

Κοστολογικά δεδομένα - ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας βιολογικών παραγόντων

Μητακίδης Σταύρος msc
ΙΚΑ ΤΜΥ Αγ. Σοφίας

Η υγεία είναι κοινωνικό αγαθό,
για αυτό το λόγο πρέπει να
παρέχεται ισότιμα σε όλους τους
πολίτες

Οι οικονομικοί πόροι που
διατίθενται για την υγεία είναι
περιορισμένοι

Προβλήματα προς διαχείριση

- Ανάγκη αποδοτικής χρήσης και διαχείρισης πόρων (περιορισμένοι)
- Συγκράτηση δαπανών και έλεγχο κόστους
- αξιολόγηση των φαρμάκων

Ποιότητα ζωής

Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα θεραπειών

Παραγωγικότητα ασθενών

Πραγματική δεξαμενή ασθενών

Δείκτης πρόσθετου κόστους αποτελεσματικότητας (ICER)

Incremental Cost-Effectiveness Ratio =

Κόστος A - Κόστος B

Οφέλη A - Οφέλη B

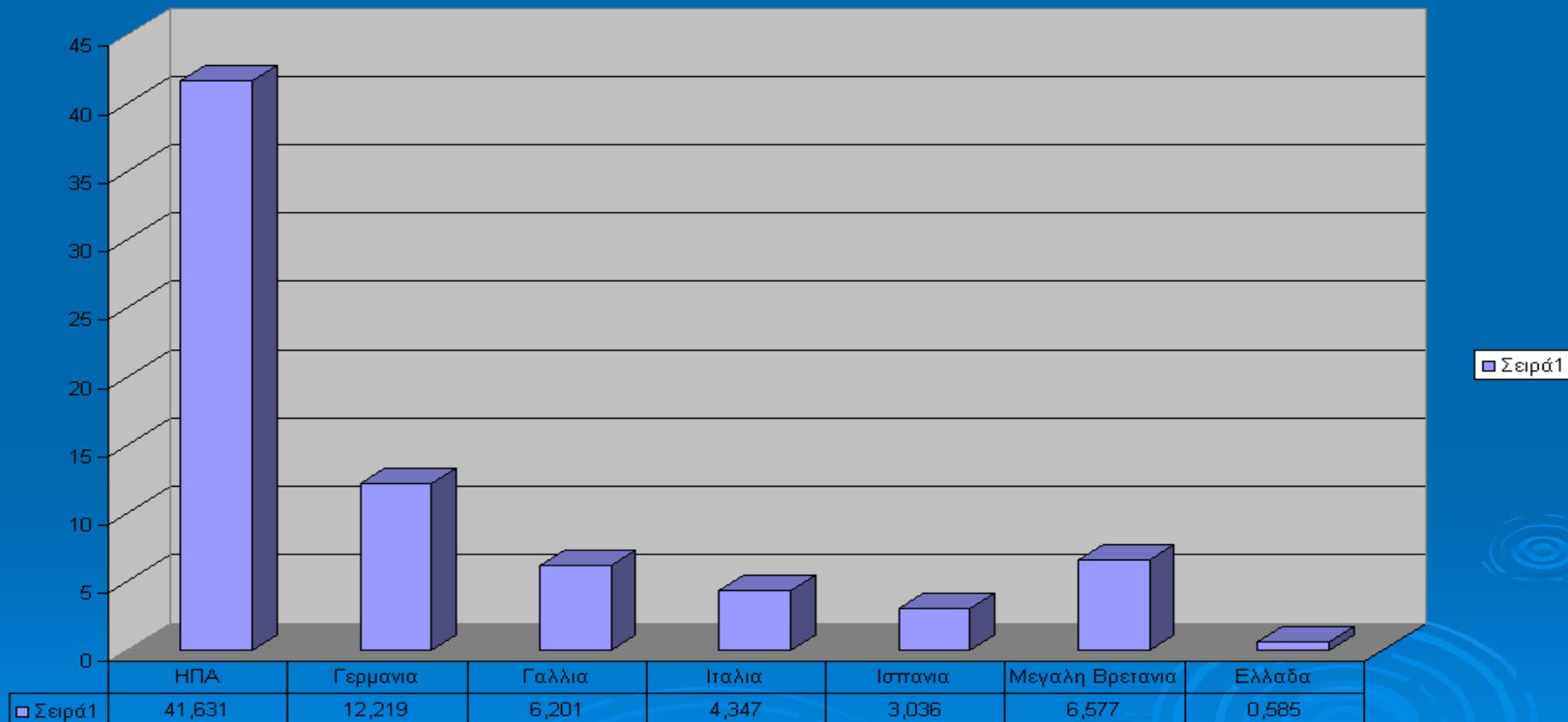


Πως ερμηνεύουμε τα αποτελέσματα μιας Οικονομικής Αξιολόγησης ?



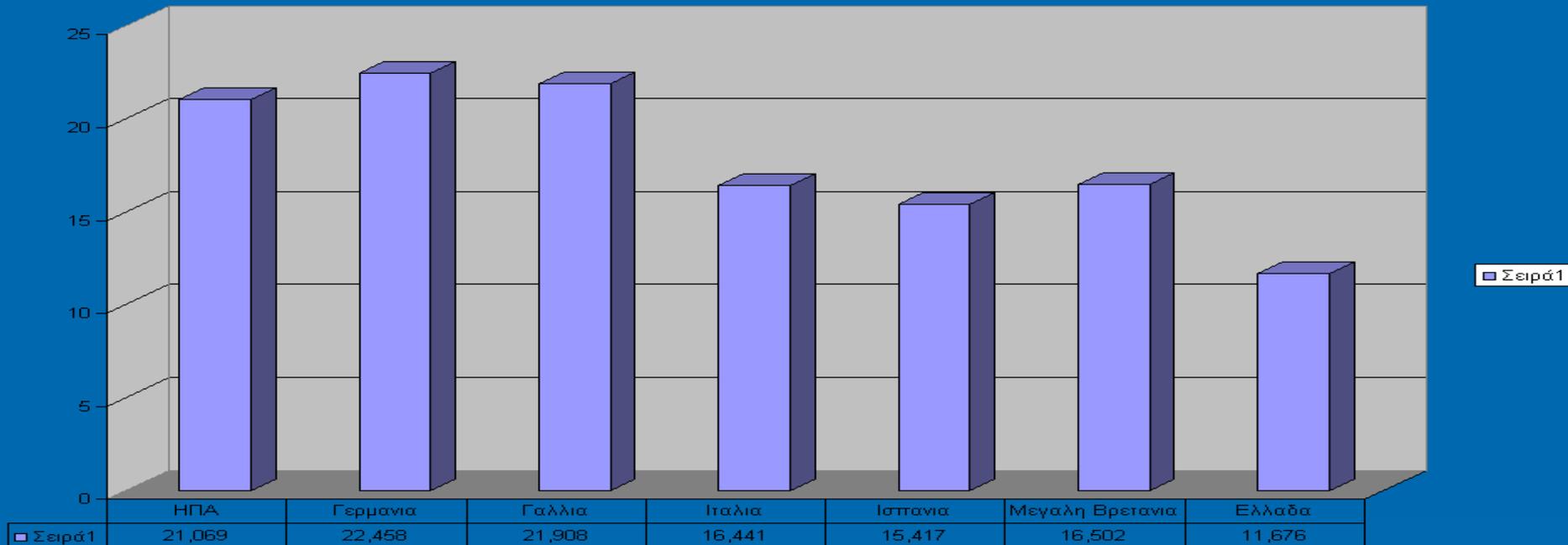
Ετήσιο κόστος ΡΑ

Ετήσιο κόστος ΡΑ σε Ευρω(δισ Ευρω)



Ετήσιο κόστος ανά ασθενή

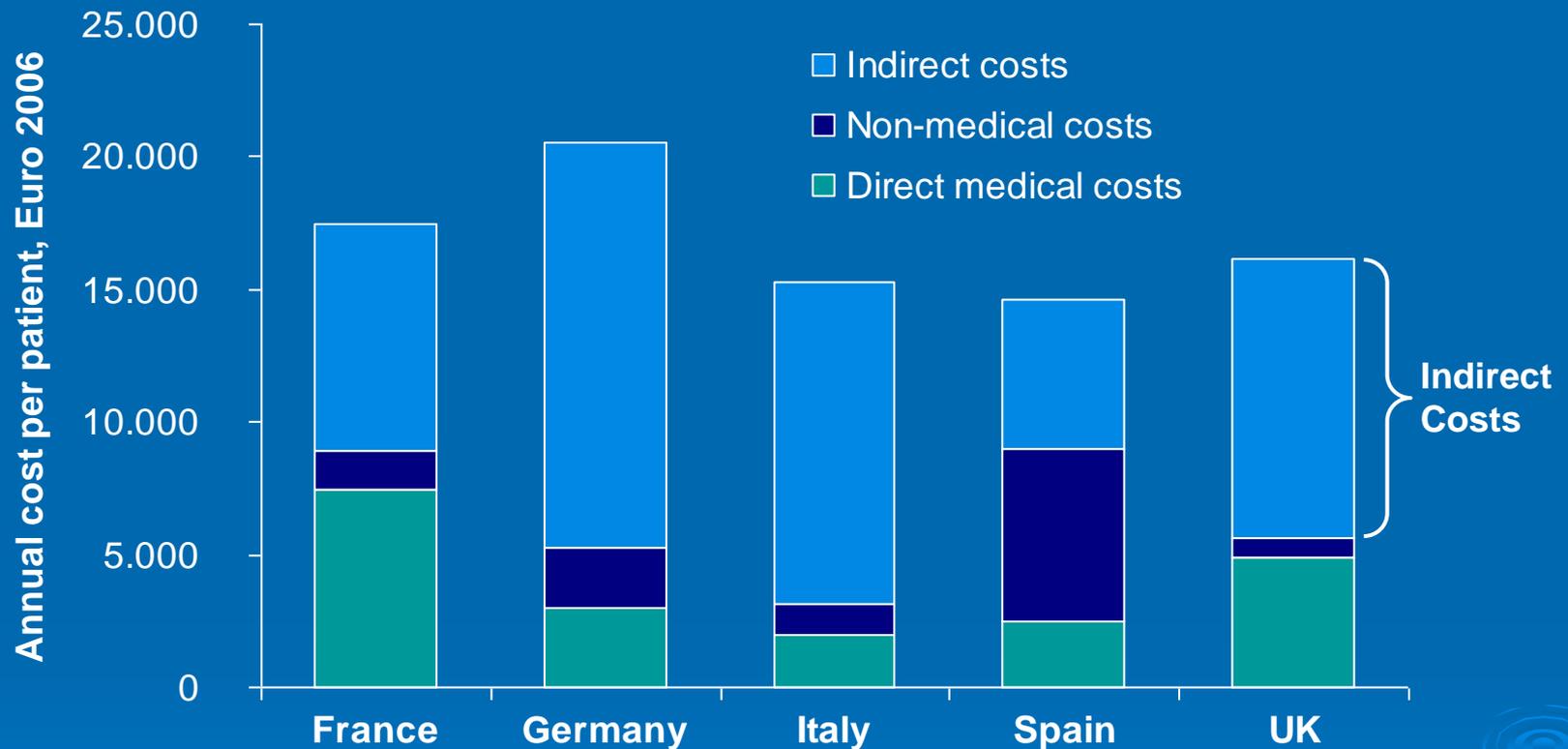
Ετήσιο κόστος ΡΑ ανα ασθενή (σε χιλιάδες Ευρω)



Στις 5 μεγαλύτερες χώρες της ΕΕ το κόστος της ΡΑ κυμαίνεται από €15,000 έως €20,000 ανά ασθενή το χρόνο, στην Ελλάδα έχει υπολογιστεί στις 11,676 Ευρώ.

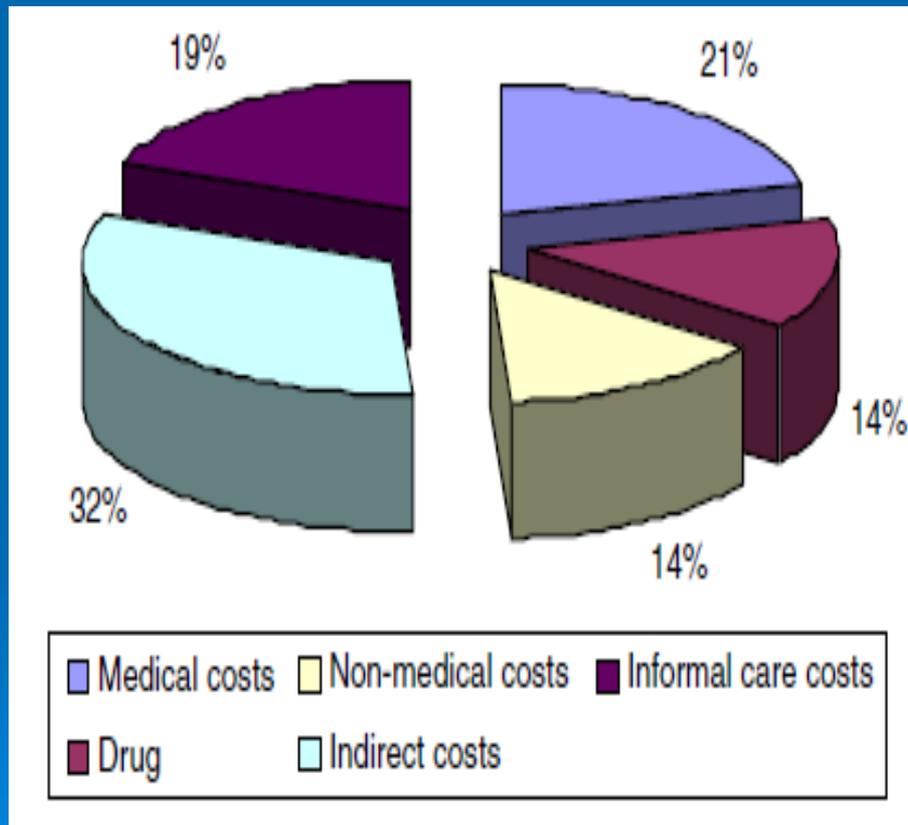
Lundkvist J, Kastang F, Kobelt G, et al. "The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: Health burden and costs"
Eur J Health Econ (2008) 8 (Suppl 2) S49-S60.

