

Οικονομική Αξιολόγηση
παραγόντων anti-TNF σε ασθενείς
με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα στην
Ελλάδα

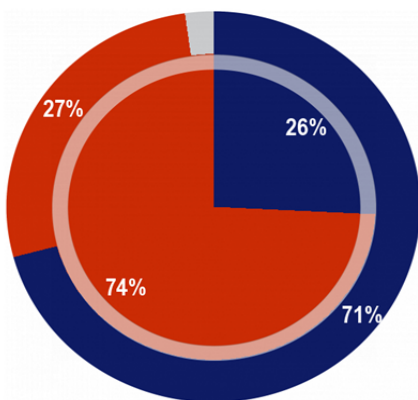
Βασίλης Τσεκούρας M.D., M.Sc.

Medical Team Lead, Global Innovative Pharma

Pfizer Hellas S.A.

ΓΕΝΙΚΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΕΛΛΑΔΑ, 2013: μεγάλη πρόοδος είναι αναγκαία

QC2. Πώς θα αξιολογούσατε τη γενική ποιότητα της ιατρικής περίθαλψης στη (ΧΩΡΑ ΜΑΣ);

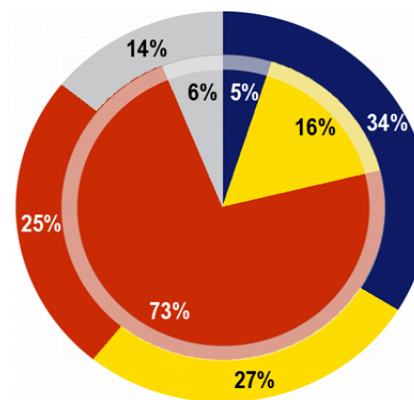


EU28 Εξωτερικό κυκλικό διάγραμμα

EL Εσωτερικό κυκλικό διάγραμμα

	EU28		EL	
	EB80.2 2013	2013-2009	EB80.2 2013	2013-2009
● Σύνολο 'Καλή'	71%	+ 1	26%	+ 1
● Σύνολο 'Κακή'	27%	- 1	74%	- 1
● Δεν γνωρίζω	2%	=	0%	=

QC3. Με βάση αυτά που γνωρίζετε, πιστεύετε ότι η ποιότητα της ιατρικής περίθαλψης στη (ΧΩΡΑ ΜΑΣ) σε σύγκριση με άλλα κράτη μέλη της ΕΕ είναι...;



EU28 Εξωτερικό κυκλικό διάγραμμα

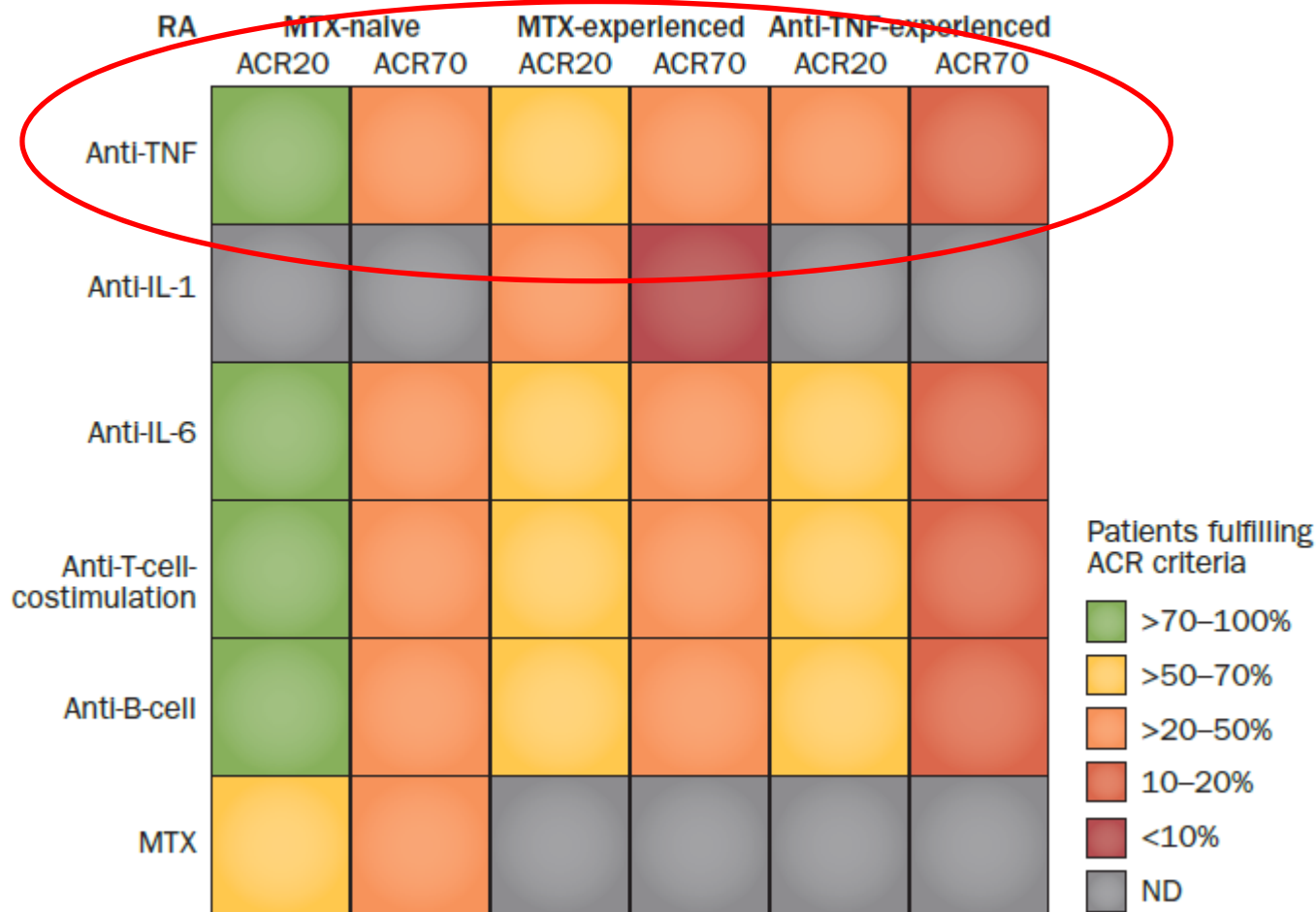
EL Εσωτερικό κυκλικό διάγραμμα

	EU28		EL	
	EB80.2 2013	2013-2009	EB80.2 2013	2013-2009
● Καλύτερη	34%	+ 1	5%	+ 2
● Ίδια	27%	- 3	16%	- 1
● Χειρότερη	25%	- 1	73%	- 4
● Δεν γνωρίζω	14%	+ 3	6%	+ 3

