

АНАЛИЗА ОДНОСА ТРОШКОВА/КЛИНИЧКЕ ЕФИКАСНОСТИ ТИОТРОПИЈУМ-БРОМИДА И САЛМЕТЕРОЛА У ЛЕЧЕЊУ ТЕШКЕ ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА

Стефан Стојановић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF TIOTROPIUM BROMIDE AND SALMETEROL IN THE TREATMENT OF SEVERE CHRONIC OPSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Stefan Stojanović

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Примљен/Received: 28.1.2012.

Прихваћен/Accepted: 13.2.2012.

СКРАЋЕНИЦЕ:

ХОБП- хронична опструктивна болест плућа

ICER- однос инкременталних трошкова/инкременталне клиничке ефикасности (енг. Incremental cost-effectiveness ratio)

QALYs- године живота кориговане за квалитет (енг. Quality-adjusted life years)

РДС- динар Републике Србије

СГ- стандардна грешка

Ш/В/СИ- Шкотска/Велс/Северна Ирска

€- евро (EUR)

\$- амерички долар (USD)

САЖЕТАК

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је болест коју карактерише ограничење протока ваздуха које није потпуно реверзибилно. Ограничење протока ваздуха је обично прогресивно и удружено са абнормалним инфламаторним одговором плућа на штетне честице или гасове. Ограничење протока ваздуха је повезано са симптомима хроничног кашља, искашљавања и диспнеје на

напор. Циљ ове фармакоекономске студије је да се испита и упореди однос трошкова/клиничке ефикасности тиотропијум-бромида и салметерола у лечењу тешке ХОБП. Анализа је извршена Марковљевим моделом, коришћењем података из литературе о ефикасности и израчунавањем трошкова из перспективе Републичког фонда за здравствено осигурање у Србији. Ефекти за свако стање пацијената су изражени у годинама живота коригованим за квалитет (енг. QALYs). Симулација модела је извршена помоћу Монте Карло симулације за 1000 хипотетичких пацијената. Временски хоризонт је подешен на пет година (60 циклуса). Трајање једног циклуса износи месец дана. Такође, извршена је анализа сензитивности са варијацијом вредности параметара за $\pm 50\%$ и приказана торнадо дијаграмом. Резултати Монте Карло симулације су показали веома малу разлику између ова два лека. Показало се да је тиотропијум-бромид исплативија опција од салметерола, односно 76.873,80 РСД/QALY наспрам 77.252,15 РСД/QALY. Резултати ове студије су показали да је примена тиотропијум-бромида кориснија у терапији тешке ХОБП (III стадијум) јер остварује већу кли-

Контакт: Стефан Стојановић

Факултет медицинских наука, ул. Светозара Марковића 69, Крагујевац, 34000, Србија
e-mail: leemoon87@hotmail.com

ничку ефикасност уз нешто веће трошкове лечења у поређењу са салметеролом.

Кључне речи: тиотропијум-бромид, салметерол, анализа односа трошкова/ клиничке ефикасности, тешка ХОБП.

АБСТРАКТ

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by airflow limitation that is not fully reversible. The airflow limitation is usually both progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases. Airflow limitation is associated with symptoms of chronic cough, expectoration, and dyspnea on effort. The objective of this pharmacoeconomic study was to examine and compare the cost-effectiveness ratio of tiotropium bromide and salmeterol in the treatment of severe COPD. The analysis was conducted using Markov model, based on data from the literature about the effectiveness and cost calculations from the perspective of the National Health Insurance Fund in Serbia. Effects for each condition are expressed in quality-adjusted life years (QALYs). The model was simulated using Monte Carlo method, for 1000 hypothetical patients. The time horizon was set at five years (60 cycles). The duration of each cycle was one month. The sensitivity analysis was performed with a variation of parameter values by $\pm 50\%$ and presented by tornado diagram. The results of Monte Carlo simulations demonstrated small difference between these two drugs. Tiotropium bromide was more cost-effective option than salmeterol, ie. 76.873,80 RSD/QALY vs. 77.252,15 RSD/QALY. The results of this study show that use of tiotropium bromide is more useful option for the treatment of severe COPD (stage III), because greater clinical effectiveness is achieved with a little higher cost of treatment compared with salmeterol.

Key Words: tiotropium bromide, salmeterol, cost-effectiveness analysis, severe COPD.

УВОД

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) се карактерише хроничним ограничењем протока ваздуха кроз дисајне путеве које обично споро напредује и није потпуно реверзибилно. Бронхоопструкција, која првенствено настаје пушењем цигарета, је најчешће удружена са променљивим инфламаторним одговором плућа на штетне честице или гасове. Ограничење протока ваздуха је

повезано са симптомима хроничног кашља, искашљавања и диспнеје на напор, што доводи до значајних ограничења у остваривању пуног капацитета и квалитета живота¹. Показало се да је смањење плућне функције директно повезано са већом фреквенцијом² и тежином насталих егзацербација^{3,4}. Насупрот томе, за егзацербације је такође показано да доприносе бржем опадању плућне функције⁵, повећању стопе морбидитета и смањењу квалитета живота⁶.

У једној мултицентричној студији показана је слична преваленца ХОБП-а (око 4%) код пушача старости ≥ 45 година у чак осам земаља. Преваленца у Француској је била 3,2%, у Сједињеним Америчким Државама и Канади 4,5%, а у Холандији 5,4%⁷. Преваленца ХОБП-а у општој популацији у Европи износи 4-10%. ХОБП се тешко дијагностикује у свету вероватно зато што велики број људи није свестан да има ХОБП и сходно томе не тражи медицинску помоћ⁸. Укупни трошкови за ХОБП у Европи износили су 38,7 милијарди €, односно 51,2 милијарди \$ од чега 60% отпада на индиректне трошкове болести. ХОБП је била разлог за 28,5 милиона изгубљених радних дана. У економској анализи спроведеној у Северној Америци и Европи укупни трошкови ХОБП (директни и индиректни) износили су 4.119 \$ по болеснику годишње. Највећи проценат директних трошкова су чинили трошкови хоспитализације (54%)⁹. Процењено је да је у 2000. години у свету умрло 2,75 милиона људи од ХОБП-а¹⁰. Показана је врло јака корелација између директних трошкова лечења ХОБП-а и тежине болести. Међутим, није пронађена линеарна корелација између директних трошкова и пола, старости пацијента, пушења цигарета или трајања ХОБП-а. Одговарајућа превенција, рано откривање и спречавање егзацербација, које најчешће доводе до хоспитализације болесника, знатно би смањило трошкове лечења ХОБП-а. Значајна интервенција је одвикавање од пушења како би се спречила прогресија болести¹¹. Ризик од смрти у акутној егзацербацији ХОБП-а је уско повезан са развојем респираторне ацидозе, постојањем тешке придружене болести и потребом за вентилационом подршком. Пацијенти који немају ова стања нису у високом ризику од смртног исхода, али пацијенти са тешком ХОБП у сваком случају често захтевају хоспитализацију. Покушај лечења таквих болесника ван болнице има ограничен успех, али њихово кућно лечење, са повећаном дру-