Η επιβάρυνση από την ΡΑ είναι σημαντική και τα έμμεσα κόστη αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος της



Κόστος Ρ.Α

Κατανομή του κόστους της ΡΑ στην Ευρώπη



• Στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, φαίνεται πως η οικονομική επιβάρυνση δεν αφορά μόνο στο **φαρμακευτικό κόστος**, το οποίο υπολογίστηκε στο **14%** του συνολικού κόστους. Ενώ τα **ιατρικά κόστη** π.χ. νοσηλεία, χειρουργεία κτλ **21%**,

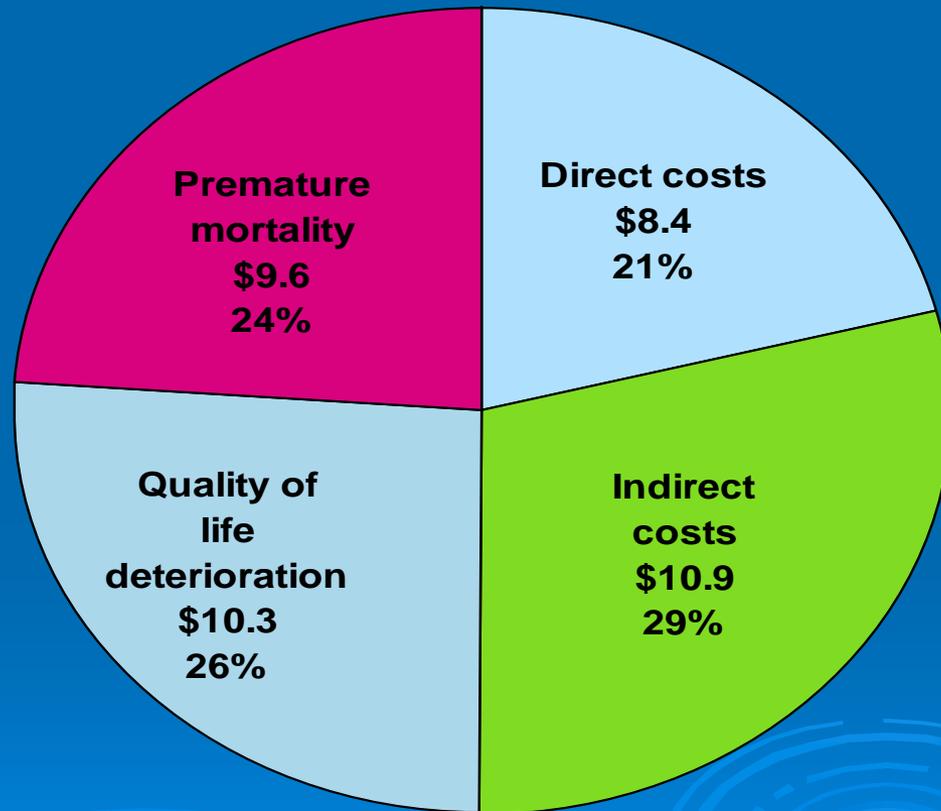
• **φροντίδα ασθενών** π.χ. στο σπίτι **19%**,

• **μη ιατρικά κόστη** π.χ. μετακινήσεις, βοηθήματα, μετατροπές στο σπίτι κτλ **14%**).

• Το μεγαλύτερο μερίδιο αφορά **έμμεσα κόστη** (απώλεια παραγωγικότητας **32%**)

Οι Έμμεσες και Άυλες δαπάνες συμβάλλουν σημαντικά στην επιβάρυνση από τη ΡΑ στις ΗΠΑ

Για τη ΡΑ, το κοινωνικό κόστος στις ΗΠΑ ήταν \$39.2 δισ ή \$30,294 ανά ασθενή



*In 2005 USD billions

Το κόστος της ΡΑ είναι συγκρίσιμο με άλλες σημαντικές ασθένειες

➤ Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα κοστίζει ανά ασθενή κατά μέσο όρο όσο το:

- 49% του κόστους του καρκίνου
- 68% του κόστους του εγκεφαλικού
- 82% του κόστους της στεφανιαίας νόσου
- 5 φορές το κόστος των τροχαίων ατυχημάτων

Η απώλεια της Λειτουργικής Ικανότητας ευθύνεται για το κόστος της ΡΑ



•Χάνονται μέρες εργασίας, μειώνεται η παραγωγικότητα, απώλεια εργασίας:

→ Ένα χρόνο μετά τη διάγνωση, περίπου 50% των ασθενών είναι ανίκανοι να εργαστούν ή εργάζονται part-time λόγω της ΡΑ.

→ 12 χρόνια μετά τη διάγνωση, περίπου 50% των ασθενών είναι εντελώς ανίκανοι να εργαστούν.

• Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν μέτρια λειτουργική ανικανότητα κατά τα 2 πρώτα έτη μετά τη διάγνωση και σοβαρή ανικανότητα μέσα στα 10 πρώτα έτη.

• Μείωση της ποιότητας ζωής :Αισθάνονται αβοήθητοι και ψυχολογικά πιεσμένοι, διότι εξαρτώνται από τη βοήθεια των άλλων όλο και περισσότερο.

• Δυσκολίες στις καθημερινές δραστηριότητες, αδυναμία συνεισφοράς στην οικογένεια και αδυναμία φροντίδας της οικογένειας.

• Νοσηλεία

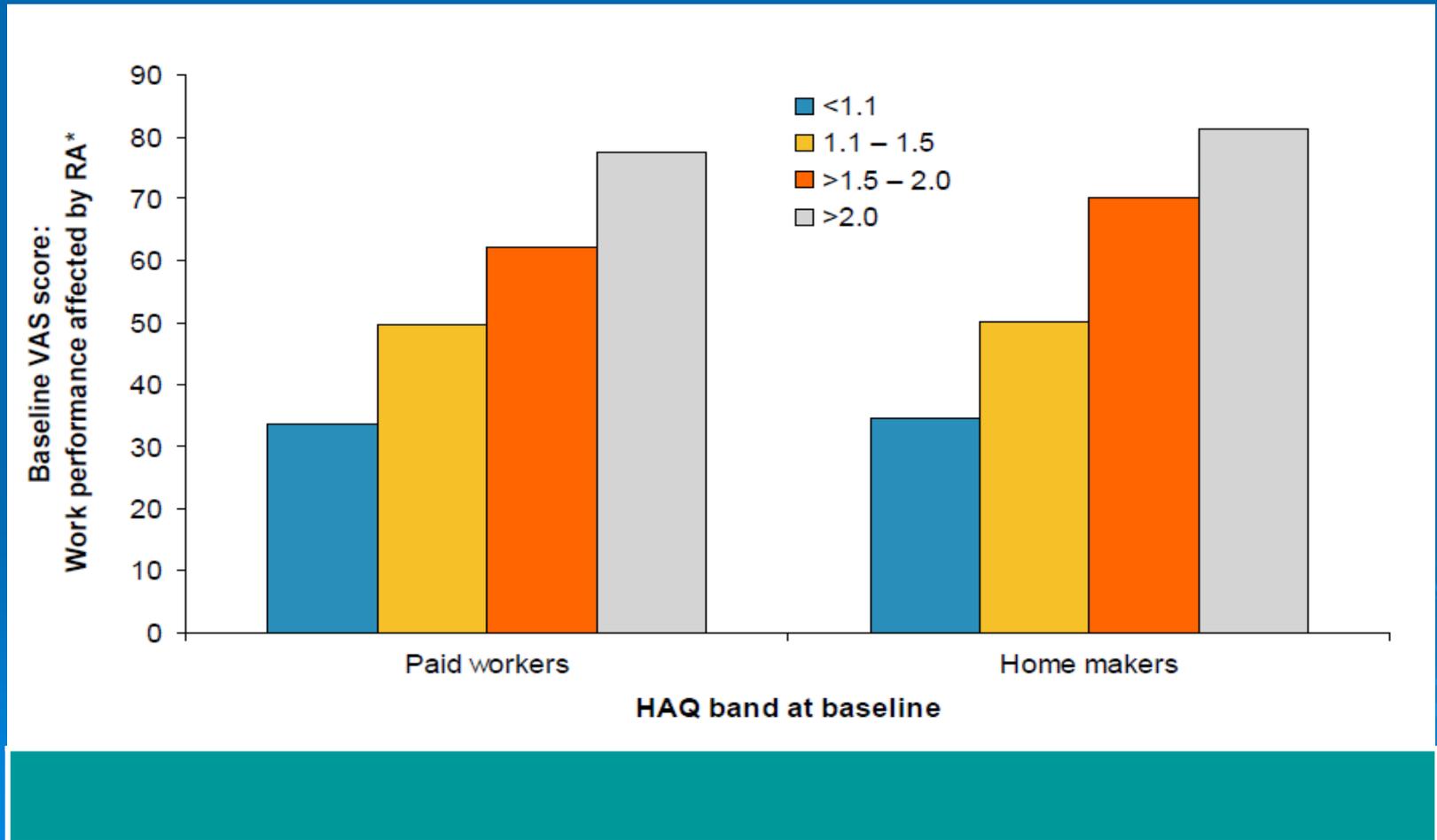
• Χειρουργικές επεμβάσεις στις αρθρώσεις

• Εργαστηριακές εξετάσεις

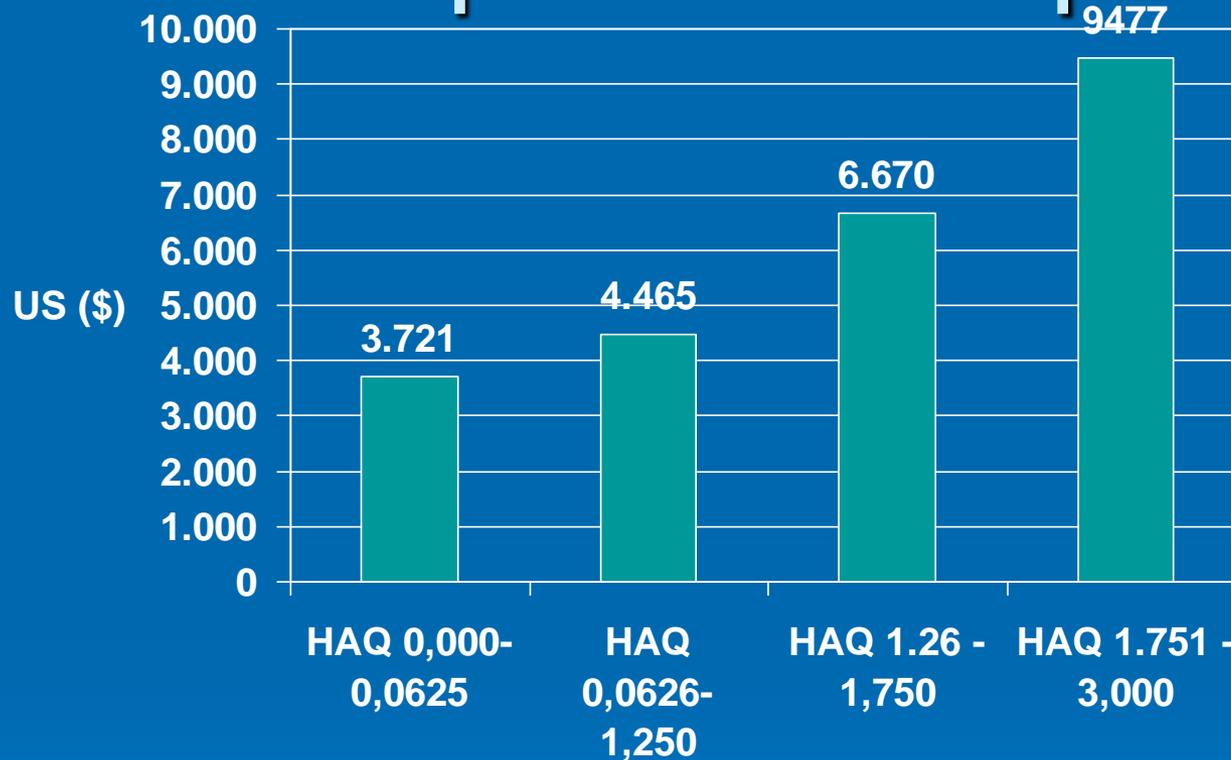
• Απώλεια εργασίας και εισοδήματος.

• Ανάγκη για πρόσληψη βοήθειας στο σπίτι.

Όσο μεγαλύτερη αναπηρία (HAQ) είχαν οι ασθενείς τόσο μεγαλύτερη ήταν και η ανικανότητά τους να εργαστούν (VAS)