Ποιοτική Φροντίδα: εκπαιδευμένο προσωπικό, αποτελεσματικές θεραπείες

Ευρωβαρόμετρο, 2013

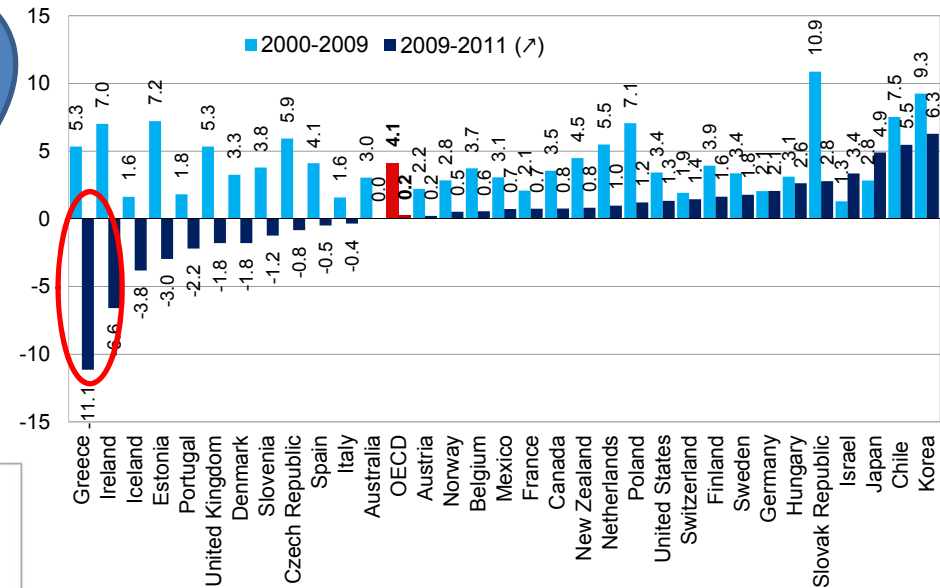
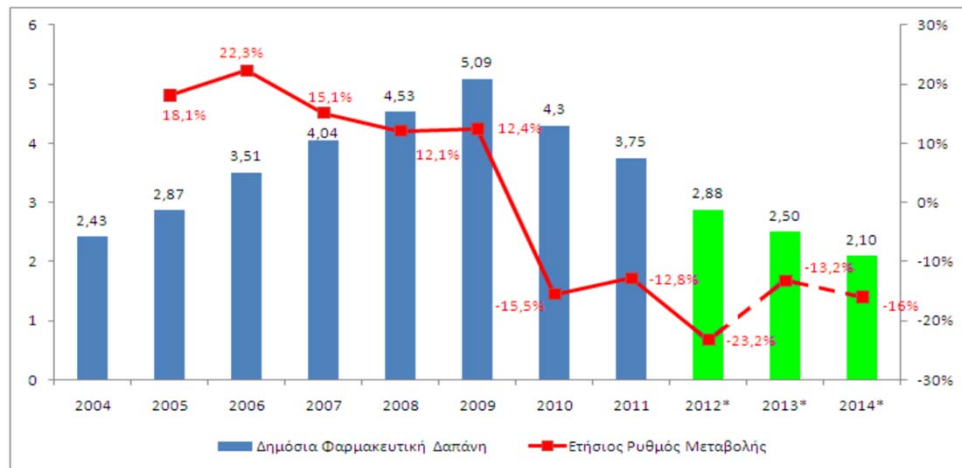
Διαθέτουμε (εκτός από επιστήμονες υγείας) αποτελεσματικές θεραπείες



Smolen SJ, Aletaha D. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(5):276-89.

Κατά κεφαλή Φαρμακευτική Δαπάνη: 2013 vs 2009: 52% (33% χαμηλότερα από τον Μ.Ο. της ΕΕ το 2014)

“...τρεις στους πέντε πολίτες δηλώνουν καθόλου ή λίγο ικανοποιημένοι από τον ΕΟΠΥΥ, καθώς πληρώνουν – κατά μέσο όρο – από την τσέπη τους πάνω από 500 ευρώ τον χρόνο για υπηρεσίες πρωτοβάθμιας φροντίδας Υγείας.”



