisztikus érzékenység-vizsgálatnak vetettük alá. A közel 50 bemeneti paramétert + 5%-kal megváltoztatva azok kerültek a tornádó-diagramon ábrázolásra, amelyek az alap ICER értékét + 1%-nál jobban befolyásolják. Az 1 éves időtáv miatt nem alkalmaztunk diszkontálást.

**EREDMÉNYEK**

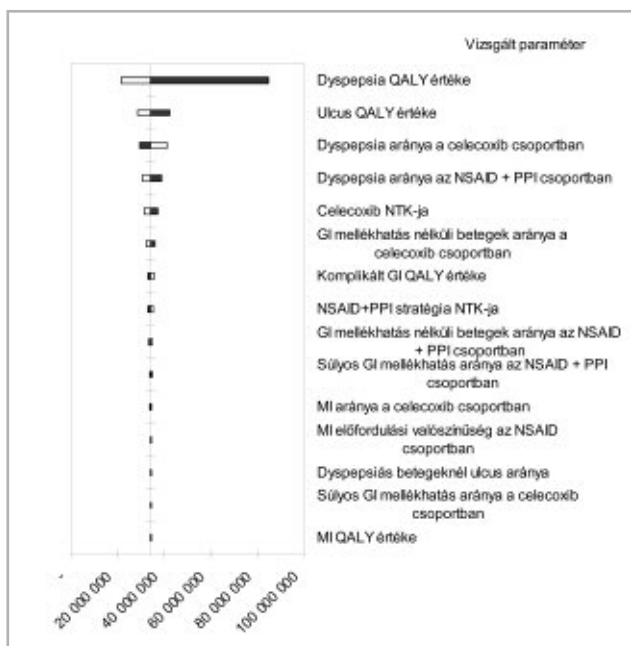
Számításaink szerint a hagyományos NSAID és PPI kombináció dominánsnak bizonyult a COX2 választással szemben. (2. ábra) Az ICER értékek a különböző terápiás stratégiáknál az alábbiak szerint alakultak: NSAID+PPI vs. NSAID: 3,59 M Ft/QALY (kb. 10 500 GBP); COX2 vs. NSAID: 14,94 M Ft/QALY, (kb. 43 800 GBP). NSAID+PPI kombinációs terápia esetében az ICER jóval a 20-30 ezer angol font körüli NICE költség-hatékonysági sáv alatt helyezkedik el, így az hazai viszonylatban is költség-hatékonynak tekinthető a hagyományos NSAID-okhoz képest. Az első tornádó-diagram (3. ábra) ennek a növekményi költség-hatékonysági rátának az érzékenység-vizsgálatát tartalmazza. Mindebből következik, hogy finanszírozói szempontból a kombinációs terápia tekinthető a standard terápiának, hiszen az egészség-gazdaságtani elemzésekben általában a standard terápiát alkalmazzák komparátorként. Ezért a celecoxib komparátorának sem az NSAID monoterápiát, hanem az NSAID+PPI kezelési stratégiát célszerű tekintenünk. Ezen két választás (a dominancia miatt negatív) ICER-jének érzékenység-vizsgálatát ábrázolja a második tornádó-diagram (4. ábra). A grafikonok alapján kijelenthető, hogy a növekményi költség-hatékonysági rátá-



2. ábra  
A költség-hatékonysági térkép jobb felső kvadránsa



3. ábra  
Tornádó diagram az NSAID+PPI vs. NSAID érzékenységi vizsgálatához



4. ábra  
Tornádó diagram az NSAID+PPI vs. celecoxib érzékenységi vizsgálatához

ra mindkét esetben a hasznosság-értékek változása gyakorolja a legnagyobb hatást.