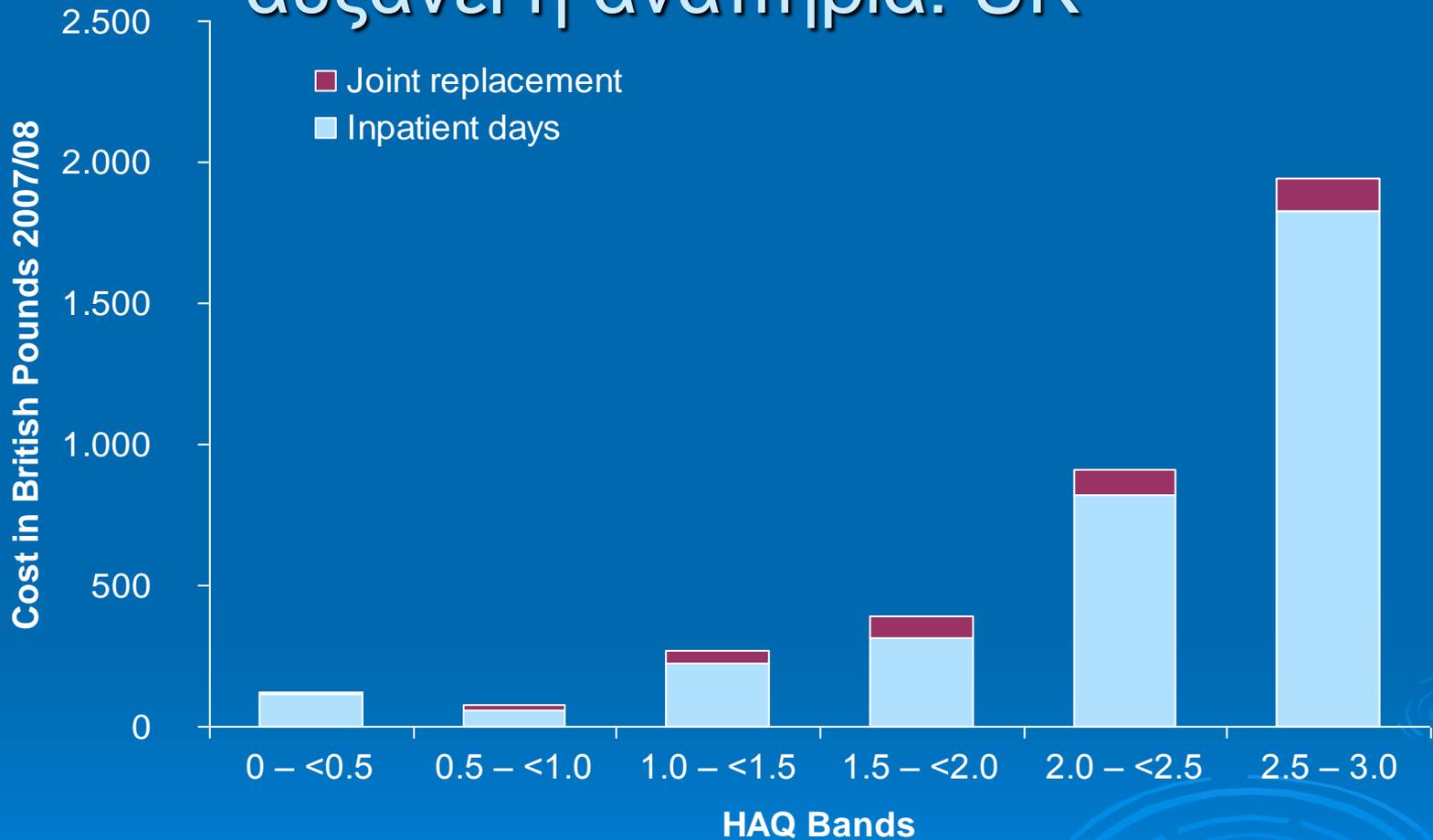


Το HAQ σχετίζεται θετικά με τα άμεσα κόστη



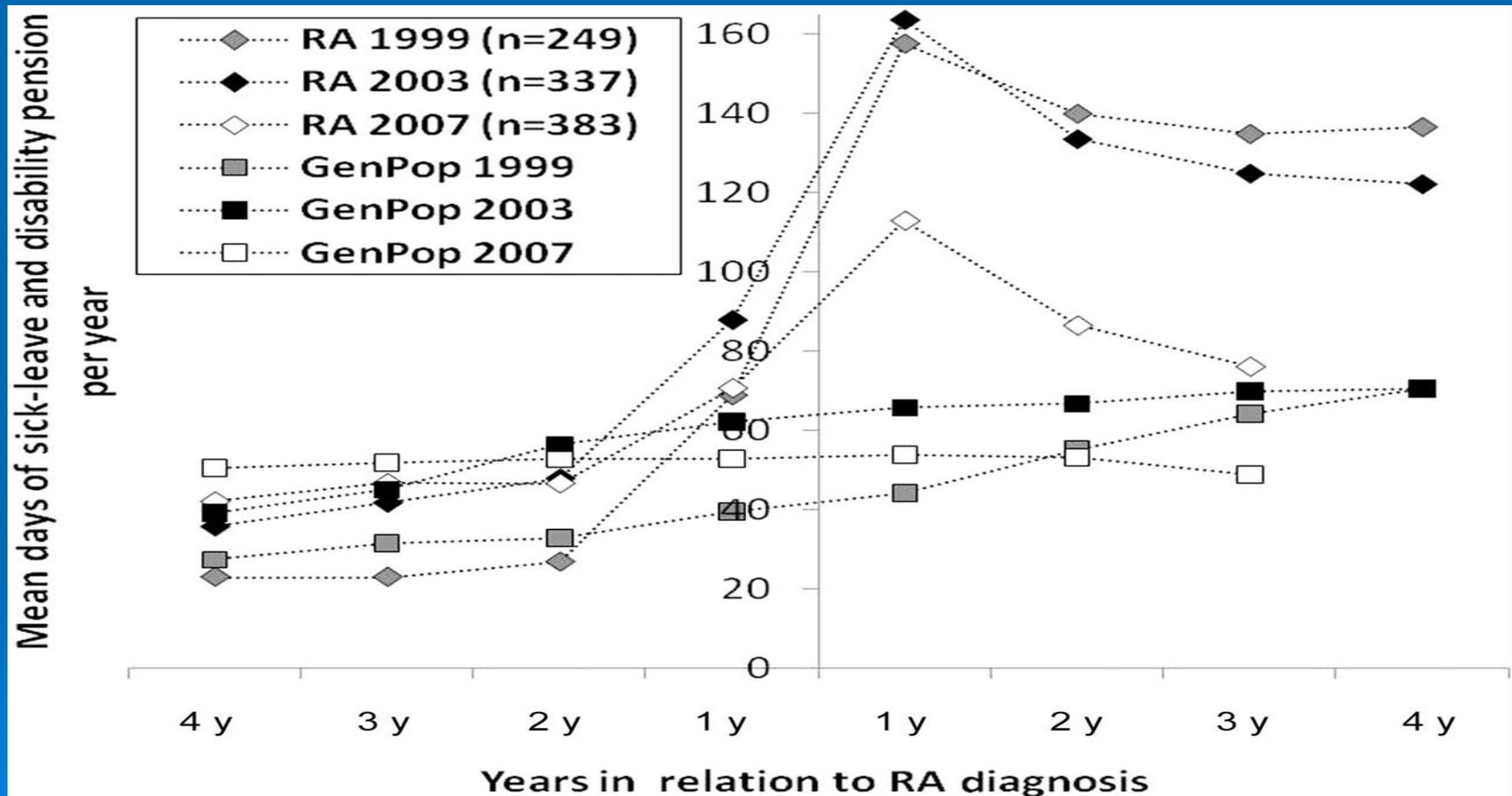
- Τα Άτομα με RA που έχουν τη χειρότερη λειτουργική ικανότητα είχαν κατά 2,55 φορές μεγαλύτερη άμεση ετήσια δαπάνη σε σχέση με αυτούς που είχαν την καλύτερη λειτουργική ικανότητα

Τα άμεσα κόστη της ΡΑ αυξάνουν όσο αυξάνει η αναπηρία: UK

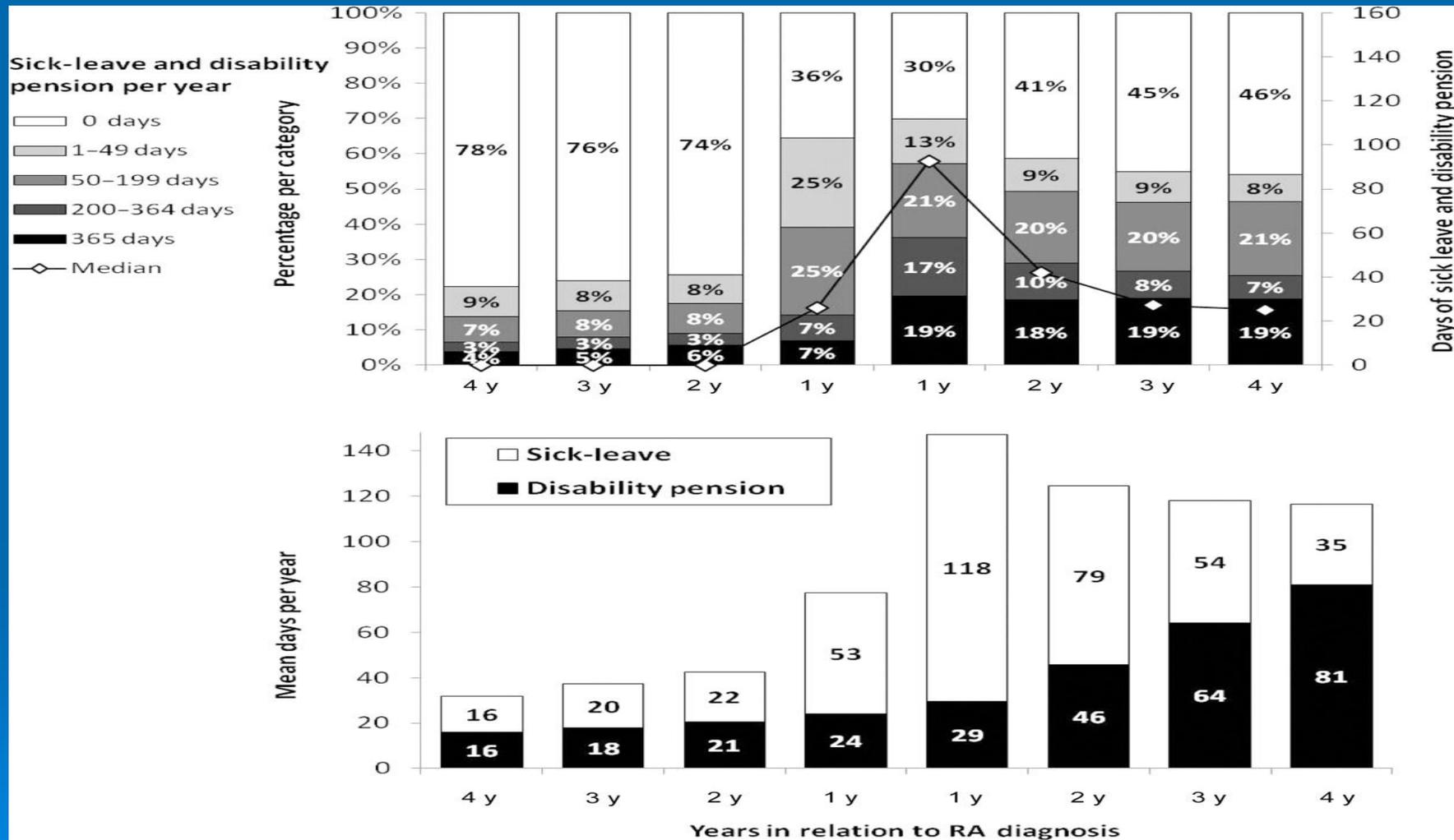


Resource use from: Wiles N, Cooper N, Symmons D. Resource use within the Norfolk Arthritis Register (Noar) Cohort during the first five years of disease. Report for Roche (Data on File). 2005. Reference costs from: NHS Reference Costs, 2007/08

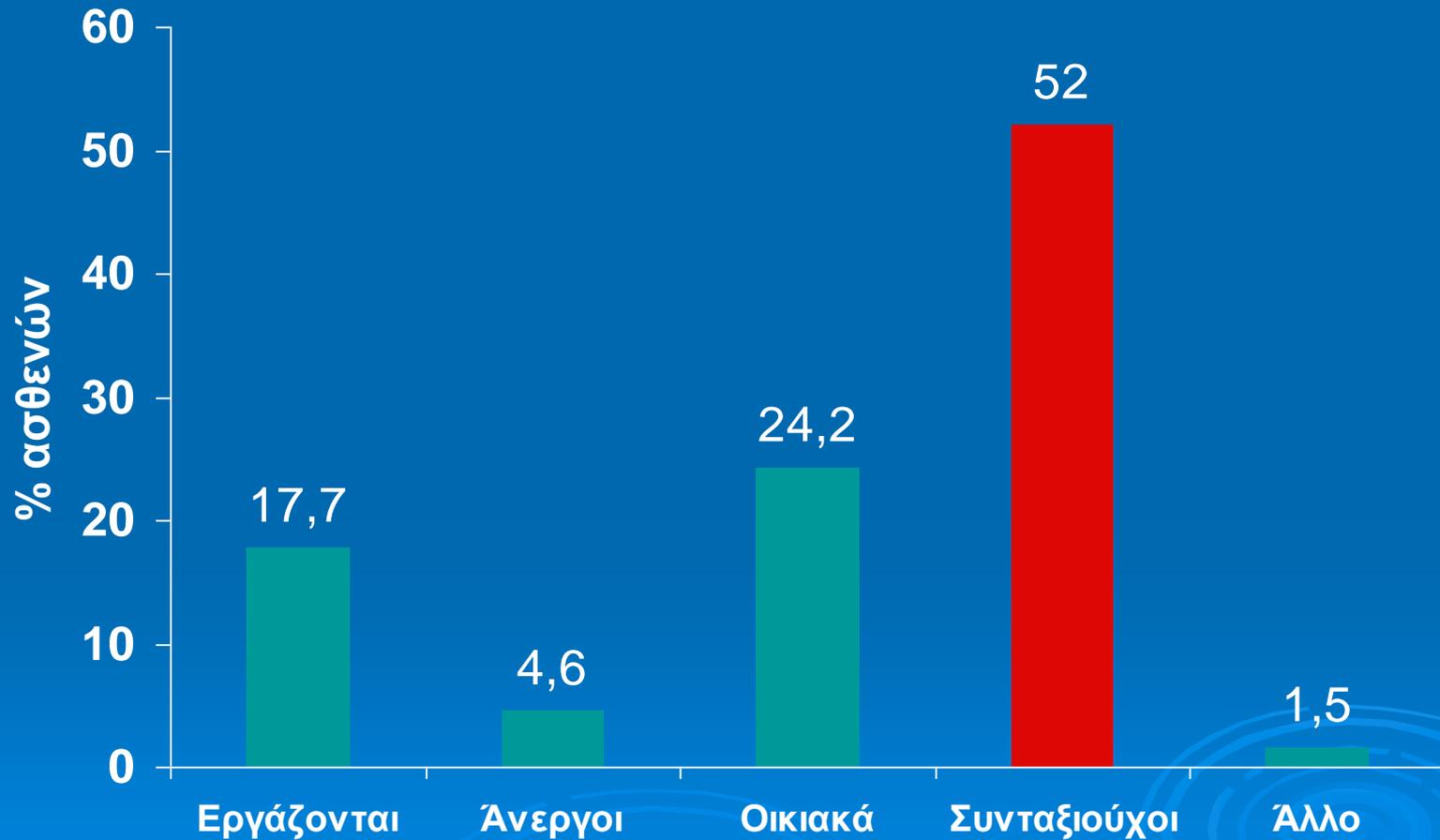
Ημέρες ασθένειας και συντάξεις αναπηρίας γενικού πληθυσμού και ασθενών με RA