Αντιλαμβανόμαστε το όφελος με διαφορετικό τρόπο

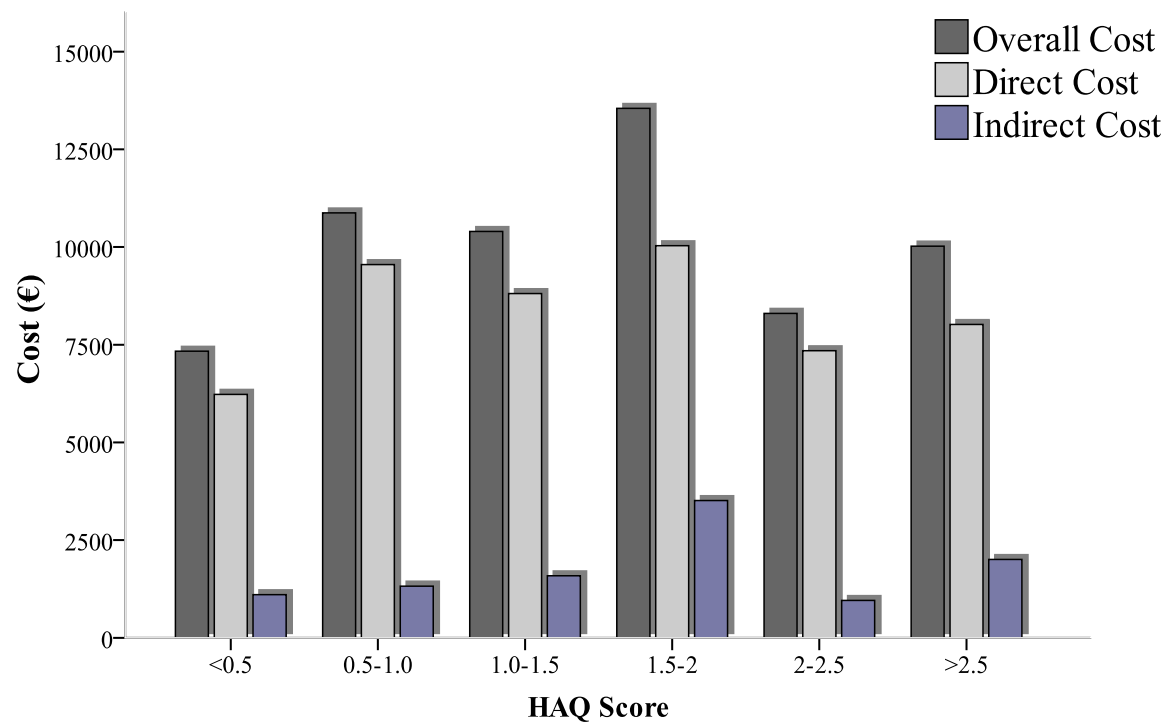
Πηγές:
OECD, <http://dx.doi.org/10.1787/888932966618>
IOBE/SfEE, Facts & Figures 2012

Η έννοια της «αξίας» (“value”) στο σύστημα υγείας

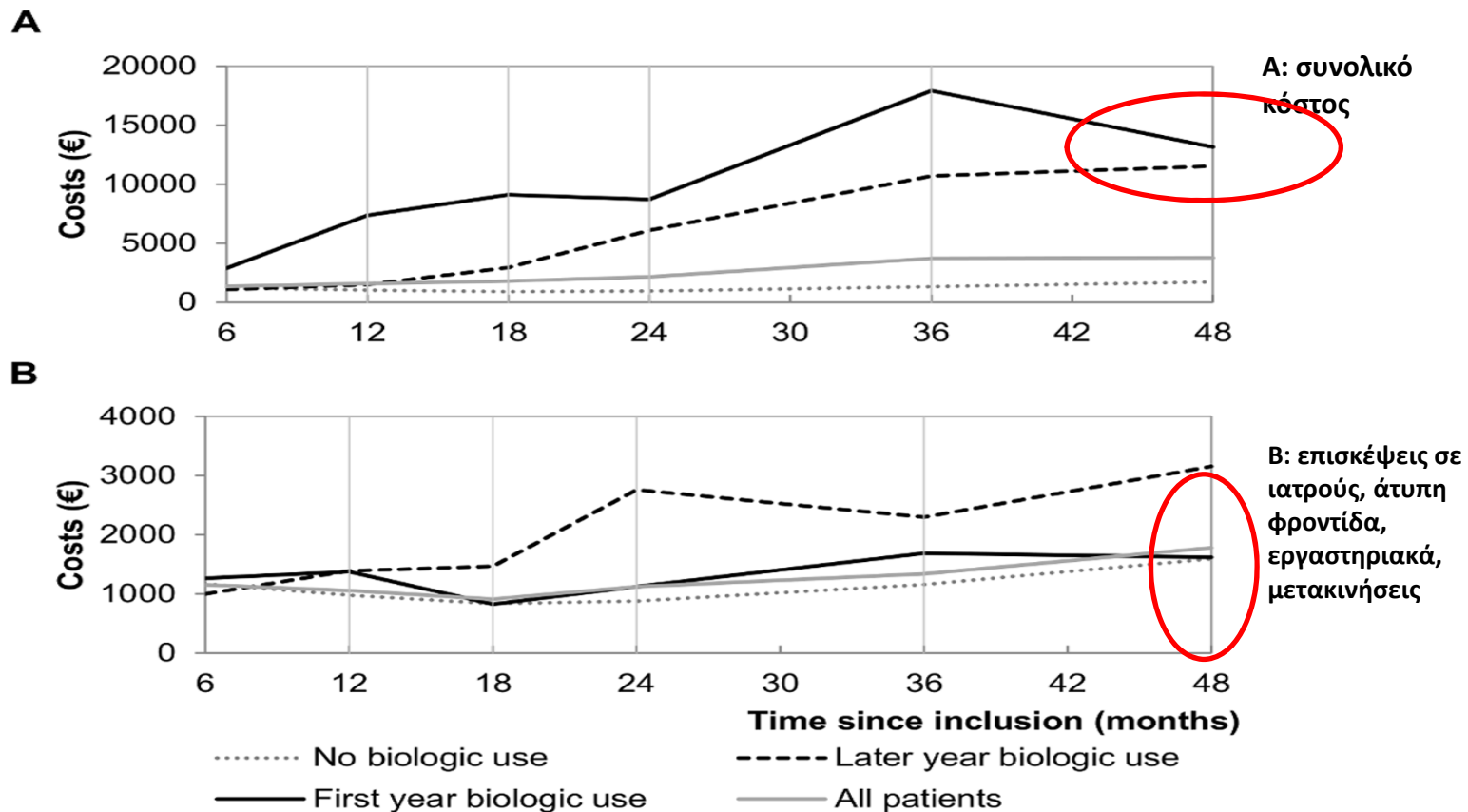
- >60% των ασθενών είχαν νόσο μέτρια έως σοβαρή, >12 έτη διάρκεια νόσου (50% των ασθενών) και έλαβαν bDMARDs
- <10% των ασθενών χρειάσθηκαν νοσηλεία
- 6 ημέρες ετησίως (μέση τιμή) απώλεια από την εργασία
- 7 ημέρες ετησίως (μέση τιμή) με απώλεια μερικών ωρών από την εργασία
- Βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας, σταθερότητα στην ποιότητα ζωής

Ενώ η κατάλληλη θεραπεία για τον κατάλληλο ασθενή είναι κλινικά και (συνήθως) οικονομικά αποδοτική, η πολιτική προσέγγιση είναι μονοδιάστατη στη μείωση της δαπάνης μόνο και όχι στην αποδοτική χρήση των διαθέσιμων πόρων!!