**KÖVETKEZTETÉSEK**

Eredményeink alapján a NSAID+PPI kombinációs terápia általánosan ajánlható választás lehet, a celecoxib alkalmazása viszont a kombinációs terápiára való intolerancia, il-

letve specifikus rizikófaktorú, korlátozott betegcsoportokban lehet megfelelő választás. Érdekes lenne a számításokat fokozott GI kockázatú betegeken is elvégezni, ahol a celecoxib+PPI kombinációjának kedvező GI profilja jelentős befolyásoló tényező lehet. Ezeknél a betegeknél az emelkedett kockázat miatt a megnövekedett napi terápiás költségek (NTK) súlya relatíve kisebb, adott esetben viszont nem feltétlen elegendő az a GI mellékhatásbeli nyereség, amit az NSAID+PPI önmagában nyújthat. A celecoxib+PPI kombinációs terápia azonban több kötöttséggel rendelkezik:

- nyilvánvalóan a legdrágább, finanszírozó szempontból nézve a NTK megközelíti az 500 Ft-ot, míg az NSAID+PPI esetében az NTK kb. 135 Ft,
- a fokozott CV kockázatú betegek eleve kiesnének a potenciális alkalmazók közül, RA-ben pedig a fokozott CV kockázat amúgy is problémát jelent,
- a fokozott CV kockázat miatt indokolható lenne a profilaktikus ASA (100 mg, bélben oldódó, 1 tbl/die) adása, ami növeli az NTK-t, ugyanakkor ez utóbbi, mint szelektív COX1-es NSAID, elég lehet a celecoxib hagyományos NSAID-hoz képest meglévő GI előnyének eliminálására [7].

A modell több korláttal rendelkezik: a döntési fa felépítéséből következően nem képes kezelni az időbeliséget, valamint egy adott mellékhatás (pl. fekély) kialakulása utáni megnövekedett GI kockázatot. Szintén korlátozza a pontosságot a HBCs-alapú hospitalizációs költségszámítás, az ebből eredeztethető pontatlanságok (túlkódolás stb.) ismeretek. A korlátozottan rendelkezésre álló hazai hasznosság adatok (pl. RA+GI mellékhatás hasznosság értéke) miatt ezeket negyedéves értékekből kellett meghatározniuk számításokkal és átlagolással.

## ÖSSZEGRÉS

Összefoglalásul megállapítható, hogy az angliai 20-30 ezer fontos költséghatékonysági sáv alkalmazásával a hagyományos NSAID-okhoz képest az NSAID+PPI kombinációs terápia költséghatékonyan tekinthető, amíg a celecoxibot ez utóbbi már dominálja. A celecoxib használata így korlátozott betegcsoportban lehet választás, a modell alapján a csak GI mellékhatásbeli előnyei a jelenlegi többletköltségét nem minden esetben indokolják.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Mészáros Ágnes, Vincze Zoltán: Életminőség vizsgálata asthma bronchialis és rheumatoid arthritises betegek körében, *Orvosi Hetilap*, 2003;9:423-427
- [2] Laine L: Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs, *J Pain Symptom Manage*, 2003;2:32-40
- [3] Dai C: Stafford RS, Alexander C: National trends in cyclooxygenase-2 inhibitor use since market release: nonselective diffusion of a selectively cost-effective innovation, *Arch. Intern. Med*, 2005;2:171-177
- [4] <http://www.eum.hu/main.php?folderID=3746&objectID=6000268> [2008. 08. 05.]
- [5] Yun HR, Bae SC: Cost-effectiveness analysis of NSAIDs, NSAIDs with concomitant therapy to prevent gastrointestinal toxicity, and COX-2 specific inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis, *Rheumatol. Int*, 2005;25:9-14
- [6] Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al.: Antiinflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial, *JAMA*, 1999;282:1921-1928
- [7] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al.: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial, *JAMA*, 2000;284:1247-1255

## A SZERZŐK BEMUTATÁSA



**Inotai András** 2007-ben szerzett gyógyszerészi diplomát a Semmelweis Egyetemen. 2008-ban az ELTE Társadalomtudományi Karán gyógyszerpolitika és gyógyszergazdaságtan szakirányú továbbképzésen szerzett diplomát. 2007-től a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának PhD hallgatója. Kutatási területei: gyógyszer-technologiaelemzés,

gyógyszerutilizáció.

**Dr. Mészáros Ágnes** 1997-ben a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán szerzett diplomát, 2003-ban Ph.D. fokozatot szerzett, 2005-ben végzett a University of York-on MSc in Health Economics szakon. Jelenleg a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán, az Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet adjunktusa. Kutatási területek: farmakökonómiai vizsgálatok és életminőség elemzés, klinikai gyógyszerészet.