штвеном подршком и посебним програмом медицинске неге, после иницијалне процене на одељењу за ургентна стања, има много више успеха. Међутим, анализа односа трошкова/клиничке ефикасности оваквог приступа лечењу тешке ХОБП још није саопштена¹.

Покретање ове студије је подстакла логична претпоставка да директни трошкови лечења тешке ХОБП представљају највеће оптерећење за фонд здравственог осигурања Републике Србије када се упореде са блажим стадијумима ове болести. У скорије време је инхалациони анихолинергички бронходилататор тиотропијум-бромид одобрен од стране здравствених институција и постао доступан у многим земљама у региону па и у Србији. Са трајањем дејства од најмање 24 часа, тиотропијум-бромид се дозира једном дневно. У време када је тиотропијум-бромид постао доступан, салметерол, који се користи два пута дневно, је постао најефикаснији и најчешће коришћени дугодолујући бронходилататор из групе β_2 агониста. Ова студија има за циљ да испита однос трошкова/клиничке ефикасности две различите алтернативе у лечењу тешке

ХОБП (III стадијум): тиотропијум-бромида и салметерола.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Спроведена је анализа односа трошкова/клиничке ефикасности два различита лека у лечењу тешке хроничне опструктивне болести плућа (III стадијум) Марковљевим моделом, помоћу TreeAge Pro софтвера. Упореди-вани су тиотропијум-бромид и салметерол, два бронходилататора из различитих група лекова. Модел је дизајниран према моделу који је већ представљен у студији Rutten-van Mólken-a и сарадника¹², са значајним променама. Модел садржи четири могућа исхода: без егзацербације, блага егзацербација, озбиљна егзацербација и смрт. Вероватноће стања у којима се могу наћи пацијенти, вероватноће преласка из једног у друго стање (транзиционе вероватноће) и клиничка ефикасност су такође преузети из ове студије (видети табелу 1 и 2). Клиничка ефикасност стања је изражена у QALYs, односно у годинама живота коригованим за квалитет. Дужина трајања једног циклуса у моделу је месец дана (30 дана), а временски хоризонт је подешен на 60 циклуса, односно 5 година.

Табела 1. Вероватноће и квалитет живота у стањима у којима се пацијенти могу наћи

Стање	Вероватноће (стандардна грешка)	
	Тиотропијум-бромид	Салметерол
Без егзацербације	0,71	0,687
Блага егзацербација	0,096 (0,005)	0,104 (0,016)
Озбиљна егзацербација	0,192 (0,027)	0,207 (0,048)
Смрт	0,002 (0,002)	0,002 (0,004)
Стање	Квалитет живота (стандардна грешка)	
	Тиотропијум-бромид	Салметерол
Без егзацербације	0,655 (0,024)	0,655 (0,024)
Блага егзацербација	0,557	0,557
Озбиљна егзацербација	0,328	0,328
Смрт	0	0

Смернице на основу којих је извршено почетно предвиђање лечења тешке хроничне опструктивне болести плућа у овом истраживању су "Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary 2007"¹³. Кратка пилот студија спроведена је на одељењу за плућне болести Клиничког центра Крагујевац. По случајном избору је идентификовано 16 досијеа пацијената са тешком ХОБП који су лечени на овом одељењу у првој половини 2011. године и процењени су трошкови њиховог лечења на основу увида у фактуре где су били обрачунати. Такође,

смернице су коришћене као провера да ли је дошло до значајног одступања у лечењу од оног које важи на овом одељењу¹³. Рачунати су само директни трошкови лечења, без трошкова компликација и придружених болести, што представља ограничење ове студије. Сви трошкови су рачунати према ценовнику Републичког фонда за здравствено осигурање, при чему је узимана најповољнија понуда цене лековитих препарата, а изражени су у динарима Републике Србије (РСД).

Табела 2. Вероватноће преласка из једног стања у друго (транзиционе вероватноће)

Транзиционе вероватноће (стандардна грешка) у првом циклусу				
Тиотропијум-бромид				
У → Из ↓	Без егзацербације	Блага егзацербација	Озбиљна егзацербација	Смрт
Без егзацербације	0,71	0,096 (0,005)	0,192 (0,027)	0,002 (0,002)
Блага егзацербација	0,71	0,096 (0,005)	0,192 (0,027)	0,002 (0,002)
Озбиљна егзацерб.	0,71	0,096 (0,005)	0,192 (0,027)	0,002 (0,002)
Салметерол				
Без егзацербације	0,687	0,104 (0,016)	0,207 (0,048)	0,002 (0,004)
Блага егзацербација	0,687	0,104 (0,016)	0,207 (0,048)	0,002 (0,004)
Озбиљна егзацерб.	0,687	0,104 (0,016)	0,207 (0,048)	0,002 (0,004)
Транзиционе вероватноће (стандардна грешка) у сваком наредном циклусу				
Тиотропијум-бромид				
У → Из ↓	Без егзацербације	Блага егзацербација	Озбиљна егзацербација	Смрт
Без егзацербације	0,704	0,096 (0,005)	0,192 (0,027)	0,008 (0,005)
Блага егзацербација	0,704	0,096 (0,005)	0,192 (0,027)	0,008 (0,005)
Озбиљна егзацерб.	0,704	0,096 (0,005)	0,192 (0,027)	0,008 (0,005)
Салметерол				
Без егзацербације	0,681	0,104 (0,016)	0,207 (0,048)	0,008 (0,007)
Блага егзацербација	0,681	0,104 (0,016)	0,207 (0,048)	0,008 (0,007)
Озбиљна егзацерб.	0,681	0,104 (0,016)	0,207 (0,048)	0,008 (0,007)