Το κόστος σχετίζεται με το αποτέλεσμα της ιατρικής παρέμβασης



ESPOIR cohort, France: μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή ανά θεραπευτική στρατηγική



Η έγκαιρη και κατάλληλη θεραπεία με προδιαγεγραμμένους στόχους (Treat to Target) μπορεί να οδηγήσει σε συγκράτηση του κόστους θεραπείας, να βελτιώσει την έκβαση της υγείας των ασθενών ή και να αντισταθμίσει μέρος του υψηλού έμμεσου κόστους

Συσχέτιση πρόσβασης και εκβάσεων υγείας

Dimension of access	Indicator	GDP per capita in 2010, int. \$ (n=19-46†)	Median income in 2009, int. \$ (n=19-30†)	Total health expenditure in 2008, int. \$ (n=19-46†)	DAS28 (mean) (n=12-21†)	SJC (mean) (n=12-21†)	HAQ (mean) (n=12-21†)
Overall score	Overall access score to biologic DMARDs (based on annual cost of treatment (int. \$), number of biologic DMARDs reimbursed and average acceptability score)	0.86 (0.76)	0.69 (0.70)	0.84 (0.69)	-0.83 (-0.83)	-0.78 (-0.86)	-0.78 (-0.76)

«...περιορισμένη πρόσβαση σε φαρμακευτικές θεραπείες μπορεί να περιορίσει τη δυναμική στις χώρες για βελτίωση της υγείας στον πληθυσμό»



Putrik P et al. Ann Rheum Dis 2014;73:198-206

©2014 by BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism



Πώς να κατανέμω τους διαθέσιμους πόρους για να καταλήξω στο καλύτερο μίγμα προϊόντων και υπηρεσιών ώστε πάρω το μεγαλύτερο δυνατό όφελος;

Στόχοι της μελέτης

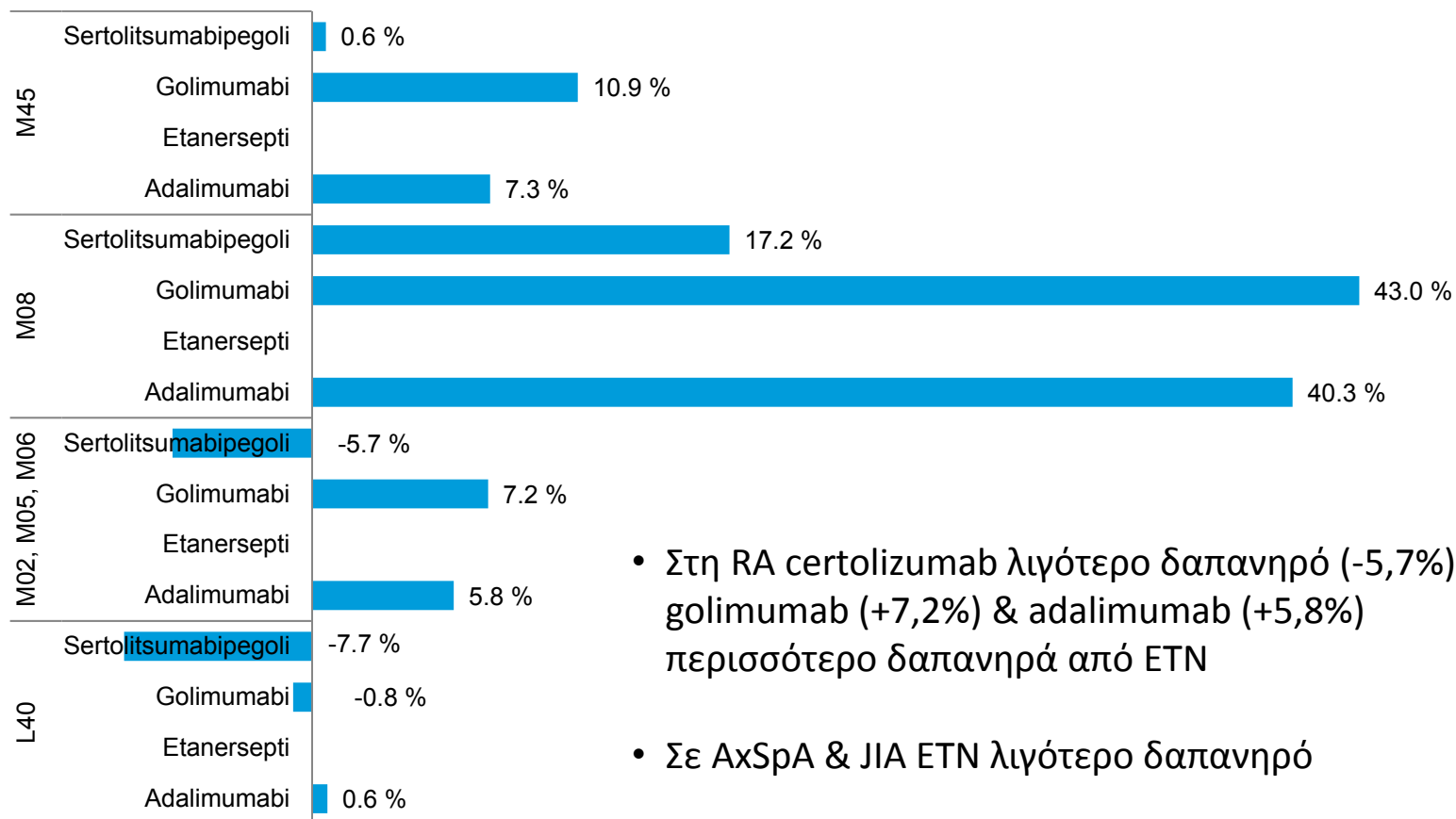
- Εκτίμηση του μέσου ετήσιου κόστους ανά ασθενή για τις διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή Ρευματοειδή Αρθρίτιδα στην Ελλάδα

Διακύμανση στην εφαρμογή της κλινικής πρακτικής...

Table 2. Standard doses and actual doses used by patients in the three rheumatic diseases.

		Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab
Rheumatoid arthritis	No.	931	1184	128	406
	Dose (mg) in the study (mean ± SD)	33.7 (9.2)	40.6 (10.8)	49.6 (8.1)	3.9 (1.4)
	Dose in the study (% of the standard)	84.3%	81.2%	99.2%	130.0%
	Standard dose (mg)	40 mg/2 weeks	50 mg/week	50 mg/month	3 mg/kg/8 weeks
Psoriatic arthritis	No.	414	446	71	165
	Dose (mg) in the study (mean ± SD)	34 (8.3)	39 (12)	47.8 (8.7)	4.8 (1.1)
	Dose in the study (% of the standard)	85.0%	78.0%	95.6%	96.0%
	Standard dose (mg)	40 mg/2 weeks	50 mg/week	50 mg/month	5 mg/kg/8 weeks
Ankylosing spondylitis	No.	576	556	110	441
	Dose (mg) in the study (mean ± SD)	35.1 (9)	40.8 (10.8)	50 (6.1)	4.9 (1.3)
	Dose in the study (% of the standard)	87.8%	81.6%	100.0%	98.0%
	Standard dose (mg)	40 mg/2 weeks	50 mg/week	50 mg/month	5 mg/kg/8 weeks

...διακύμανση στο κόστος: δεδομένα καθημερινής πρακτικής



- Στη RA certolizumab λιγότερο δαπανηρό (-5,7%) αλλά golimumab (+7,2%) & adalimumab (+5,8%) περισσότερο δαπανηρά από ETN
- Σε AxSpA & JIA ETN λιγότερο δαπανηρό

bDMART εντατικοποίηση της δόσης

- Εντατικοποίηση της δόσης με anti-TNF παράγοντες παρατηρείται στην καθημερινή πρακτική και περιλαμβάνεται στην Άδεια Κυκλοφορίας
 - Μεγαλύτερη με ADA (19.6%; $p < 0.001$) and IFX (35%; $p < 0.001$) συγκριτικά με ETN (2.5%), σταθερά ευρήματα σε δημοσιεύσεις, περιβάλλοντα, μεθόδους εκτίμησης
- Συνήθως σχετίζεται με:
 - δευτερογενή απώλεια αποτελεσματικότητας η οποία μερικά σχετίζεται με διαφορετική ανοσογονικότητα μεταξύ των παραγόντων
 - Μη σταθερή επίτευξη κλινικής βελτίωσης, κίνδυνο υπερευαισθησίας, ανεπιθύμητων ενεργειών ή μη συμμόρφωσης στη θεραπεία
 - Αύξηση κόστους θεραπείας και συνολικού κόστους ασθένειας

Moots R, et al. Poster PMS101 presented at ISPOR-EU; November 2–6 2013.

Eng G, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2013. pii: S0049-0172(13)00020-6

Joaquín Borra´s-Blasco Andres Navarro Ruiz *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 15(1), 71–79 (2015)

Μέθοδοι (i)

- Οικονομικό Υπόδειγμα για την εκτίμηση του κόστους με etanercept, adalimumab, infliximab
- Ασθενείς:
 - νέοι (bio-naïve) ασθενείς που απαντούν ή δεν απαντούν στο αρχικό (εισαγωγικό) θεραπευτικό σχήμα (responders, non responders)
 - υπάρχοντες ασθενείς που απαντούν στο σταθεροποιημένο σχήμα (existing responders)
 - Responders: σταθερή επίτευξη ACR20 για το διάστημα από τη συμπλήρωση του αρχικού σχήματος μέχρι τον 12 μήνα
 - Non-responders: μη επίτευξη ACR20 μετά το αρχικό σχήμα όπως ορίζει η Άδεια Κυκλοφορίας
- Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια θεωρήθηκαν όμοιες σε όρους:
 - ACR20 στη συμπλήρωση του αρχικού σχήματος (αποτελεσματικότητα)
 - επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών (ασφάλεια)

Μέθοδοι (ii)

- Εκτίμηση άμεσου ιατρικού κόστους
 - Φάρμακα, επισκέψεις για τη θεραπεία, νοσηλεία για τη θεραπεία
- Δεδομένα κόστους:
 - Κόστος αγοράς φαρμάκων
 - Για etanercept & adalimumab: 1 αρχική επίσκεψη στο/η γιατρό (one-off cost €5)
 - Για INF: κόστος ημερήσιας νοσηλείας για κάθε έγχυση (DRG for in-hospital infusions, INF)
- Τιμές:
 - Φάρμακα: Δελτίο Τιμών 2014
 - Νοσοκομειακές τιμές (εξαιρουμένου του % rebate)
 - Τιμή DRG ημερήσιας νοσηλείας για έγχυση ενδοφλέβιου παράγοντα
- Χρονικός Ορίζοντας αποτίμησης κόστους (και οφέλους) 12 μήνες
- Από τη σκοπιά του «πληρωτή» (αγοραστή) των υπηρεσιών (100% αποζημίωση από το Δημόσιο Ασφαλιστικό Φορέα)

Δοσολογίες, Συσκευασίες και τιμές ανά συσκευασία

	(€)
<u>Etanercept 50 mg/1 mLx4 prefilled syringe [§]</u>	<u>756.96</u>
<u>Infliximab 100 mg/vial[¥]</u>	<u>426.00</u>
<u>Adalimumab 40 mg[§]</u>	<u>381.39</u>
<u>Methotrexate 2.5 mg/tablet, 100 tablet bottle</u>	<u>3.57</u>
<u>Physician office visit[#]</u>	<u>5.00</u>
<u>Day care hospitalization*</u>	<u>85.00</u>

[#]Ministerial Decision, Y4a/oik105604/27/09/2011;

*Government Gazette FEK2080/B2010

[§] 50mg sc, OW

[¥] 3 mg/kg at week 0, 2, and 6, and every 8 weeks thereafter , iv, drug-waste not factored in