Ήμερες απουσίας και αναπηρικές συντάξεις λόγω ΡΑ



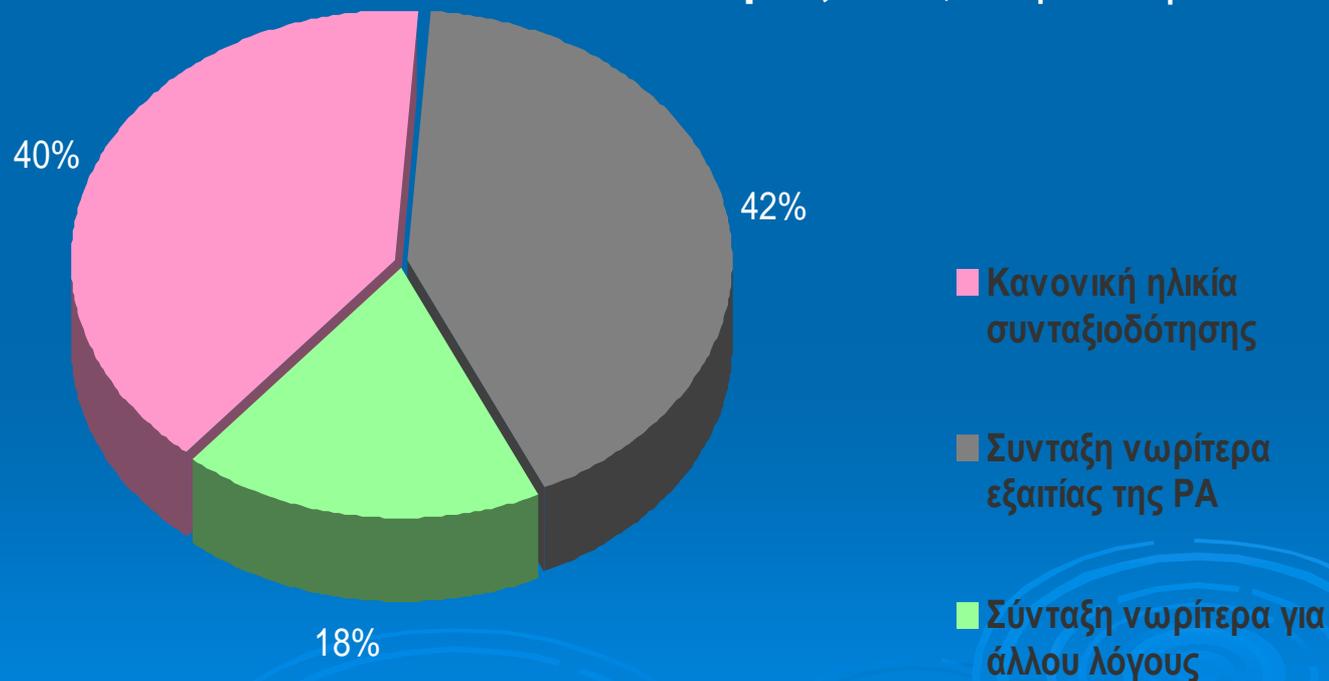
Εργασιακό καθεστώς ασθενών με ΡΑ στην Ελλάδα μελέτη HORA



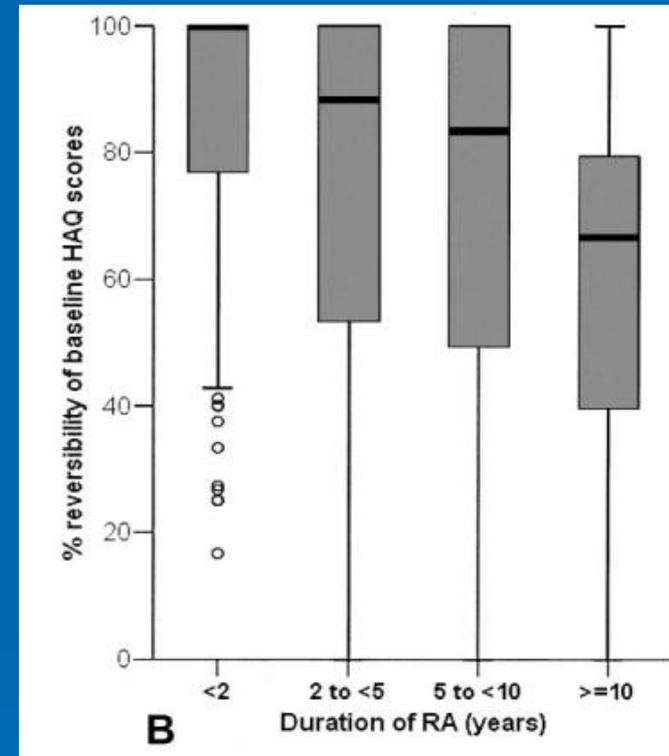
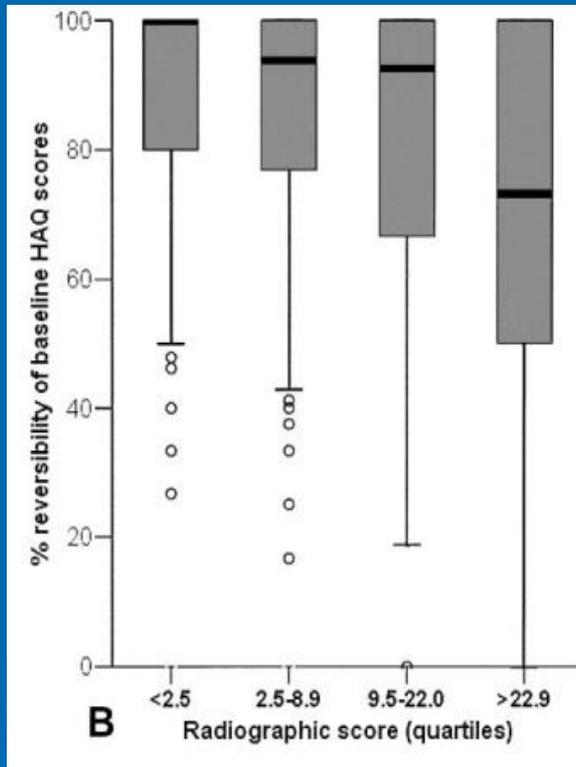
Χρόνος συνταξιοδότησης ασθενών με ΡΑ στην Ελλάδα

Χρονικό διάστημα από την κανονική ηλικία συνταξιοδότησης (μέσος όρος)

Έτη $11,9 \pm 8,4$ μελέτη HORA



Φαίνεται να υπάρχει ένα «παράθυρο ευκαιρίας» όπου η μειωμένη λειτουργική ικανότητα να είναι αναστρέψιμη



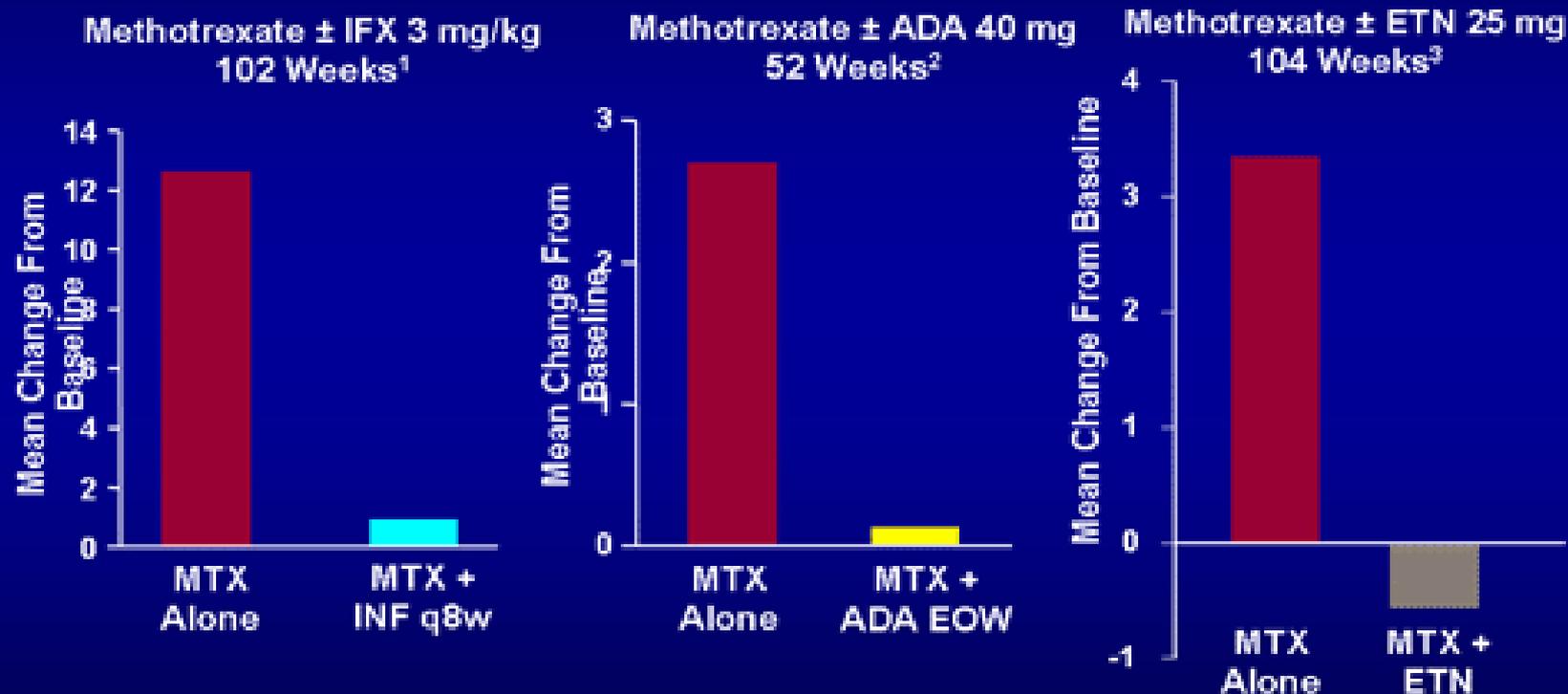
Η αναστρεψιμότητα μειώνεται με υψηλότερα ακτινολογικά score.

Η αναστρεψιμότητα μειώνεται όσο αυξάνει η διάρκεια της νόσου.

➤ Χρήση βιολογικών παραγόντων



TNF Antagonists With Methotrexate: Total Sharp Score Response

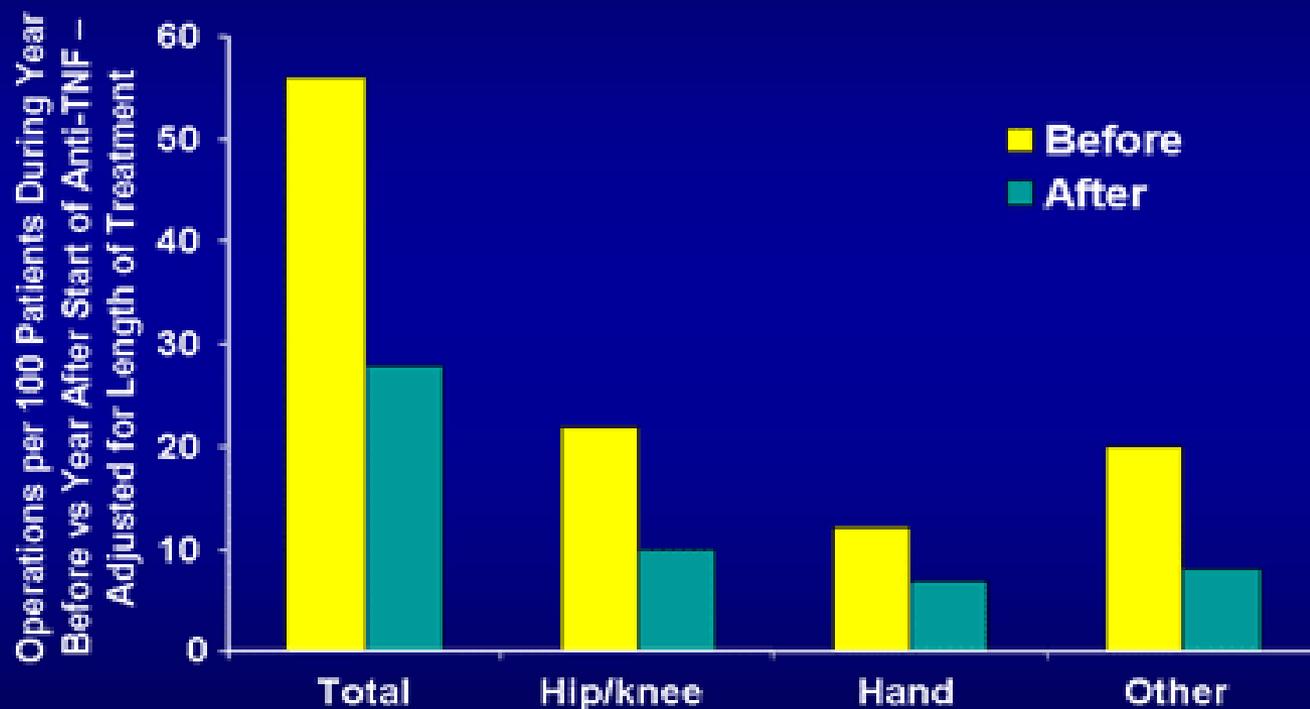


ADA = adalimumab; EOW = every other week; ETN = etanercept; IFX = infliximab; MTX = methotrexate; q8w = every 8 weeks.

1. Lipsky PE, et al. *Arthritis Rheum*. 2000;43(Suppl 1):S269; 2. Keystone E, et al. *Arthritis Rheum*. 2002;46(Suppl 1):S205;

3. van der Heijde D, et al. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1083-1074.

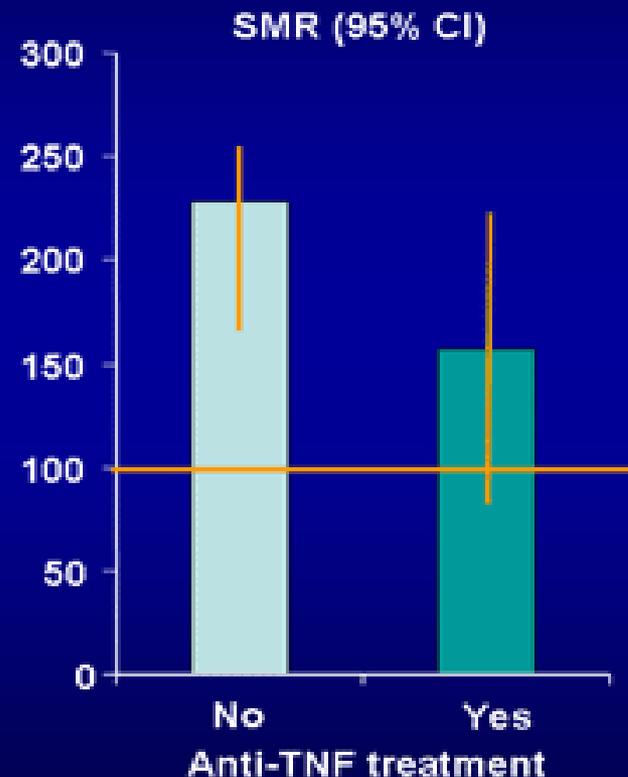
Fewer Orthopedic Operations During First Year After Anti-TNF Therapy



Adapted from Kobelt, et al. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:4-10.