Инкрементални трошкови лечења тиотропијум-бромидом за стања без егзацербације, блага егзацербација и озбиљна егзацербација су износили: 30.459,57 РСД; 55.998,45 РСД и 91.877,3 РСД. Инкрементални трошкови лечења салметеролом за стања без егзацербације, блага егзацербација и озбиљна егзацербација су износили: 29.133,87 РСД; 54.636,75 РСД и 90.515,6 РСД. Инкрементални трошкови за свако стање су обухватили исте лекове и интервенције¹³. Разлика у инкременталним трошковима једног истог стања је последица разлике у цени између два лека која се упоређују, тиотропијум-бромида и салметерола, при чему трошкови једног циклуса лечења (30 дана) тиотропијум-бромидом (SpiIVA®, једна инхалација дневно) износе 3.459,3 РСД, а салметеролом (Serevent®, два пута по две инхалације дневно) 2.097,6 РСД. Иницијални трошкови за свако стање представљају само трошкове који одлазе на вакцине против грипа и против пнеумокока, а који износе 1.524,58 РСД. Егзацербација је дефинисана као комплекс респираторних симптома (нпр. нова појава или погоршање више од једног симптома, као што су кашаљ, искашљавање, диспнеја, или тешко дисање) у трајању од најмање 3 дана. Критеријуми на основу којих је извршена подела егзацербација на благе и озбиљне су преузети из студије Oostenbrink-а и сарадника¹⁴. Израчунавање инкременталне ефикасности за стања блага и озбиљна егза-

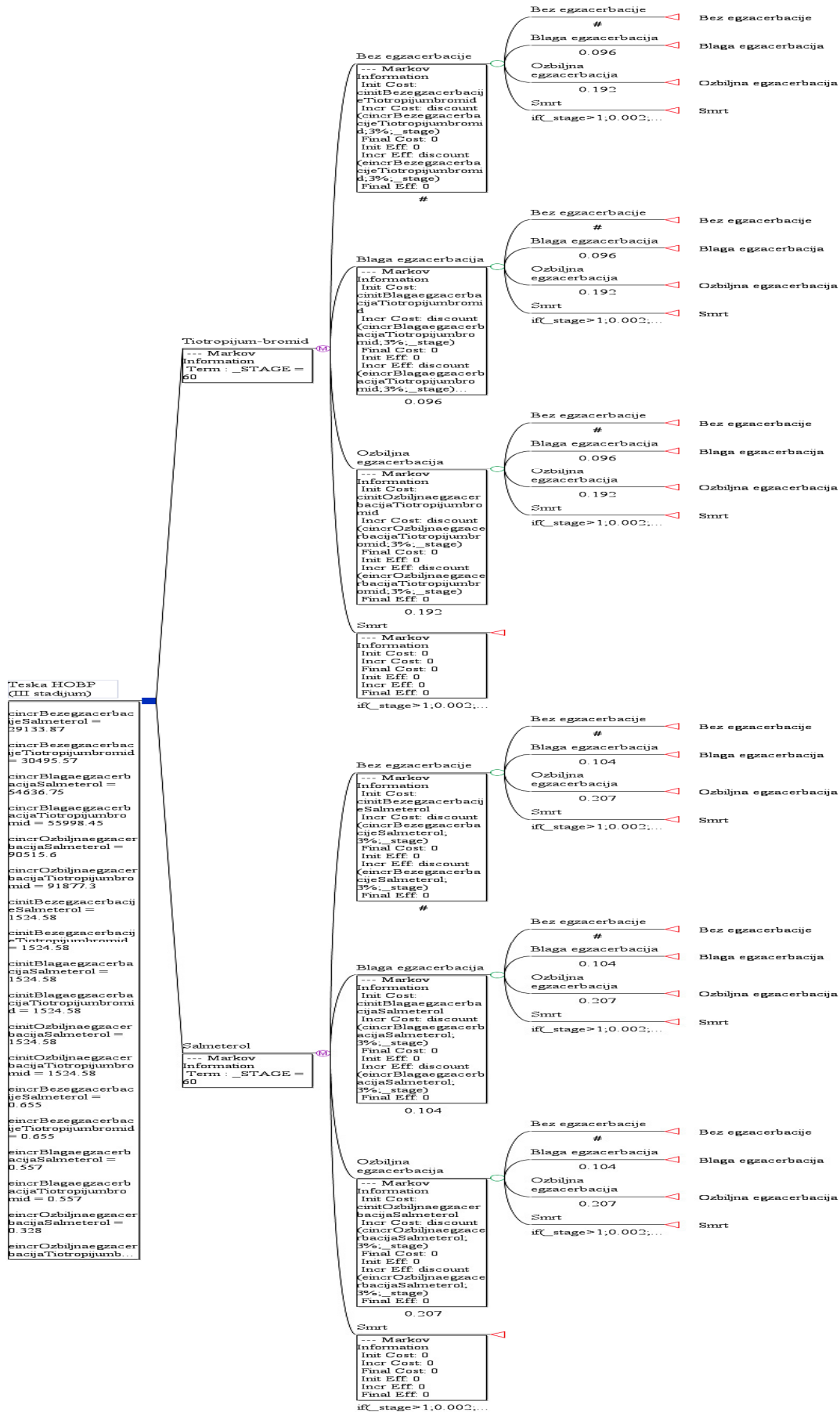
цербација је извршено уз претпоставку да је дошло до смањења квалитета живота (QALYs) за 15% код благе егзацербације, а за 50% код озбиљне егзацербације у односу на стање без егзацербације^{12,14}. Инкрементални трошкови и ефикасност су дисконтовани по стопи од 3% на годишњем нивоу, а за вољу за плаћањем је узета вредност од 1.500.000 РСД годишње.

Као резултат студије добијен је однос трошкова/клиничке ефикасности тиотропијум-бромида и салметерола у терапији тешке ХОБП (III стадијум) изражен у РСД/QALY. Спроведена је Монте Карло симулација за 1000 хипотетичких пацијената и анализа сензитивности са варијацијом вредности параметара за $\pm 50\%$. Структура Марковљевог модела приказана је на слици 1.