[§] 40 mg every other week, sc

Εντατικοποίηση της δόσης

- Οποιοδήποτε περιστατικό αύξησης της δοσολογίας ή της συχνότητας χορήγησης από το επίπεδο που καθορίζεται από την Άδεια Κυκλοφορίας στο κατάλληλο χρονικό σημείο (R.J. Moots et al, Clinical and Experimental Rheumatology 2011; **29**: 26-34)
 - Υπολογίσθηκε για ADA & INF
 - Δεν υπολογίσθηκε για ETN (δεν αποτελεί εγκεκριμένη ένδειξη)
- Εθνική έρευνα πεδίου σε ρευματολόγους (2 μήνες διάρκεια, Ιούλιος-Αύγουστος 2013)
 - Τυχαία δειγματοληψία από καταλόγους της ΕΡΕ
 - Έλεγχος – διαλογή σχετικά με την εμπειρία χρήσης bDMART
 - Στάθμιση υπολογισμών – ανάλογα με τον αριθμό των ασθενών υπό bDMART

Εντατικοποίηση δόσης

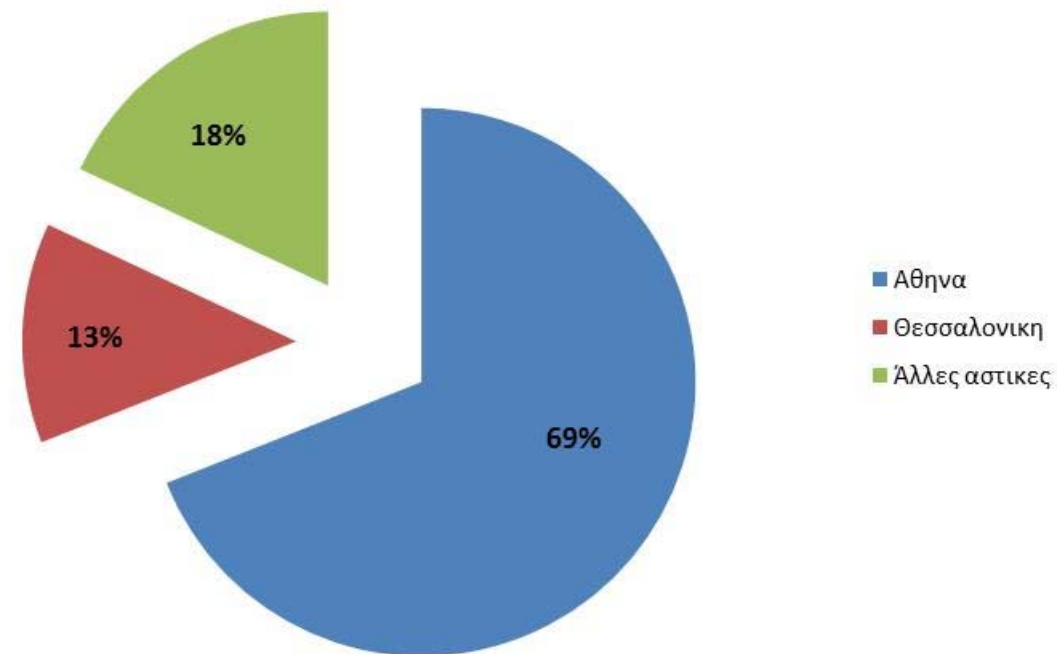
- # ασθενών ανά ιατρό
- % ασθενών ανά κατηγορία δοσολογίας ανά ιατρό
- Σταθμισμένη δόση έναρξης ανά κατηγορία δοσολογίας (stratum specific dose) ανά φάρμακο
- Μέση δόση σταθεροποίησης ανά φάρμακο
- Παράγοντας εντατικοποίησης της δόσης ανά φάρμακο ανά κατηγορία δοσολογίας
- Σταθμισμένη δόση σταθεροποίησης ανά κατηγορία δοσολογίας ανά παράγοντα
- Μέση συγκεντρωτική (across stratum) σταθμισμένη δόση σταθεροποίησης ανά φάρμακο
- Νέοι Ασθενείς:
 - θεωρήθηκε το 75% αυτού που χρησιμοποιήθηκε στους υπάρχοντες, καθώς για τους πρώτους 3 μήνες δεν υπάρχει «εντατικοποίηση της δόσης»

Αρχικό δοσολογικό σχήμα INF

Dosage scheme	% of patients
3 mg/kg every 8 weeks (as per label)	70.20%
5 mg/kg every 8 weeks	14.30%
3 mg/kg every 6 weeks	11.90%
5 mg/kg every 6 weeks	3.60%
Total	100.00%

- Εξομείωση Monte-Carlo (10.000 simulations) με βάση τυχαία επιλεγμένες μεταβλητές που επηρεάζουν το κόστος και επανεκτίμηση του μέσου κόστους
 - Προσδιορισμός διαστήματος αβεβαιότητας
- Ανάλυση ευαισθησίας
 - Υπόθεση με βάση την εντατικοποίηση της δόσης όπως εκτιμήθηκε στη μελέτη DART
 - Υπόθεση με βάση την εντατικοποίηση της δόσης όπως εκτιμήθηκε από τα δεδομένα του Ελληνικού Αρχείου Βιολογικών Θεραπειών