Standardized Morbidity Ratio (SMR) of CVD Events in RA Patients With and Without Anti-TNF Treatment

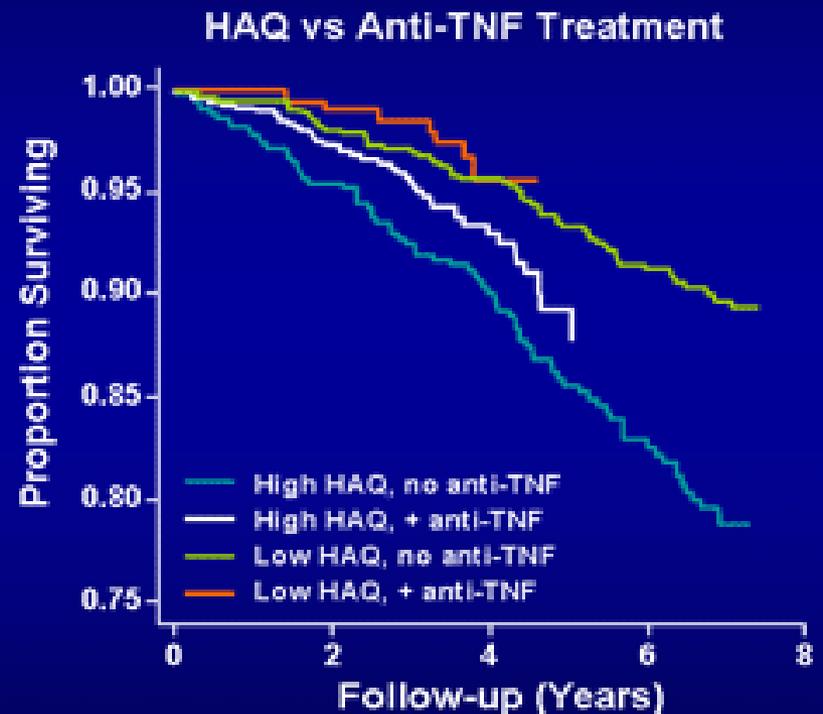
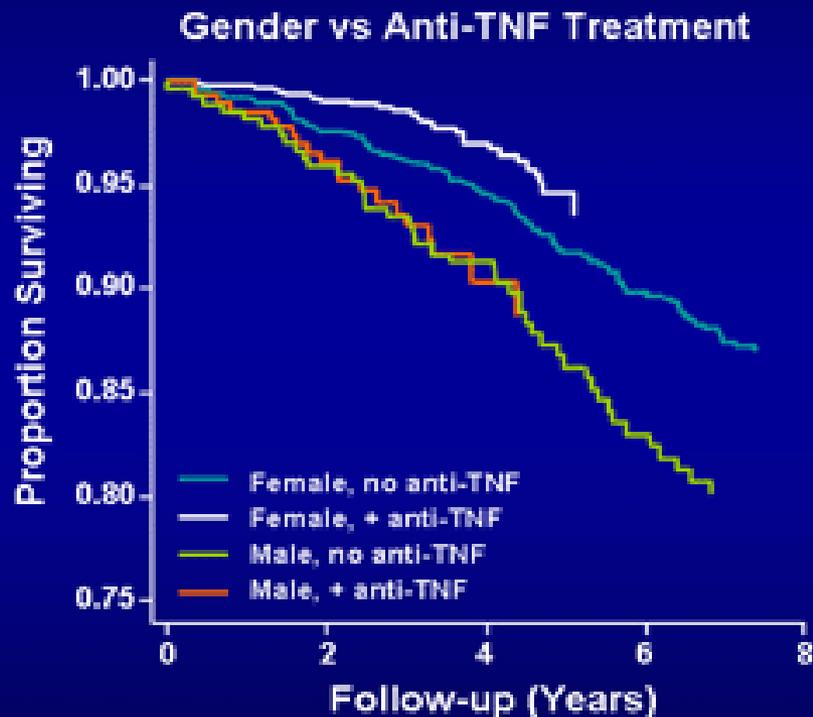
- SMR: Standardization to the expected values for the same events defined in the background population
- The SMR tended to be normalized in patients treated with TNF inhibitors



CI = confidence interval.

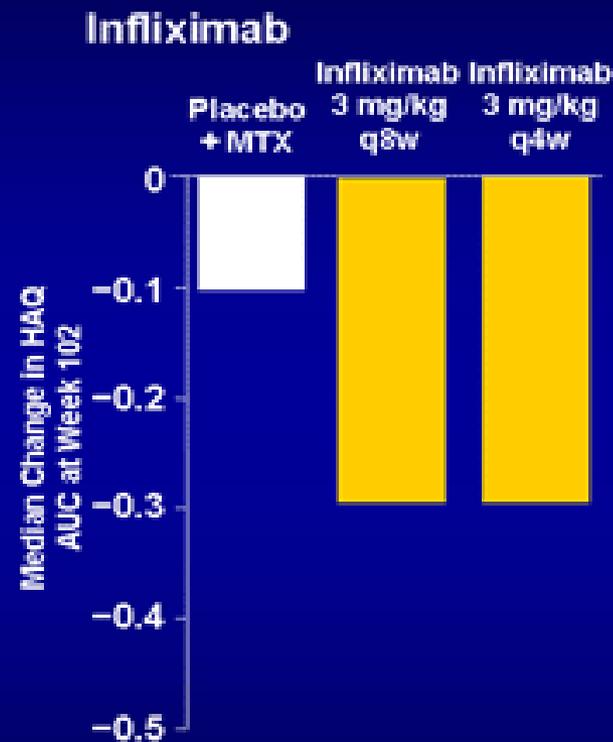
Jacobsson LT, et al. *J Rheumatol*. 2005;32:1213-1218.

Predictors of Mortality in RA Patients: Impact of Anti-TNF Treatment vs Gender and HAQ

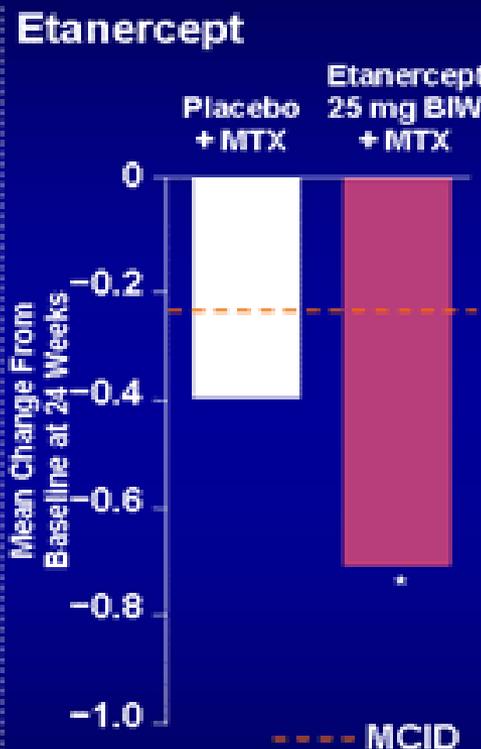


HAQ = Health Assessment Questionnaire score.
Jacobsson L, et al. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:670-675.

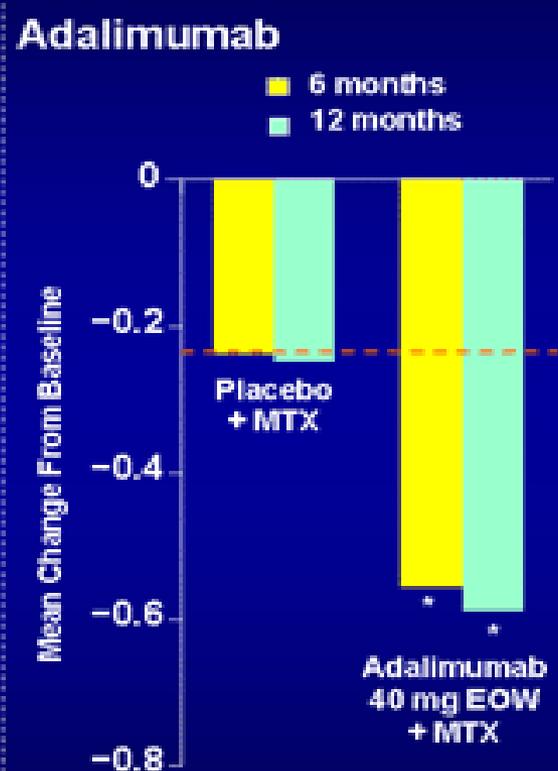
TNF Inhibitors + MTX HAQ Responses



$P < 0.001$ (overall treatment)
 AUC = area under the curve; HAQ = Health Assessment Questionnaire; MTX = methotrexate.
 Lipsky P, et al. *Arthritis Rheum*. 2000;43(suppl):S289



* $P < 0.001$ vs placebo
 BIW = twice/week; MTX = methotrexate
 Weinblatt ME, et al. *N Engl J Med*. 1999;340:253-255.



* $P \leq 0.01$ vs placebo
 EOW = every other week; MTX = methotrexate.
 Weisbome F, et al. *Arthritis Rheum*. 2002;46(suppl):S518

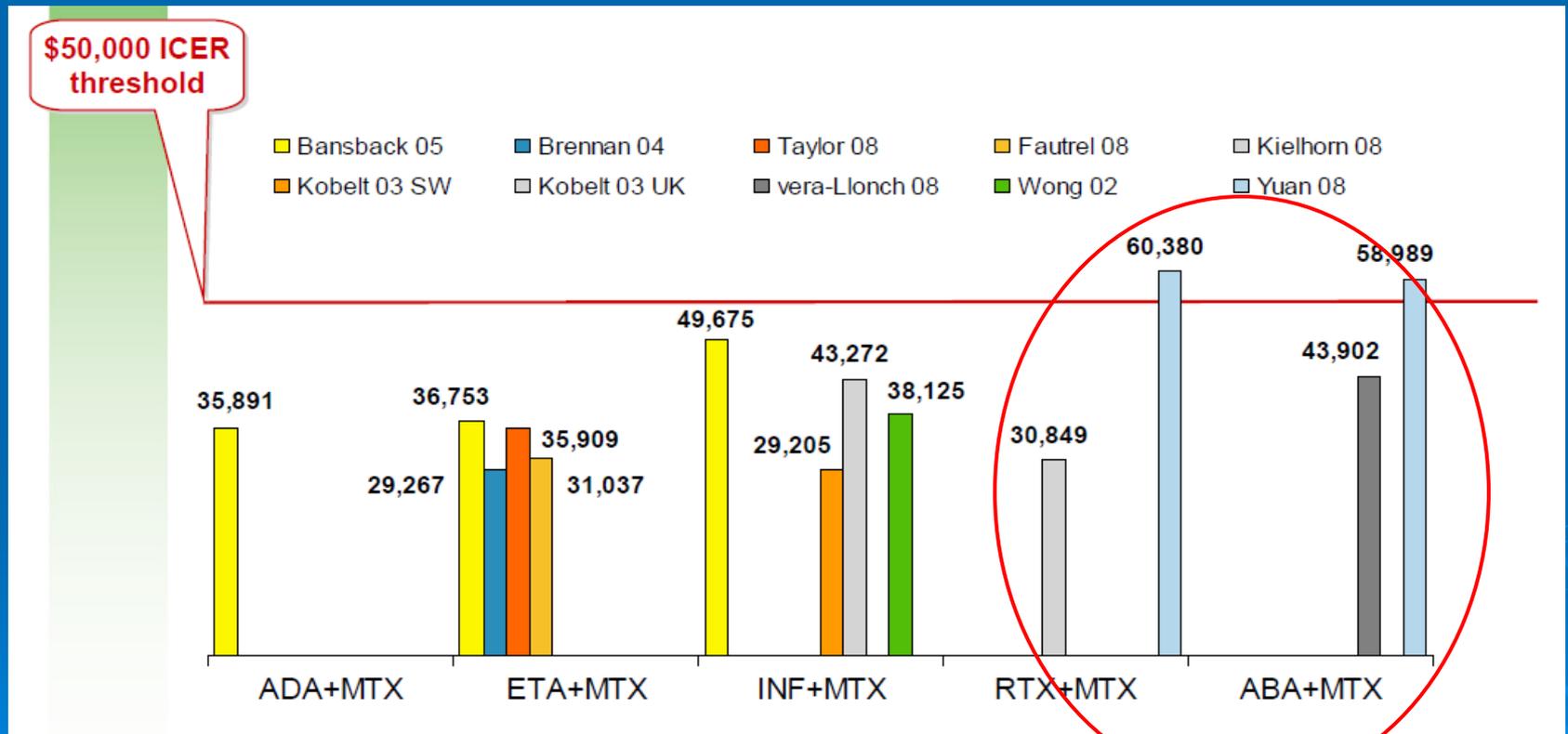
Remission in Observational Studies of Rheumatoid Arthritis

Study	RA Remission	TNFi Remission	Study
NOAR, 1996	9.3%	25.2%	Liang, 2005
Hulsemann, 1995	7%	8–12%	Hyrich, 2008*
Van der Horst-Bruinsma, 1998	13%	20–25%	Burmester, 2008*

*Patients on TNF inhibitor + DMARD.