РЕЗУЛТАТИ

После завршене анализе односа трошкова/клиничке ефикасности две различите опције у лечењу тешке хроничне опструктивне болести плућа, као нешто исплативија метода показала се примена тиотропијум-бромида са 1.156.950,62 РСД/15,05 QALYs у односу на салметерол са 1.151.056,98 РСД/14,90 QALYs. Резултати Монте Карло симулације су показали веома малу разлику између ова два лека.

Слика 1. Структура Марковљевог модела



Показало се да је тиотропијум-бромид исплативија опција од салметерола, односно 76.873,80 РСД/QALY наспрам 77.252,15 РСД/QALY. Иако је за један циклус лечења (месец дана) тиотропијум-бромидом потребно 1.361,7 РСД више него за један циклус лечења салметеролом, резултати су показали

да је терапија тиотропијум-бромидом ипак јефтинија и то за 378,35 РСД по години живота коригованој за квалитет од салметерола. Резултати Монте Карло симулације су приказани у табели 3.

Табела 3. Резултати Монте Карло симулације

	Тиотропијум-бромид			
	Аритметичка средина \pm стандардна девијација	Минимум	Медијана	Максимум
Трошкови	1 156 950,62 \pm 8 499,24	1 124 769,71	1157092,75	1183977,50
Клиничка ефикасност	15,05 \pm 0,10	14,72	15,05	15,38
	Салметерол			
	Аритметичка средина \pm стандардна девијација	Минимум	Медијана	Максимум
Трошкови	1 151 056,98 \pm 8 482,29	1 117 909,12	1 151 173,67	1 178 319,30
Клиничка ефикасност	14,90 \pm 0,10	14,57	14,91	15,23

Трошкови су изражени у динарима Републике Србије (РСД), а клиничка ефикасност у годинама живота коригованим за квалитет (QALYs).

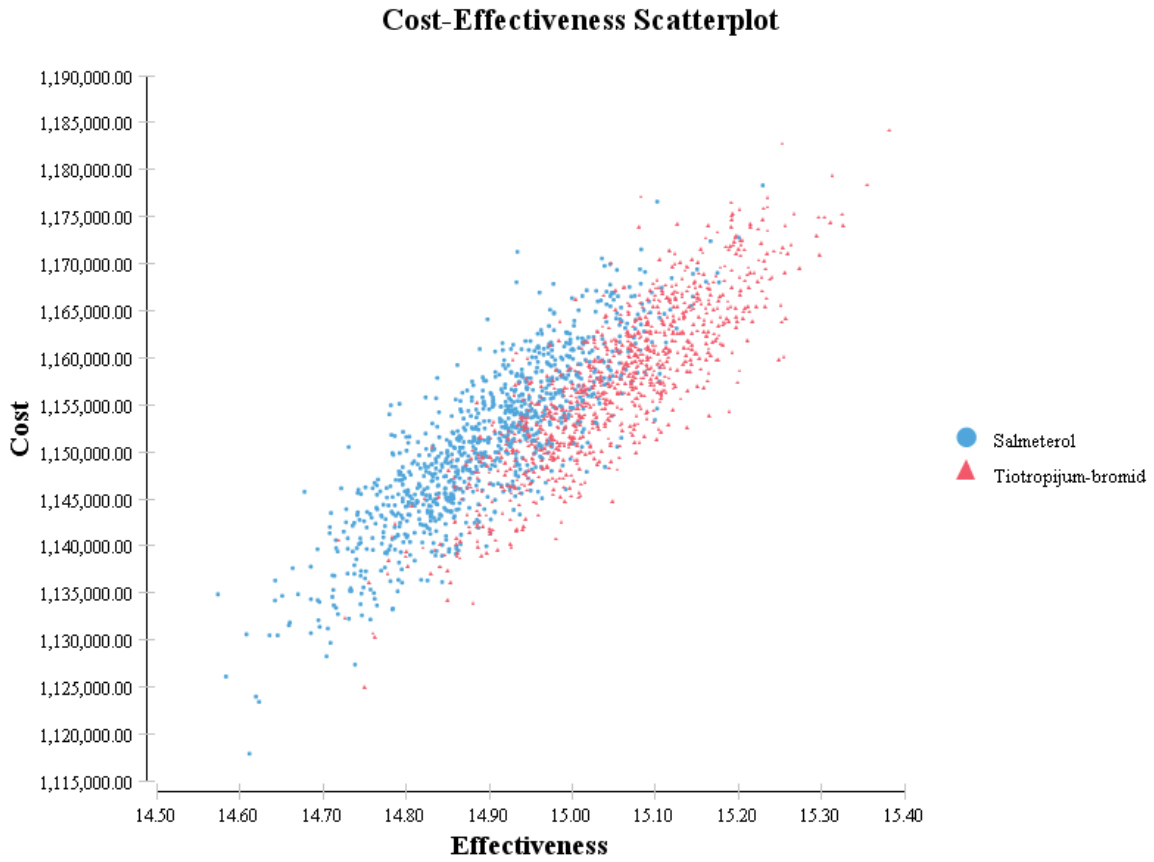
Треба имати у виду да трошкови самих лекова, тиотропијум-бромида и салметерола, које поредимо у овој студији, чине веома мали део инкременталних трошкова ове болести. Тако, на пример, торахсни дисајни волумен - телесна плетизмографија (цена 10.177,02 РСД) је најскупља метода у стању без егзацербације и чини 33,4% инкременталних трошкова у тиотропијум-бромид грани, а чак 34,9% у салметерол грани. Трошкови пулунтензивне неге на пулмологији чине највећи део инкременталних трошкова у благој егзацербацији, са 27,6% у тиотропијум-бромид грани, а 28,3% у салметерол грани. Трошкови интензивне неге на пулмологији чине највећи део инкременталних трошкова у озбиљној егзацербацији, са 27,9% у тиотропијум-бромид грани, а 28,3% у салметерол грани. Детаљан списак свих ставки које су ушле у трошкове стања овде није приказан и није од великог значаја.