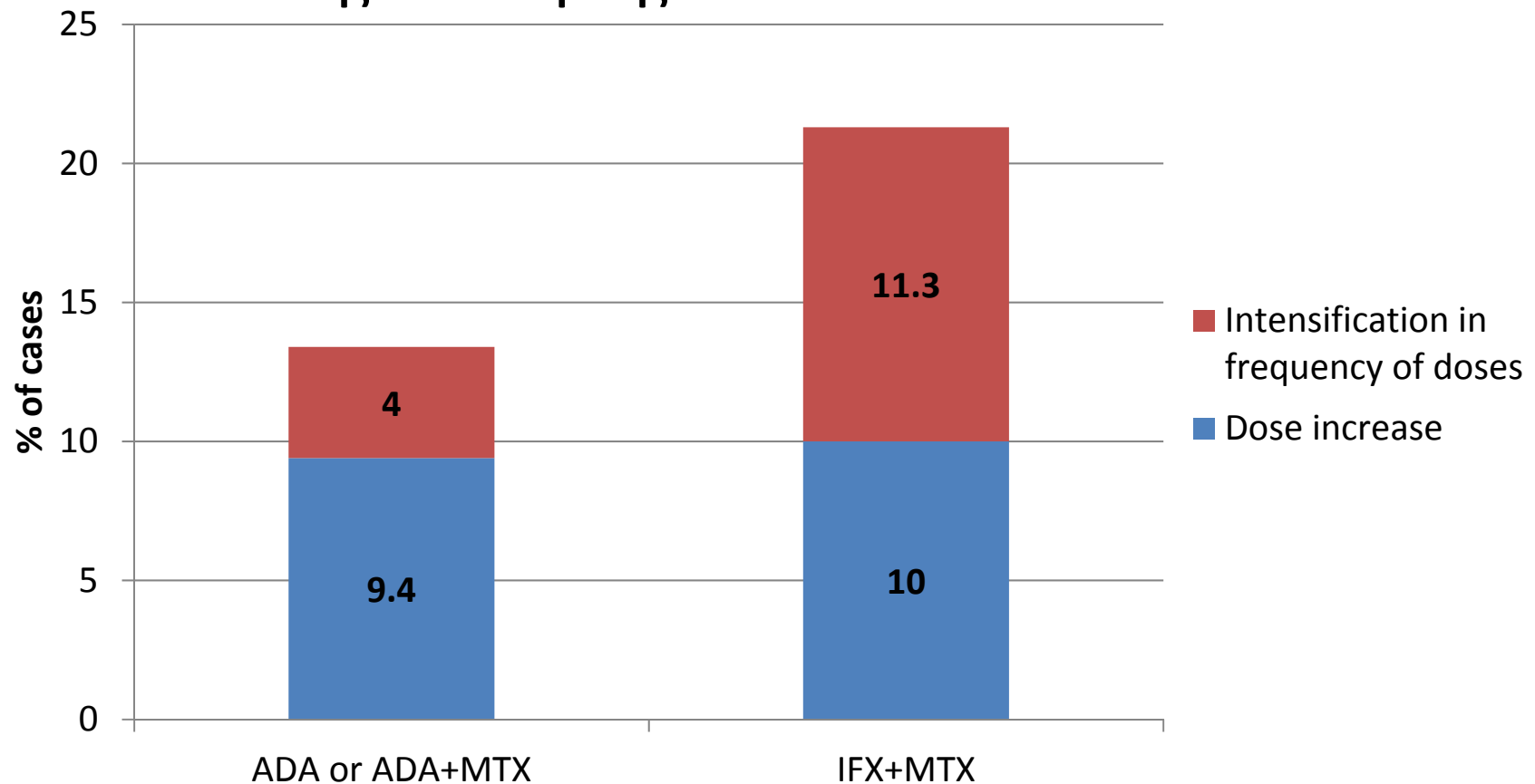
Κατανομή (%) ερωτηθέντων Ρευματολόγων (n=96)



Άνδρες ασθενείς: 33%
Γυναίκες ασθενείς: 67%

Δοσολογία

Ποσοστά ασθενών με εντατικοποίηση της δόσης σε ασθενείς με απώλεια της ανταπόκρισης



Μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή (in €)

	Νέοι ασθενείς		Υπάρχοντες**
	Non-responders	Responders*	Responders
Etanercept	2,276 (NA)	9,845 (NA)	9,840 (NA)
Etanercept + MTX	2,278 (NA)	9,857 (NA)	9,852 (NA)
Infliximab + MTX	3,171 (NA)	11,728 (11,642–11,813)	11,342 (10,471–12,211)
Adalimumab	2,293 (NA)	10,389 (10,289–10,485)	11,163 (10,915–11,404)
Adalimumab + MTX	2,296 (NA)	10,400 (10,300–10,497)	11,175 (10,927–11,417)

Notes: Values are expressed as mean (95% UI), where UI was the lower and upper uncertainty interval from 10,000 Monte Carlo simulations. *Minimum improvement criteria for a responder were the “ACR 20” (the definition requires, among other prerequisites, a 20% improvement in both tender and swollen joint counts); **previously treated patients who were continuing therapy and who achieved an improvement greater than the minimum criteria of ACR 20.

ACR, American College of Rheumatologists; MTX, methotrexate; NA , not available; UI, uncertainty interval.

Fragoulakis V, et al. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2015;7 85–93.

Μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή (in €)

	Νέοι ασθενείς		Υπάρχοντες**
	Non-responders	Responders*	Responders
Scenario 1 Dose escalation: 2.5% (etanercept), 9.6% (adalimumab), and 35% (infliximab) (DART study)			
Etanercept	2,276 (NA)	9,938 (9,932–9,944)	10,086 (10,070–10,103)
Etanercept + MTX	2,278 (NA)	9,949 (9,943–9,955)	10,098 (10,082–10,114)
Infliximab + MTX	3,171 (NA)	10,581 (10,496–10,666)	9,133 (8,967 – 9,298)
Adalimumab	2,293 (NA)	10,278 (10,255–10,302)	10,868 (10,807–10,929)
Adalimumab + MTX	2,296 (NA)	10,290 (10,267–10,313)	10,880 (10,819–10,942)
Scenario 2 Dose escalation: 0% (etanercept), 0% (adalimumab), and 55% (infliximab) (Hellenic Registry)			
Etanercept	2,276 (NA)	9,845 (NA)	9,840 (NA)
Etanercept + MTX	2,278 (NA)	9,857 (NA)	9,852 (NA)
Infliximab + MTX	3,171 (NA)	11,238 (11,124–11,349)	10,397 (10,147–10,645)
Adalimumab	2,293 (NA)	9,921 (NA)	9,916 (NA)
Adalimumab + MTX	2,296 (NA)	9,932 (NA)	9,927 (NA)

Notes: Values are expressed as mean (95% UI), where UI was the lower and upper uncertainty interval from 10,000 Monte Carlo simulations. *Minimum improvement criteria for a responder were the “ACR 20” (the definition requires, among other prerequisites, a 20% improvement in both tender and swollen joint counts);58 **previously treated patients who were continuing therapy and who achieved an improvement greater than the minimum criteria of ACR 20.

ACR, American College of Rheumatologists; MTX, methotrexate; NA , not available; UI, uncertainty interval.

Fragoulakis V, et al. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2015:7 85–93.