Οι Anti-TNFs είναι cost-effective σε σχέση με τους DMARDs στην εδραιωμένη ΡΑ

Incremental CE ratios vs. DMARDs



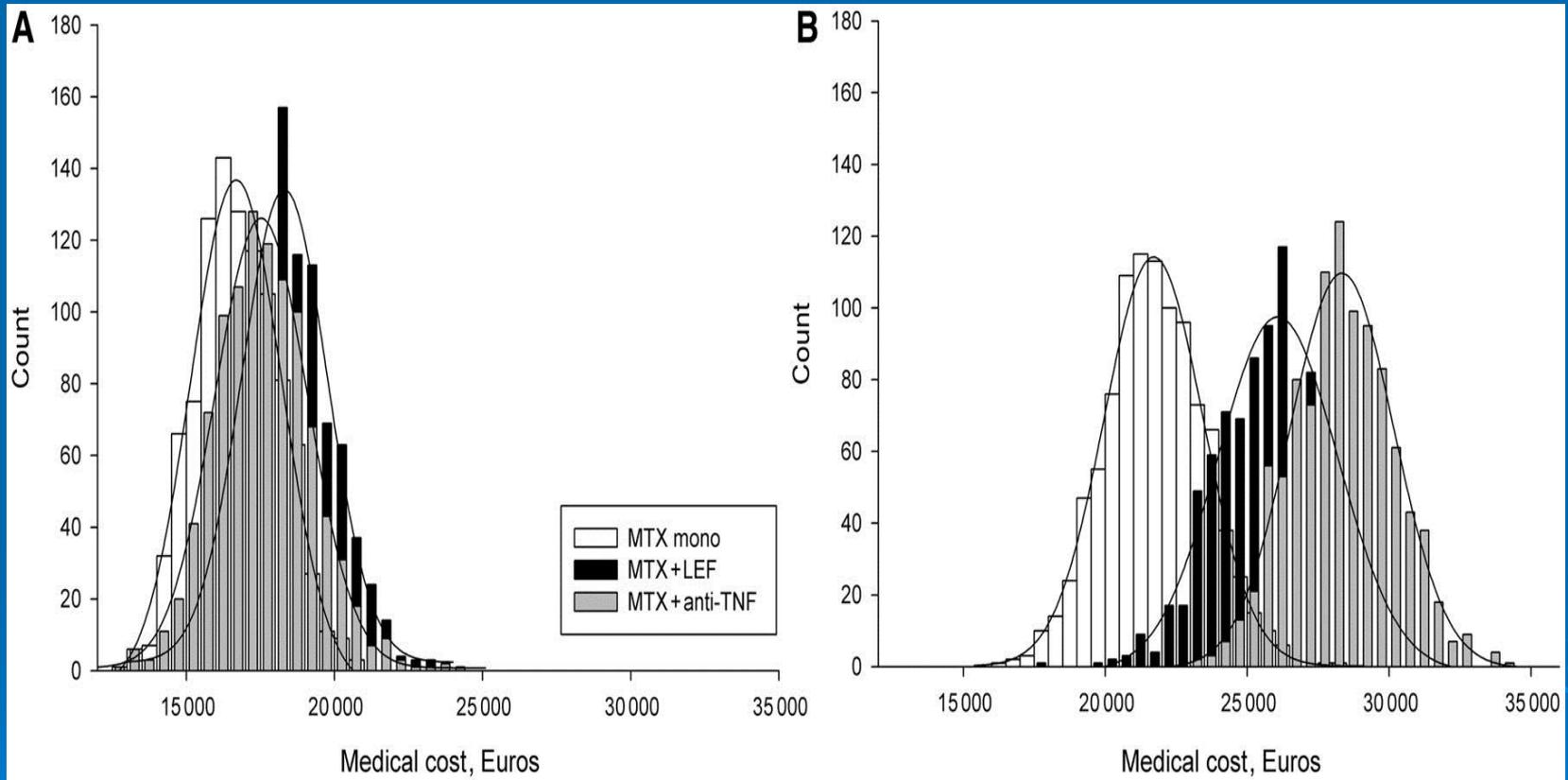
(2007 USD equivalent)

κόστη θεραπείας

φαρμακευτικά, χορήγησης, εργαστηριακά και συνολικά

	Adalimumab (n = 217)	Infliximab (n = 234)	Etanercept (n = 546)	Significance test	
				p-value§	p-value¶
<i>TNF-antagonist-related cost, \$ mean (SD)</i>					
TNF-antagonist drug cost	13 227.5 (5874.3)	17 262.1 (11 557.1)	12 836.4 (5252.7)	<0.001	0.303
TNF-antagonist administration cost*	18.4 (104.6)	724.8 (656.6)	17.4 (100.1)	<0.001	0.973
TNF-antagonist-related laboratory tests cost†	5.5 (18.8)	90.4 (207.8)	9.6 (934.1)	<0.001	0.652
Total TNF-antagonist therapy cost	13 251.3 (5894.7)	18 077.3 (11 992.3)	12 863.4 (5269.0)	<0.001	0.316

Σύγκριση Κόστους – αποτελεσματικότητας των αντι TNF με MTX σε πρώιμη ΡΑ



Response criteria: **A** remission

B low disease activity

Schipper L G et al. Rheumatology 2011;50:1320-1330

Economic Consequences of NOT Treating Severe RA With a TNF Inhibitor

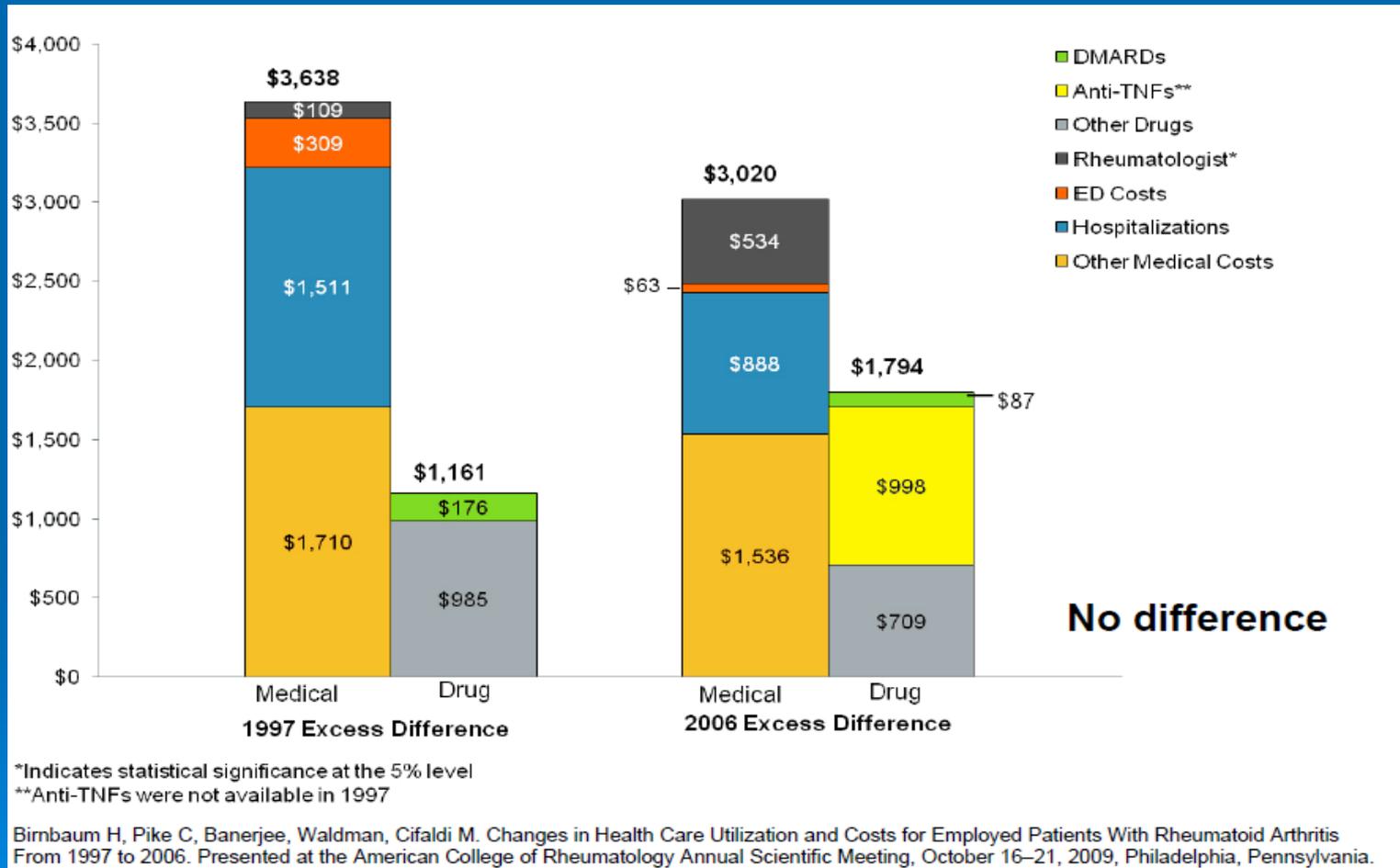
- Analysis of patients with RA from a single UK district
- All met BSR/NICE guidelines for TNF inhibitor eligibility
- Some did not receive TNF inhibitor due to budget shortfalls
- Healthcare utilization → costs/1,000 patient-months

	On TNF inhibitor (n = 56)	Not on TNF inhibitor (n = 36)
Outpatient visits	\$737	\$50,440
Nurse Calls	\$338	\$586
ER visits	\$1,052	\$3,206
Hospitalizations	\$27,720	\$290,070
Total costs	\$29,848	\$344,302

BSR = British Society for Rheumatology, NICE = National Institute of Clinical Excellence (UK).

Beavor C, et al. Presented at EULAR 2007. Abstract #THU0128; Beavor C, et al. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(suppl II):53.

Τα κόστη των TNFs αντισταθμίστηκαν από μια ανάλογη μείωση των ιατρικών δαπανών



Συμπέρασμα

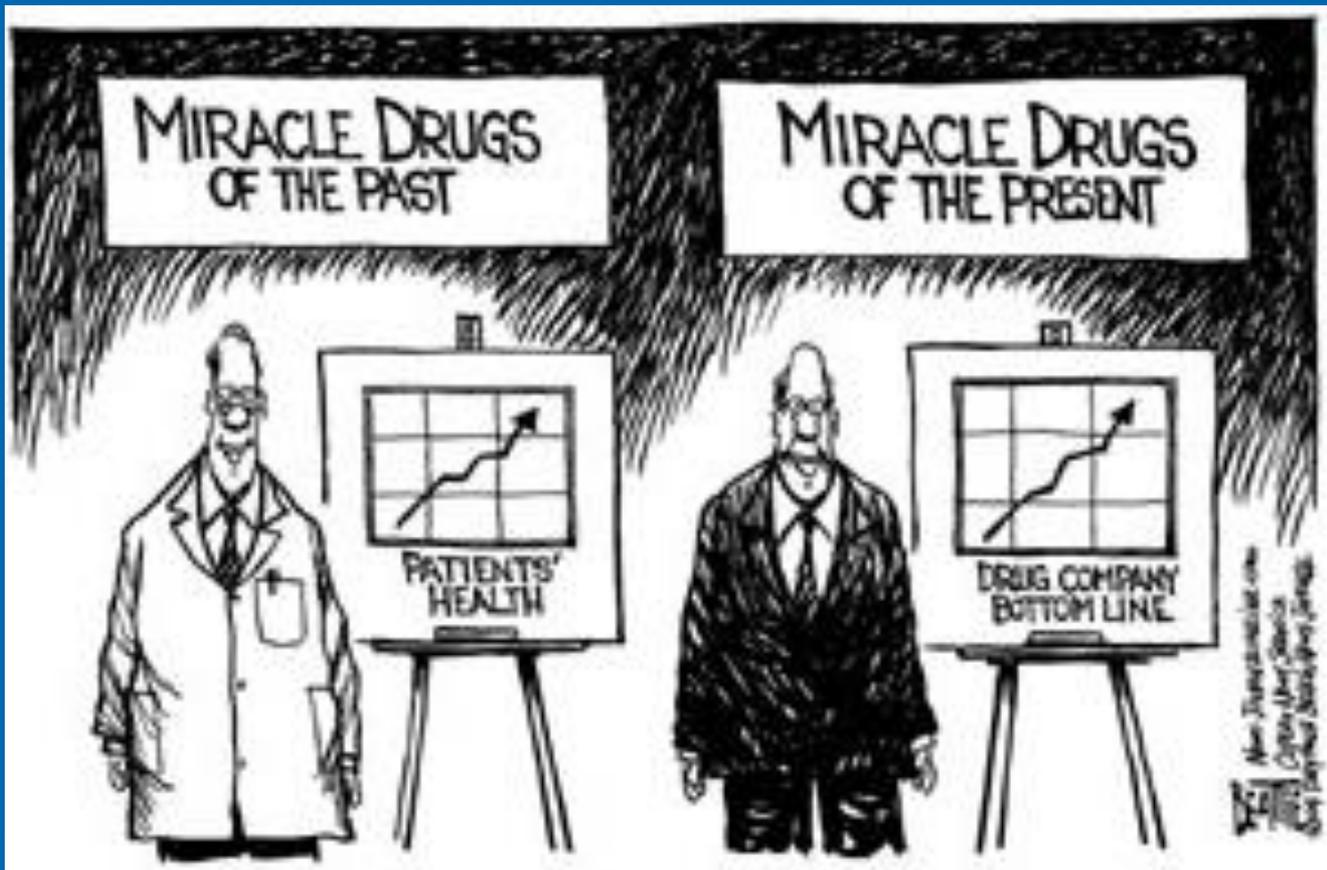
- Η οικονομική επιβάρυνση (άμεσο και έμμεσο κόστος) της ΡΑ και των ΣΠΑ είναι σημαντική.
- Η επιβάρυνση αυτή προέρχεται από την αρθρική καταστροφή και την απώλεια της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών
- Στόχος είναι η πρόληψη της αρθρικής καταστροφής και η διατήρηση της λειτουργικότητας
- Η αναστρεψιμότητα της απώλειας λειτουργικότητας μειώνεται με την αύξηση της διάρκειας της νόσου και την ακτινολογική της εξέλιξη

Βιολογικές Θεραπείες: Αποτελεσματικές και Οικονομικά Αποδοτικές

- Οι **anti-TNF** έχουν αλλάξει δραματικά την αντιμετώπιση της ΡΑ και των ΣΠΑ αλλά και τις συνέπειες που είχε για τον ασθενή μια τέτοια διάγνωση.
- Όταν οι ασθενείς λαμβάνουν την **κατάλληλη θεραπεία νωρίς** διευκολύνεται η πρόληψη της ανεπανόρθωτης αρθρικής καταστροφής και απώλειας λειτουργικότητας
- Οι βιολογικοί παράγοντες διαθέτουν ένα εδραιωμένο καλό προφίλ **ασφάλειας και αποτελεσματικότητας**, καθώς και **δοσολογικά πλεονεκτήματα**.
- Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν ισχυρά δεδομένα για τα **οφέλη** στην βελτίωση της αρθρικής καταστροφής, τη διατήρηση της **παραγωγικότητας** και την **ποιότητα ζωής**