Дистрибуција односа разлике у трошковима и разлике у клиничкој ефикасности (ICER- Incremental cost-effectiveness ratio) која пореди две терапијске могућности у лечењу тешке хроничне опструктивне болести плућа је дата на слици 2. Пошто је тиотропијум-бромид био клинички ефикаснији и повезан са већим трошковима од салметерола, ICER је био позитиван, односно износио је 39.290,93.

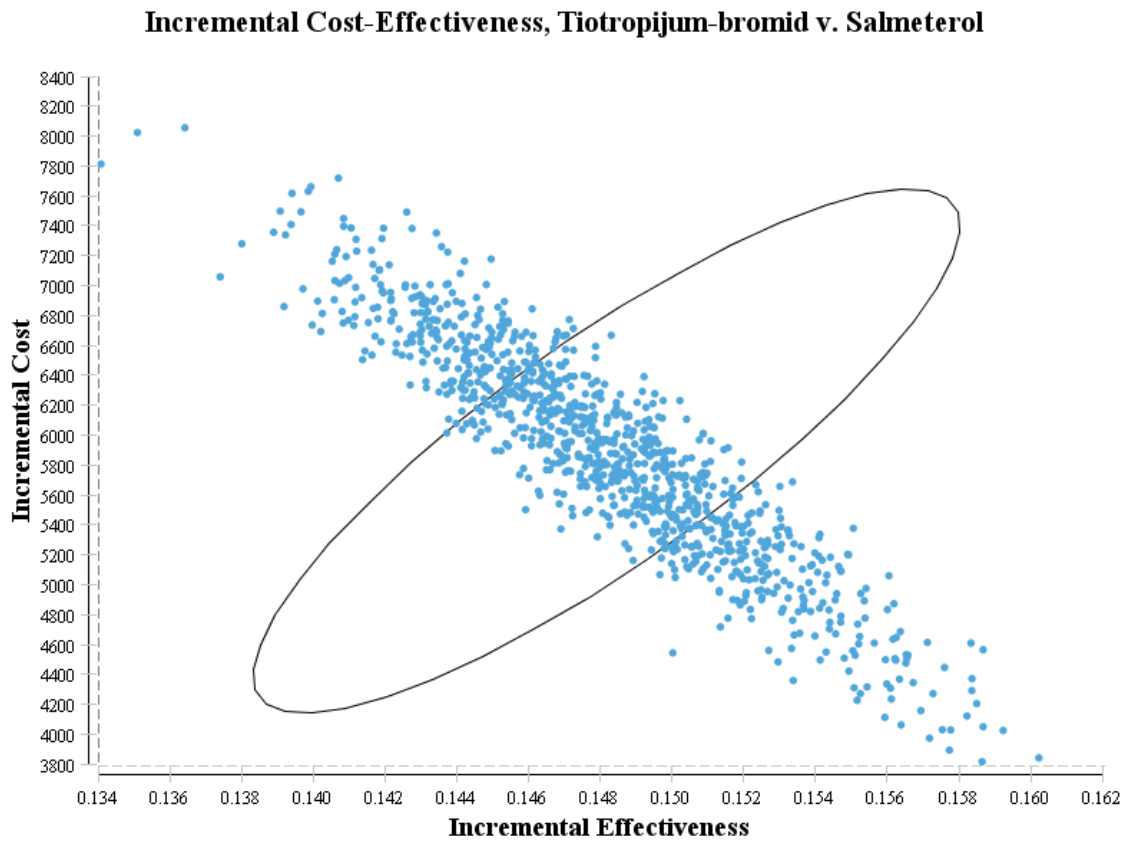
На основу анализе слике 3 и 4 може се закључити да тиотропијум-бромид припада првом квадранту са већом клиничком ефикасношћу и већим трошковима лечења. Салметерол припада трећем квадранту са мањом клиничком ефикасношћу и мањим трошковима лечења. Овакви резултати указују да је тиотропијум-бромид клинички исплативија опција од салметерола у лечењу тешке ХОБП.

Извршена је анализа сензитивности, при чему је вредност варијабле варирана \pm 50%. Варирани су инкрементални и иницијални трошкови и инкрементална ефикасност. Резултати анализе сензитивности су приказани торнадо дијаграмом (видети слику 5). Највећи утицај су показали инкрементални трошкови стања без егзацербације после примене тиотропијум-бромида и салметерола. Ова чињеница потврђује да трошкови лечења саме тешке ХОБП у периоду без егзацербација имају највећи утицај на однос трошкова/клиничке ефикасности. Одмах затим следе инкрементални трошкови стања озбиљна и блага егзацербација код оба лека. На самом дну торнадо дијаграма су иницијални трошкови који имају најмањи или готово никакав утицај на однос трошкова/клиничке ефикасности.

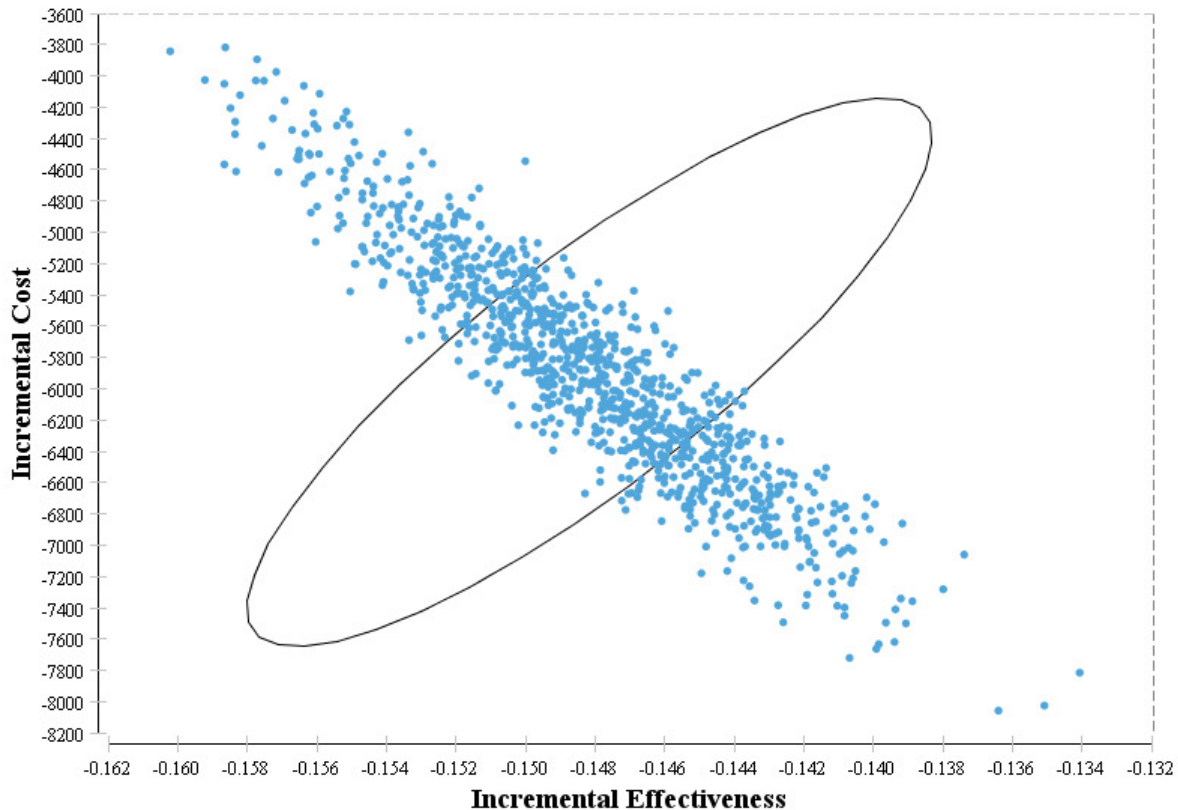
Слика 2. Дистрибуција односа трошкова и ефикасности тиотропијум-бромида и салметерола