Probabilistic results: 10,000 Monte Carlo simulations

Mean total treatment cost per year for a new patient

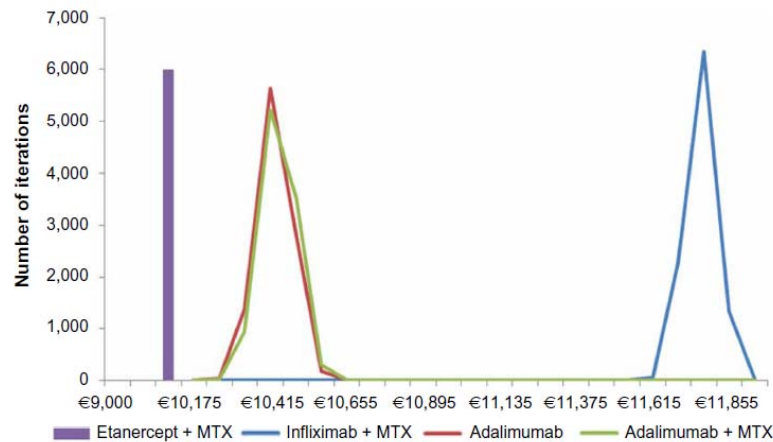


Figure 2 Mean total treatment cost per year for new patient.
Note: Results were based on 10,000 Monte Carlo simulations.
Abbreviation: MTX, methotrexate.

Mean total treatment cost per year for an existing patient

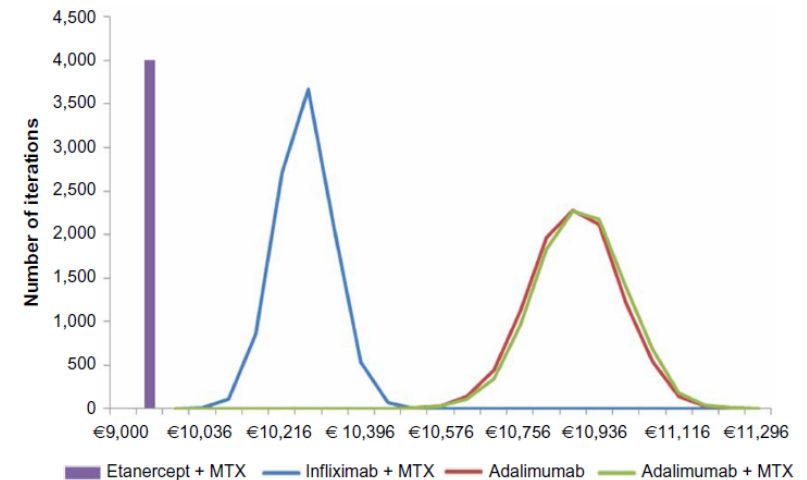


Figure 3 Mean total treatment cost per year for existing patient.
Note: Results were based on 10,000 Monte Carlo simulations.
Abbreviation: MTX, methotrexate.

For both new and existing patients, the Monte Carlo simulations showed costs of etanercept to be lower than the other therapies

ETN Vs INF

	Νέοι	Υπάρχοντες
Βασικό σενάριο	+19%	+15%
Μελέτη DART	+6,3%	-9,5%
Αρχείο Βιολογικών Ελλάδα	+14%	+5,5%

ETN Vs ADA

	Νέοι	Υπάρχοντες
Βασικό σενάριο	+5,5%	+13,5%
Μελέτη DART	+3,5%	+7,8%
Αρχείο Βιολογικών Ελλάδα	+<1%	+<1%

Περιορισμοί - Πλεονεκτήματα

Διακύμανση δοσολογίας σχετιζόμενη με αποτελεσματικότητα/ασφάλεια

Προσαρμογή δόσης σταθεροποιημένη για 9 ή 12 μήνες / όμοια σε μονοθεραπεία ή συνδυαστικό σχήμα, σταθερή κλινική απόκριση

Μεροληψία ανάκλησης

100% συμμόρφωση στην θεραπεία για τον χρονικό ορίζοντα

Μεταβολές στις τιμές

Άλλα είδη κόστους (άμεσου – εξετάσεις, νοσηλείες κλπ) (έμμεσου – απουσία από εργασία), ποιότητα ζωής (payer perspective)

Σχετικά αντιπροσωπευτική απεικόνιση της πραγματικής κλινικής πρακτικής

Ανάλυση ευαισθησίας

Συγκρισιμότητα αποτελεσμάτων με άλλα δημοσιευμένα αποτελέσματα

Υποθέσεις σχετικά με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια εφαρμοστές για το μέσο ασθενή

Μεθοδολογία Monte Carlo – διαστήματα αβεβαιότητας

Μακροχρόνια δεδομένα χρήσης βιολογικών από Μητρώο

Επιλογή κατάλληλου οικονομικού υποδείγματος

- Εννοιολογική αξιοπιστία
 - «Αξιόπιστη απεικόνιση της ασθένειας και του υποδείγματος κλινικής αντιμετώπισης»
 - Προσδιορισμός του πληθυσμού των ασθενών
 - Αποτελεσματικότητα
 - Αλγόριθμος θεραπείας
- Καταλληλότητα εφαρμογής του υποδείγματος
 - Παραμετροποίηση
 - Ακρίβεια των δεδομένων που αξιοποιούνται
 - Απεικόνιση του πραγματικού υποδείγματος λήψης της κλινικής απόφασης
 - Case-mix
 - Μεταβολή της κλινικής πρακτικής (στο χρόνο, ανά γεωγραφική περιοχή)
 - Διαθεσιμότητα (πχ, έγκριση, αποζημίωση) της τεχνολογίας

- Etanercept φαίνεται να αποτελεί τη λιγότερο δαπανηρή επιλογή
 - Για υπάρχοντες ασθενείς και για νέους ασθενείς που απαντούν στη θεραπεία
 - Adalimumab: επόμενη λιγότερο δαπανηρή
 - Infliximab: περισσότερο δαπανηρή (δεν παρατηρήθηκε σε υπάρχοντες ασθενείς σε περιπτώσεις εντατικοποίησης της δοσολογίας και για το ETN)
- Εντατικοποίηση της δοσολογίας φαίνεται να ακολουθείται και στην Ελλάδα
- Η Εντατικοποίηση της δοσολογίας φαίνεται να αποτελεί παράγοντα αύξησης του κόστους θεραπείας



Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας!!