Βιολογικές Θεραπείες: Αποτελεσματικές και Οικονομικά Αποδοτικές

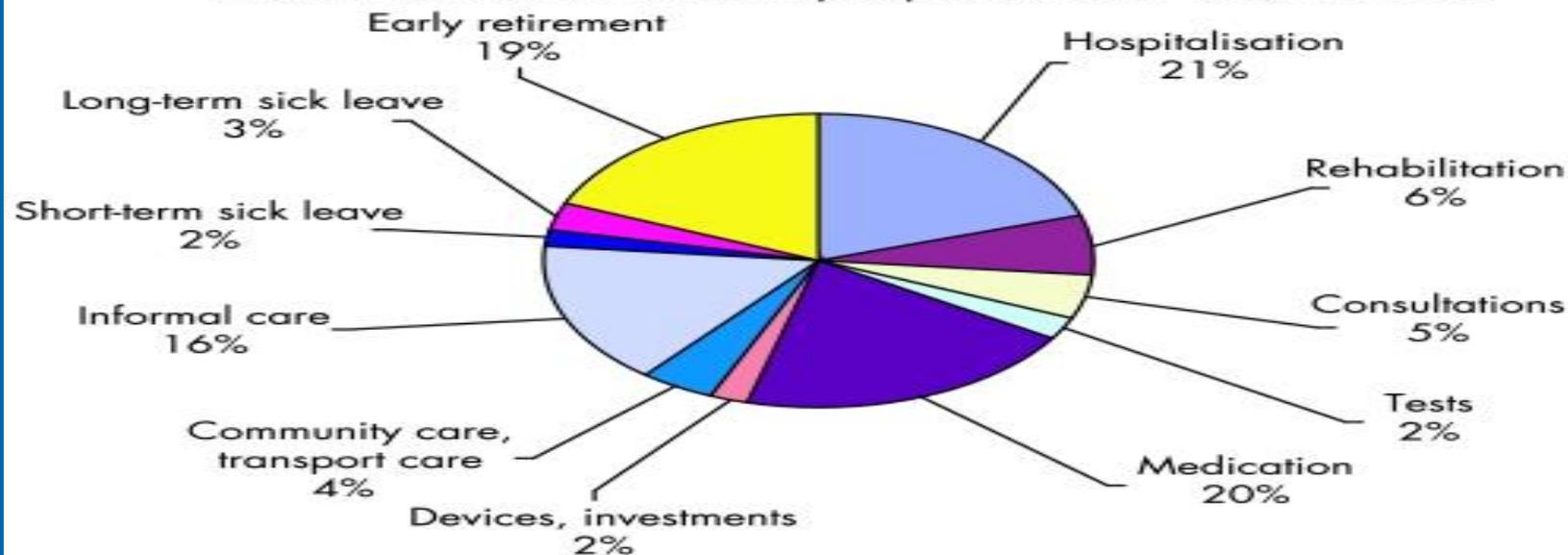
- Το κόστος της θεραπείας με anti-TNF αντισταθμίζεται από την εξοικονόμηση σε άλλες ιατρικές δαπάνες.
- Οι μελέτες δείχνουν ότι οι βιολογικές θεραπείες είναι οικονομικά αποδοτικές θεραπείες (**cost-effective**) σε σχέση με τα συμβατικά φάρμακα.



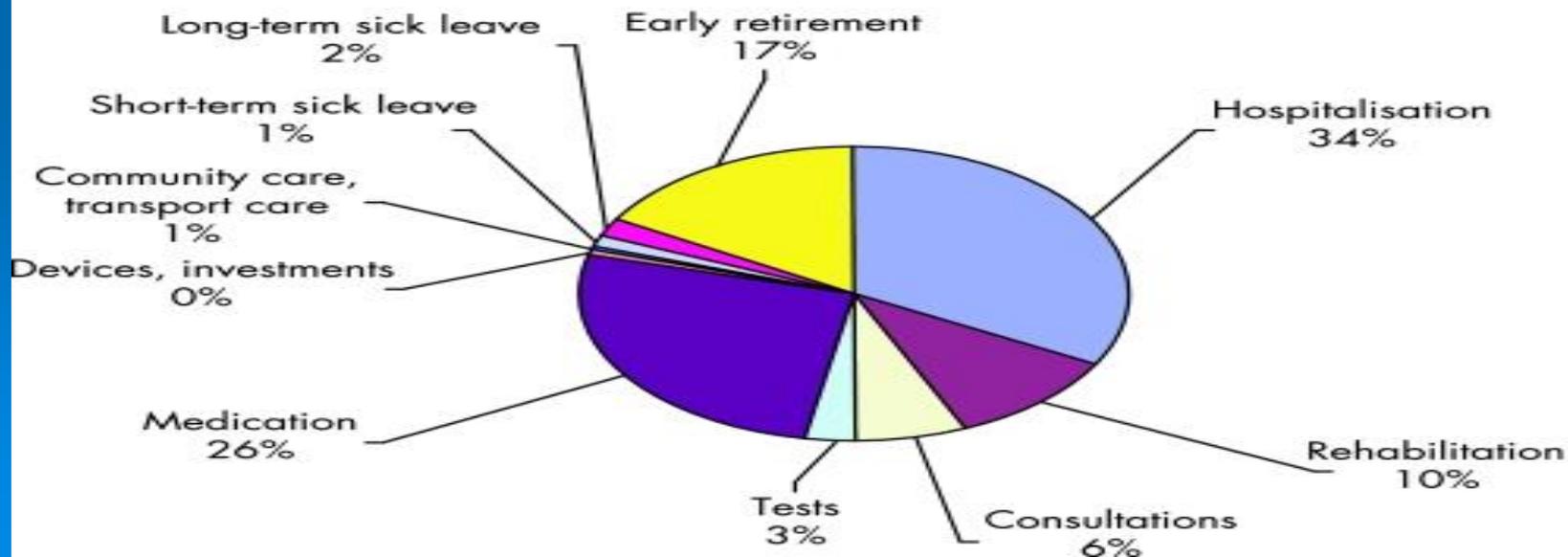
➤ Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας



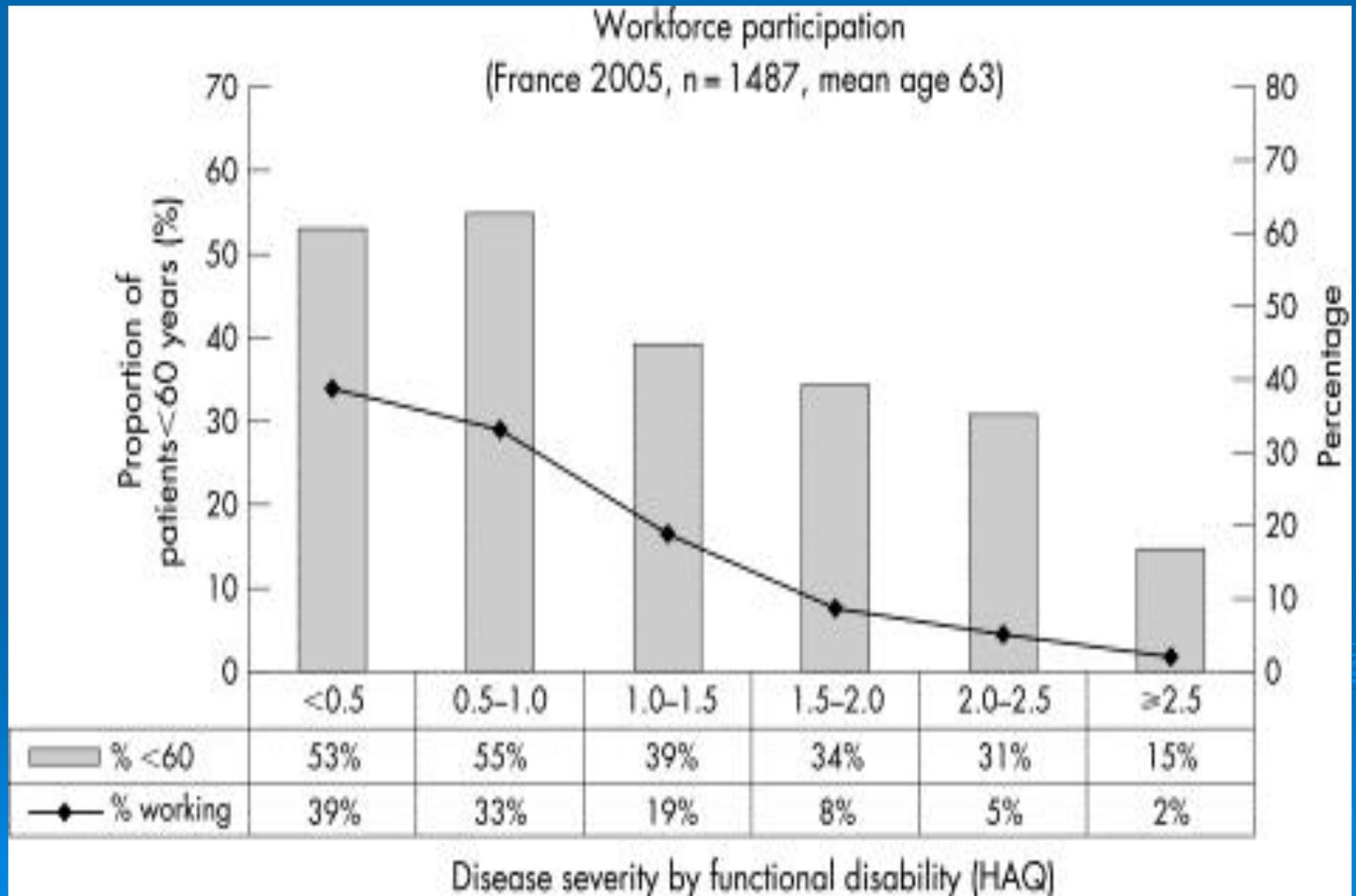
Cost structure in RA (societal perspective)
 Mean/median annual cost per patient € 21 700/14 700



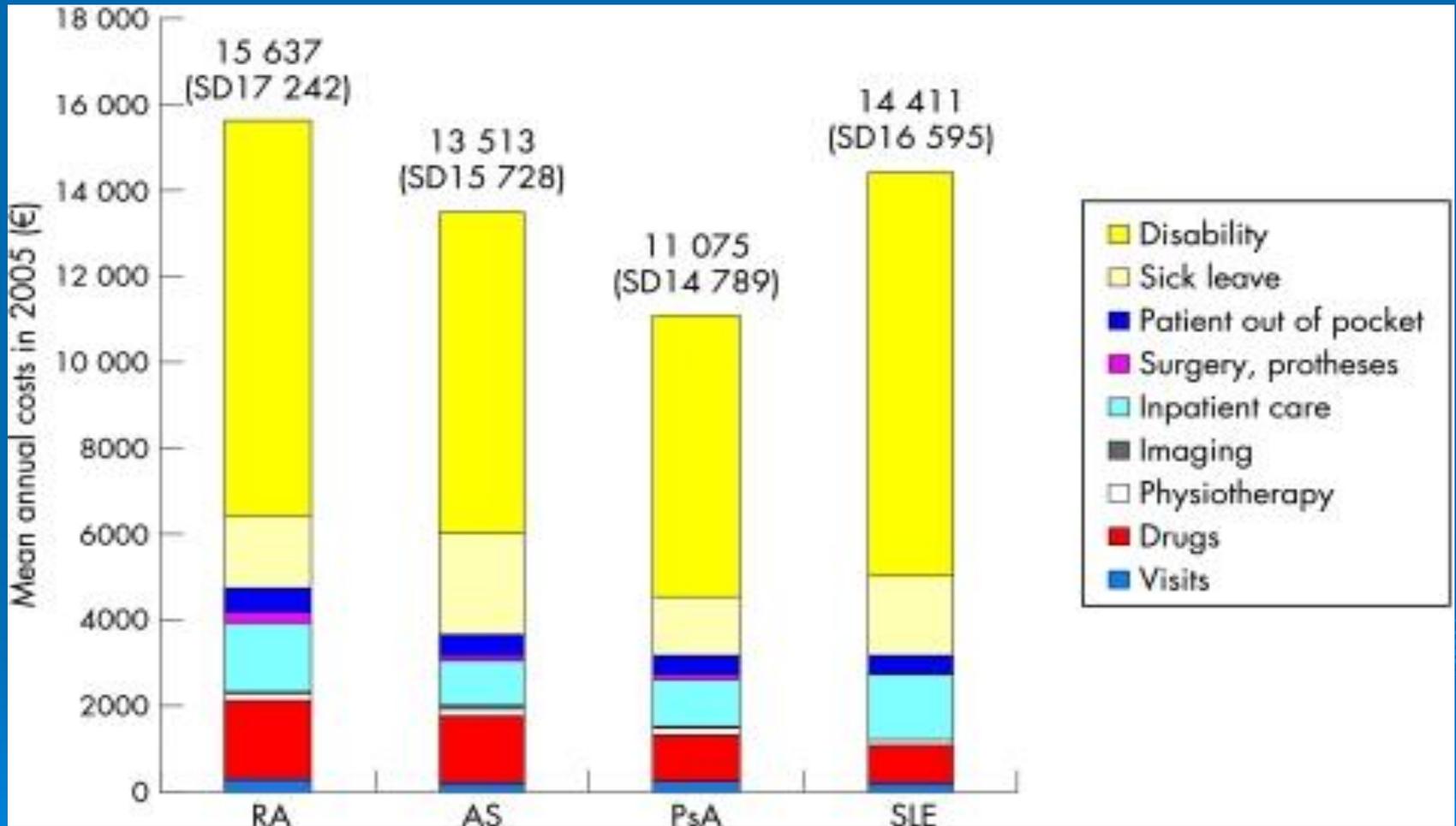
Cost structure in RA (social insurance perspective)
 Mean/median annual cost per patient €11 650/4860