Слика 3. ICER график, тиотропијум-бромид наспрам салметерола



Слика 4. ICER график, салметерол наспрам тиотропијум-бромида

Incremental Cost-Effectiveness, Salmeterol v. Tiotropijum-bromid**ДИСКУСИЈА**

Резултати ове студије указују да је примена салметерола неисплатива и са лошијим односом трошкова/клиничке ефикасности од примене тиотропијум-бромида. Имајући у виду да оба лека остварују продужену бронходилатацију и да се користе у лечењу стабилне ХОБП, односно за исту индикацију, било је неопходно да се спроведе анализа односа трошкова/клиничке ефикасности у циљу процене клинички исплативије терапије која би требало да стекне предност у клиничкој пракси.

На основу ценовника Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије из 2011. године трошкови лекова за један циклус лечења, од месец дана са тиотропијум-бромидом износе 3.459,3 РСД, а са салметролом 2.097,6 РСД. Међутим, резултати симулације Марковљевог модела су ипак показали да је тиотропијум-бромид исплативија метода. Треба нагасити да разлика у цени ових лекова, иако није занемарљива, није била значајан фактор јер представља веома мали део инкременталних трошкова лечења тешке ХОБП. Примена тиотропијум-бромида је по-

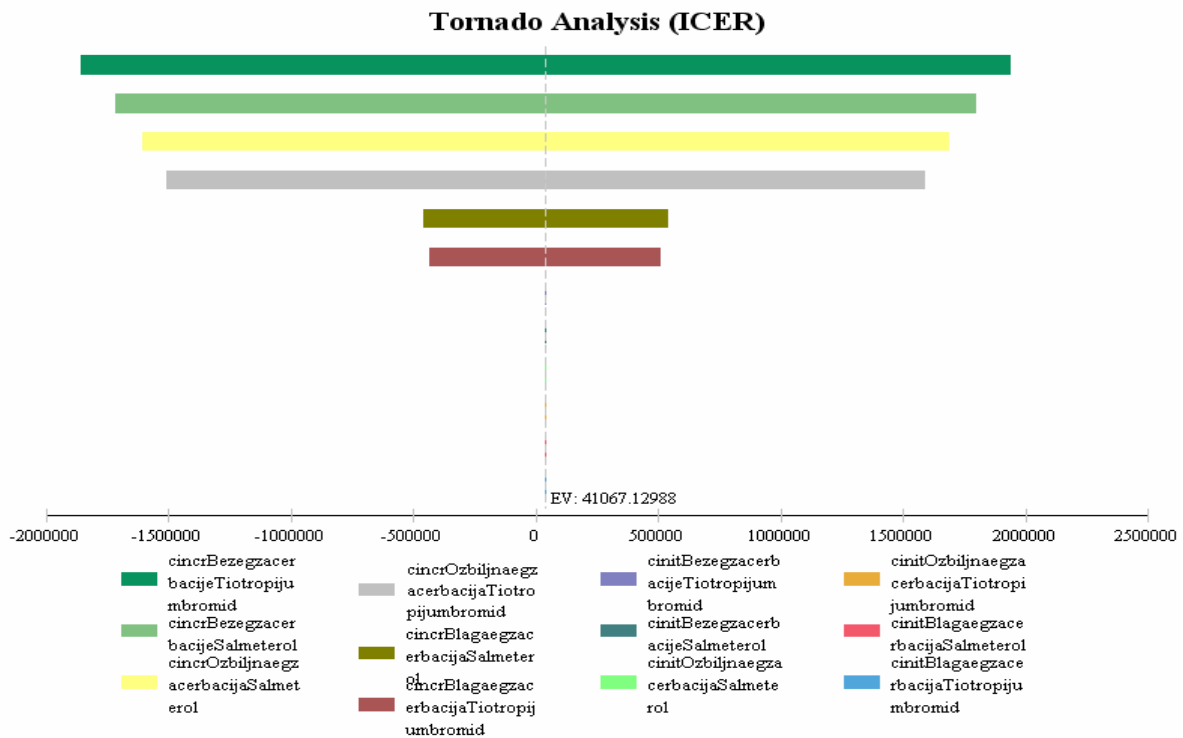
казала већу клиничку ефикасност са просечно добијених $15,05 \pm 0,10$ година живота коригованих за квалитет у поређењу са салметеролом код кога је просечно добијено $14,90 \pm 0,10$ година коригованих за квалитет. Ова разлика у просечној клиничкој ефикасности није статистички значајна и износи свега 0,15 QALYs у корист тиотропијум-бромида. У тиотропијум-бромид грани је било потребно просечно 76.873,80 РСД за 1 QALY, док у салметерол грани 77.252,15 РСД за 1 QALY. Из овога произилази закључак да је у случају салметерола било потребно издвојити 378,35 РСД више него у случају тиотропијум-бромида за 1 QALY, односно уколико би терапија избора била салметрол требало би издвојити нешто већи новац за постизање исте клиничке ефикасности. Дистрибуција односа разлике у трошковима и разлике у клиничкој ефикасности (ICER) тиотропијум-бромида и салметерола (слика 2), где свака тачка у дијаграму представља једног од 1000 симулираних пацијената, је само потврдила да ове две терапијске алтернативе у лечењу тешке ХОБП имају сличан однос трошкова/клиничке ефикасности и да се у великој мери преклапају. Међутим, распршеност тачака које се односе

на тиотропијум-бромид (црвена боја) је благо померена у десно, у односу на салметерол (плава боја), што говори да су пацијенти са тиотропијум-бромидом остварили нешто већу клиничку ефикасност. Што се трошкова тиче распршеност тачака оба лека се налази отприлике у истој хоризонталној линији (видети слику 2). Знатно прецизније резултате, који су претходно описани, дала је Монте Карло симулација.

Након приказаних резултата анализе сензитивности представљене торнадо дијаграмом (слика 5) дошло се до нешто другачијих резултата од очекиваних. С обзиром да су инкрементални трошкови озбиљне егзацербације након примене тиотропијум-бромида (91.877,3 РСД) и салметерола (90.515,6 РСД) највећи, очекивало се да ће њиховим варирањем за $\pm 50\%$ они заузети прво место са највећом варијабилношћу, тј. да ће имати највећи утицај на однос трошкова/клиничке ефикасности. Међутим, највећу варијабилност, а

самим тим и утицај на однос трошкова/клиничке ефикасности су показали инкрементални трошкови стања без егзацербације након примене тиотропијум-бромида (30.459,57 РСД) и салметерола (29.133,87 РСД). Овакви резултати су највероватније настали као последица знатно веће вероватноће да у једном циклусу Марковљевог модела пацијенти не доживе ни благу, а ни озбиљну егзацербацију, већ да остану у стању без егзацербације. Из овога произилази да инкрементални трошкови стабилне тешке ХОБП имају највећи утицај на однос трошкова/клиничке ефикасности. Постоји оправдана претпоставка да када би се рачунали и индиректни трошкови, попут трошкова услед губитка продуктивности (број изгубљених дана на послу), као и трошкови компликација и придружених болести које могу довести до смртног исхода, да би инкрементални трошкови озбиљне егзацербације сигурно имали највећи утицај на однос трошкова/клиничке ефикасности.

Слика 5. Анализа сензитивности представљена торнадо дијаграмом



Варирање иницијалних трошкова за $\pm 50\%$, који су идентични у свим стањима модела и износе 1.524,58 РСД (две дозе инактивисане вакцине против грипа и једна доза вакцине против пнеумокока), је показало да имају најмањи или готово никакав утицај на однос трошкова/клиничке ефикасности и да се с правом налазе на самом дну торнадо ди-

јаграма. Међутим, тешка ХОБП је такво обољење код кога иницијални трошкови лечења нису велики. Ако би се лекарски тим одлучио да је нпр. неопходна трансплантација плућа која је изузетно скупа, а није испитивана у овој фармакоекономској студији, иницијални трошкови лечења би многоструко порасли. Анализа односа трошкова/клиничке ефика-

сности оваквог приступа лечењу тешке ХОБП и конвенционалног начина лечења још увек није публикована.

Овај модел није омогућавао прелазак пацијената из тешке ХОБП у благу и средње тешку ХОБП, односно у ниже стадијуме болести и обрнуто, што може представљати ограничење ове студије. Укључени су само директни трошкови лечења, без израчунавања индиректних трошкова који нису занемарљиви. Ова студија није анализирала утицај временског интервала од појаве симптома егзацербације па до почетка њиховог лечења. Дужина временског хоризонта је подешена на 5 година (60 циклуса), иако би за процену дугорочне клиничке ефикасности ова два лека требало продужити временски хоризонт. Такође, треба имати у виду да је овај модел направљен по моделу који је већ представљен у студији Rutten-van Mólken-a и сарадника¹², али је значајно измењен и упрошћен.

У студији спроведеној у Великој Британији Ganj-ја и сарадника¹⁵ извршена је анализа утицаја на буџет и анализа трошкова/клиничке ефикасности три лека: тиотропијум-бромида, ипратропијум-бромида и салметерола у лечењу ХОБП. Процењени годишњи трошкови у Енглеској по пацијенту за тиотропијум-бромид износили су 1 350 £, за салметерол 1.404 £, а за ипратропијум-бромид 1.427 £, док у Шкотској/Велсу/Северној Ирској (Ш/В/СИ) ови трошкови износе 1.439 £, 1.565£ и 1.631£. Резултати студије су показали да је тиотропијум-бромид био доминантан у поређењу са салметеролом и ипратропијум-бромидом у Енглеској и у Ш/В/СИ по свим стадијумима ХОБП осим у поређењу са ипратропијум-бромидом код тешке ХОБП, када је ICER износио 1.600 £ за 1 QALY у Енглеској, а 3.450 £ за 1 QALY у Ш/В/СИ. Вероватноћа да је тиотропијум-бромид био доминантан се кретала у распону од 72% до 87% по поређењу. Са прагом воље за плаћањем од 20.000£ по години живота коригованој за квалитет (QALY), тиотропијум-бромид је имао шансу од 97% да буде клинички исплатив.

Студија Оба¹⁶ је имала циљ да изврши процену и упореди однос трошкова/клиничке ефикасности неколико бронходилататора продуженог дејства проценом инкременталних трошкова по добијеној години живота коригованој за квалитет (QALY) код пацијената са умереном и тешком ХОБП. Третман тиотропијум-бромидом може сачувати 392 \$ годишње, док се добија 13 дана живота кори-

гованих за квалитет (0,036 QALYs) у поређењу са ипратропијум-бромидом. Третман тиотропијум-бромидом ће резултирати нето добитком од 16 дана живота коригованих за квалитет (0,045 QALYs) по цени од 900\$ у поређењу са плацебом, док ће третман салметеролом резултирати нето добитком од 11 дана живота коригованих за квалитет (0,030 QALYs) по цени од 1.119\$ у поређењу са плацебом. Показало се да је тиотропијум-бромид био клинички исплативија алтернатива од салметерола и ипратропијум-бромида.

У студији Garcia-e и сарадника¹⁷ је испитивана клиничка исплативост једног од најновијих лекова за лечење ХОБП- тиотропијум-бромида, у поређењу са другим терапијским алтернативама. Анализа односа трошкова/клиничке ефикасности је извршена у оквиру здравственог система у Шпанији. Лечење тиотропијум-бромидом доводи до већег смањења егзацербација (37% у односу на ипратропијум-бромид и 25% у односу на салметерол) и смањења броја дана проведених у болници (33% у односу на ипратропијум-бромид и 14% у односу на салметерол). Са тачке гледишта болнице, дошло се до резултата да би се на сваких 100 пацијената примљених у болницу и лечених тиотропијум-бромидом уместо салметеролом могло сачувати 6.780 € на сваких 6 месеци, пре свега услед смањења боравка у болници за 16 дана на сваких 6 месеци. Мерењем тачно одређених клиничких варијабли тиотропијум-бромид је био ефикаснији од ипратропијум-бромида и салметерола.

Модел из студије Oostenbrink-a и сарадника¹⁸ је процењивао петогодишње трошкове по години живота коригованој за квалитет (QALY) три бронходилататора у лечењу ХОБП. Тиотропијум-бромид је био повезан са знатно бољим здравственим исходима и нижим укупним трошковима у поређењу са салметеролом и ипратропијум-бромидом. Трошкови тиотропијум-бромида по пацијенту били су за 239 (стандардна грешка 977 €) нижи него за салметерол, чији су трошкови заузврат били за 751 € (стандардна грешка 1.501 €) нижи него за ипратропијум-бромид. Разлике између лекова у броју QALYs су биле веома мале. У обе анализе број QALYs је био за око 0,15 већи код тиотропијум-бромида него код салметерола и ипратропијум-бромида, који су генерисали сличан број QALYs.

У другој студији Oostenbrink-а и сарадника¹⁹ су процењиване здравствено економске последице замене ипратропијум-бромида са новијим бронходилататором тиотропијум-бромидом код пацијената са ХОБП. Тиотропијум-бромид је био ефикаснији и повезан са већим трошковима, тако да је ICER био 667 € по избегнутој егзацербацији и 1.084 € по пацијенту са релевантним побољшањем у квалитету живота.

Још једна студија Oostenbrink-а и сарадника¹⁴ је развила Марковљев модел са временским хоризонтом од годину дана у коме је поређен однос трошкова/клиничке ефикасности три лека: тиотропијум-бромида, салметерола и ипратропијум-бромида. У студији су се поредиле Холандија и Канада. Број месеци живота коригованих за квалитет није се битно разликовао између лекова и кретао се у распону од 8,24 (стандардна грешка 0,41) у тиотропијум-бромид групи, до 8,17 (стандардна грешка 0,46) у салметерол групи и 8,11 (стандардна грешка 0,50) у ипратропијум-бромид групи. У Канади, трошкови су били константно нижи у скоро свим стадијумима ХОБП-а него у Холандији. Разлике у трошковима између ове две земље су пре свега резултат веће дужине болничког лечења у случају појаве егзацербације у Холандији.

Идентичан Марковљев модел са временским хоризонтом од 5 година и нешто другачијим вероватноћама је приказан у студији Rutten-van Mólken-а и сарадника¹². Просечан број добијених QALYs (стандардна грешка) је био 3,15 (0,08) за тиотропијум-бромид, 3,02 (0,15) за саметерол и 3,00 (0,20) за ипратропијум-бромид. Просечни нето годишњи трошкови (стандардна грешка) су били 6.424 € (305 €) за тиотропијум-бромид, 5.869 € (505 €) за салметерол и 5.181 € (682 €) за ипратропијум-бромид (процена из 2005. године). Такође, и ова студија је показала да тиотропијум-бромид има бољи однос трошкова/клиничке ефикасности од салметерола и ипратропијум-бромида.

ЗАКЉУЧАК

Резултати ове студије су показали да је примена тиотропијум-бромида кориснија у терапији тешке ХОБП (III стадијум) јер остварује већу клиничку ефикасност уз нешто веће трошкове лечења у поређењу са салметеролом. Раније студије које су спроведене у развијеним земљама са бољом организацијом система здравствене заштите су такође дале

предност тиотропијум-бромиду. Међутим, пошто ова два лека нису показала велику разлику ни у трошковима ни у клиничкој ефикасности, примену салметерола не треба одмах искључити из клиничке праксе у Србији. Коначан закључак ће се моћи донети тек после резултата фармакоекономских студија у будућности које би још поузданије процениле трошкове и начин лечења ове болести у нашој земљи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pauwels RA, Buist S, Calverley PMA, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
2. Dewan NA, Fafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD, factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000; 117: 662-71.
3. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398-401.
4. Andersson F, Borg S, Jansson SA, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002; 96: 700-8.
5. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
6. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-13.
7. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002; 20: 799-805.
8. Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG. Pharmacoeconomics in COPD: lessons for the future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 71-88.
9. Halpin DM, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease: the disease and its burden to society. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 619-23.
10. Mannino DM, Kiriz VA. Changing the burden of COPD mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1: 219-33.
11. Detournay B, Pribil C, Fournier M, Housset B, Huchon G, Huas D, et al. The SCOPE study: health-care consumption related to patients with chronic obstructive pulmonary disease in France. *Value Health* 2004; 7: 168-74.
12. Rutten-van Mólken MP, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ* 2007; 8: 123-35.
13. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55.

-
14. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP, Monz BU, FitzGerald JM. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value Health* 2005; 8: 32-46.
 15. Gani R, Griffin J, Kelly S, Rutten-van Mölken M. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2010; 19: 68-74.
 16. Oba Y. Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 575-82.
 17. García Ruiz AJ, Leiva Fernández F, Martos Crespo F. Cost-effectiveness analysis of tiotropium compared to ipratropium and salmeterol. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 242-8.
 18. Oostenbrink JB, Al MJ, Oppe M, Rutten-van Mölken MP. Expected value of perfect information: an empirical example of reducing decision uncertainty by conducting additional research. *Value Health* 2008; 11: 1070-80.
 19. Oostenbrink JB, Rutten-van Mölken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 241-9.