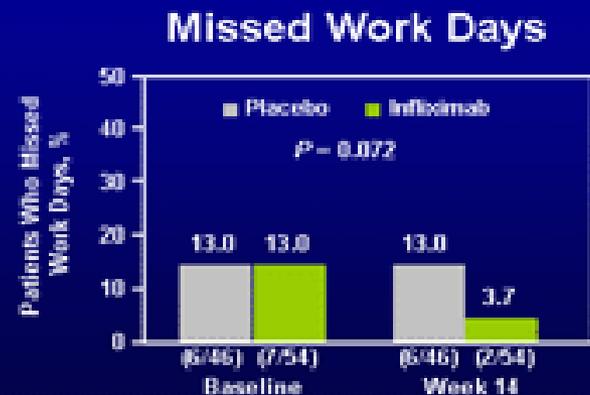
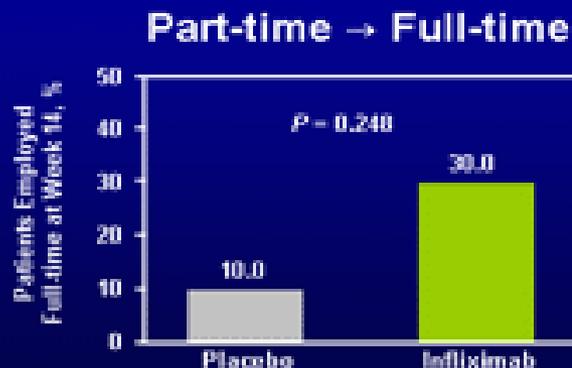
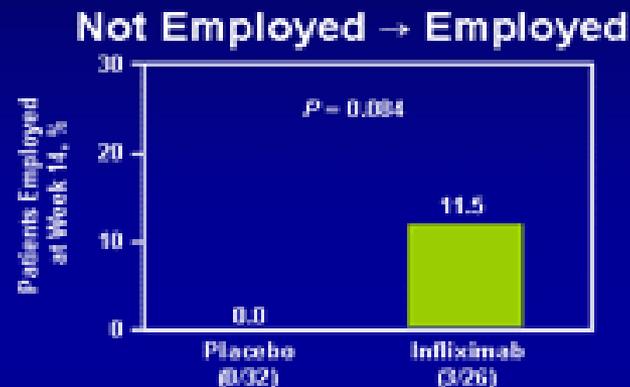
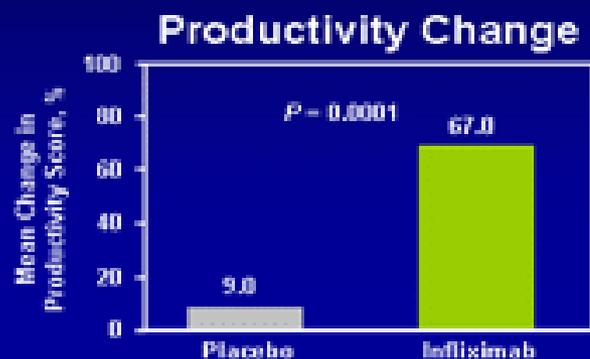
Workforce participation for patients with RA in France



Cost structure in rheumatic diseases for patients <65 years in Germany

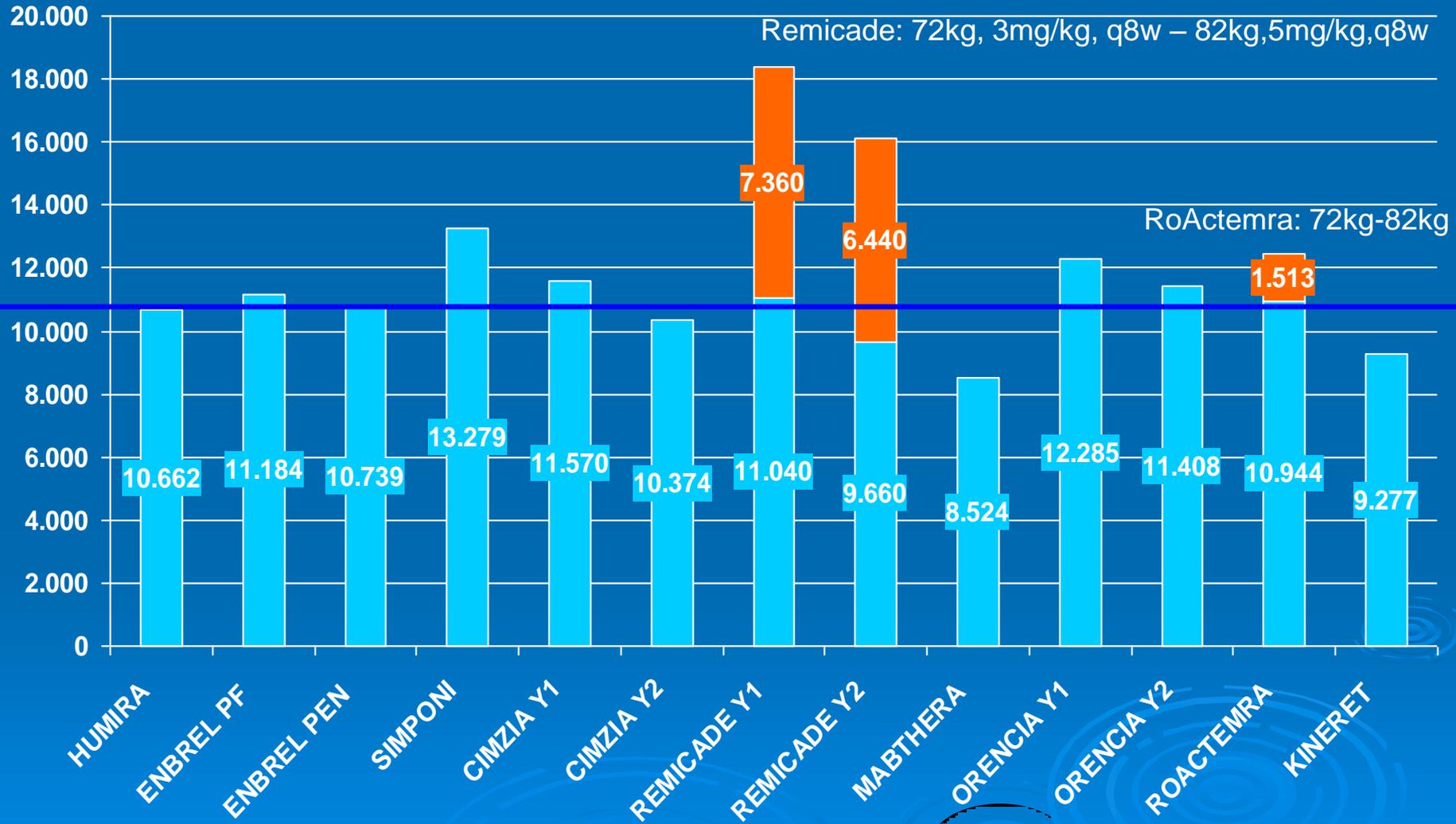


Impact of Anti-TNF on Productivity in Psoriatic Arthritis: Week 14 Data

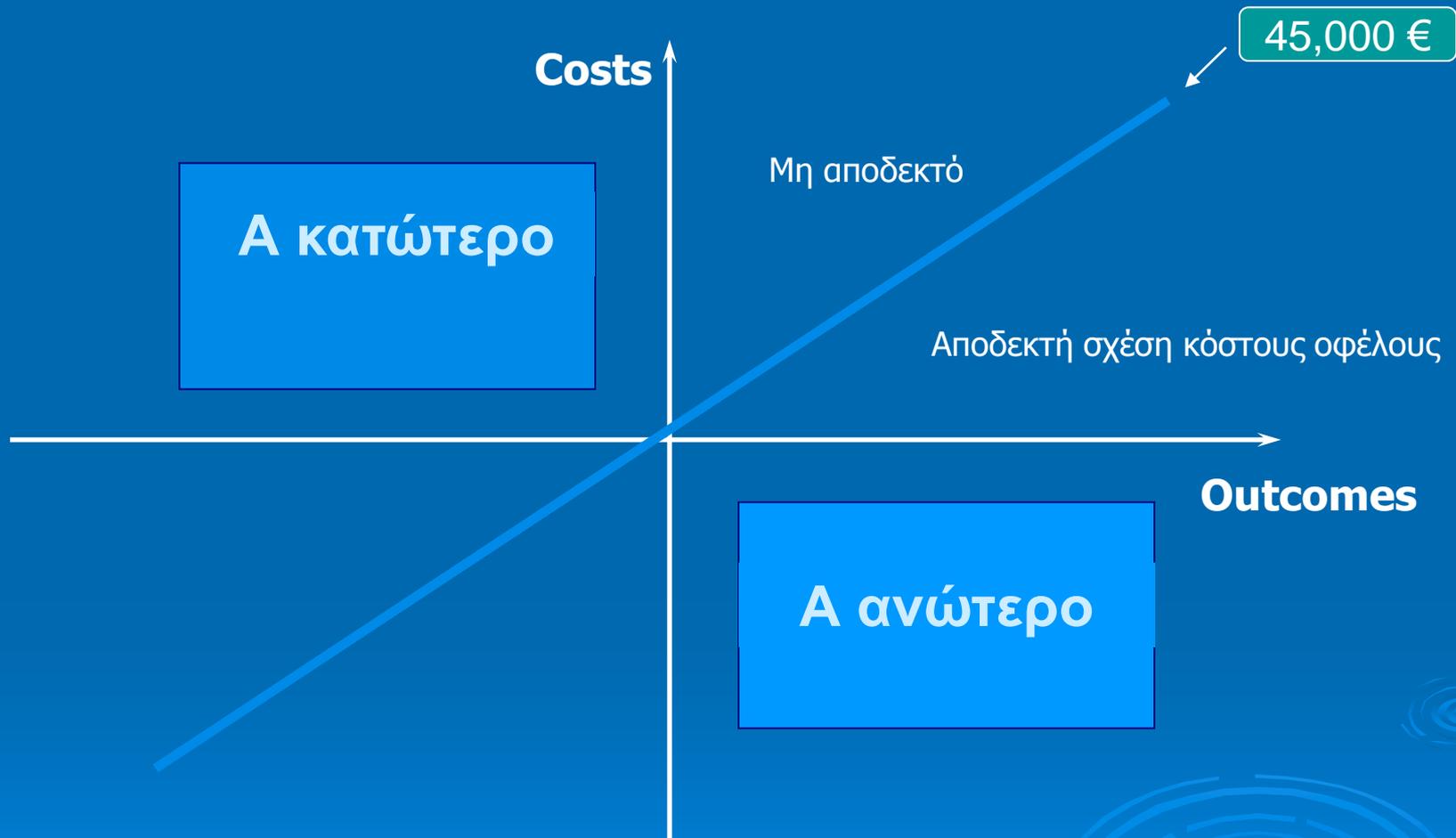


Kavanaugh A, et al. Presented at ACR 2004. Abstract 748.

Ετήσιο κόστος ανά βιολογικό παράγοντα και ανά ασθενή

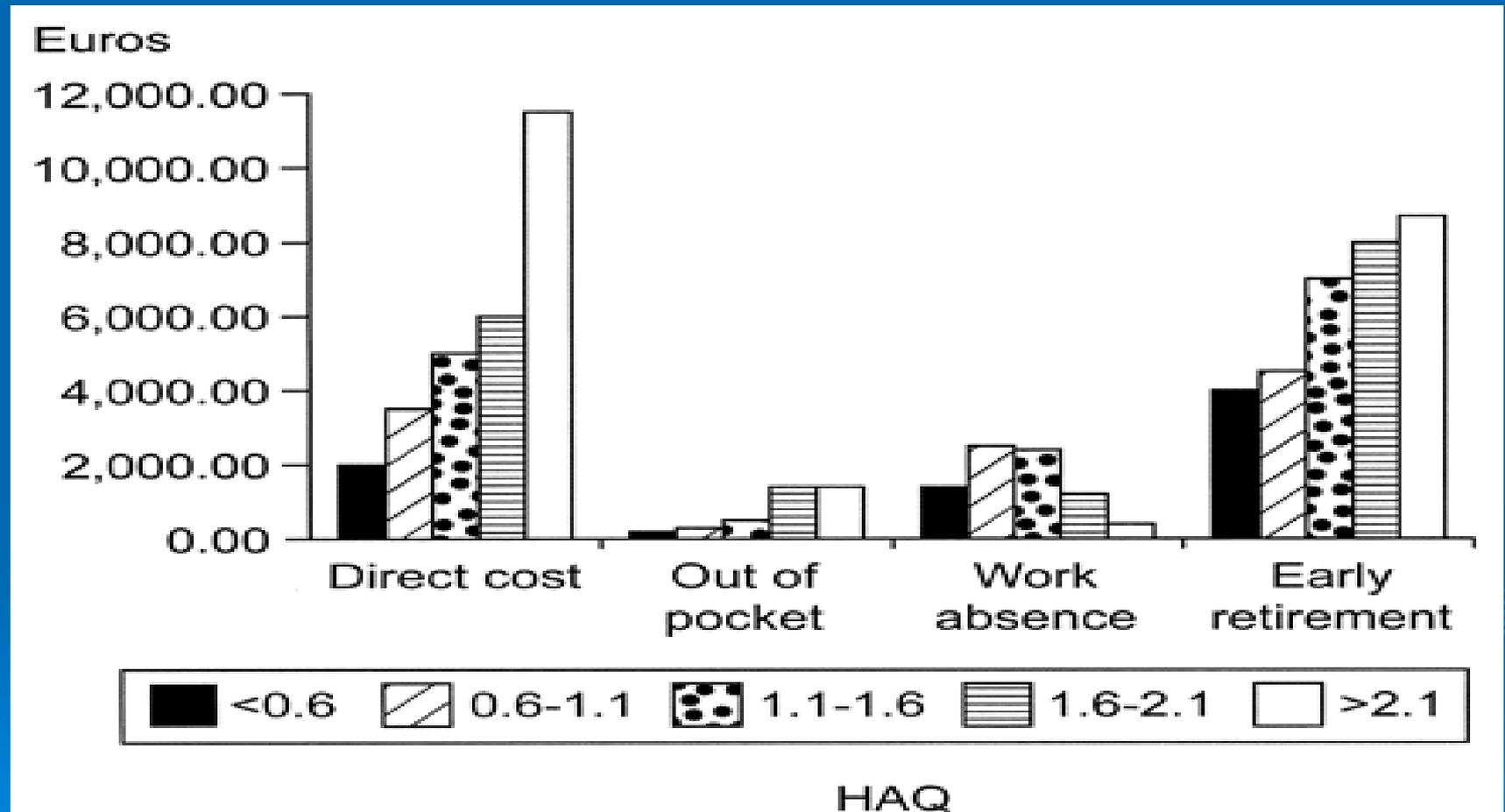


Πως ερμηνεύουμε τα αποτελέσματα μιας Οικονομικής Αξιολόγησης ?

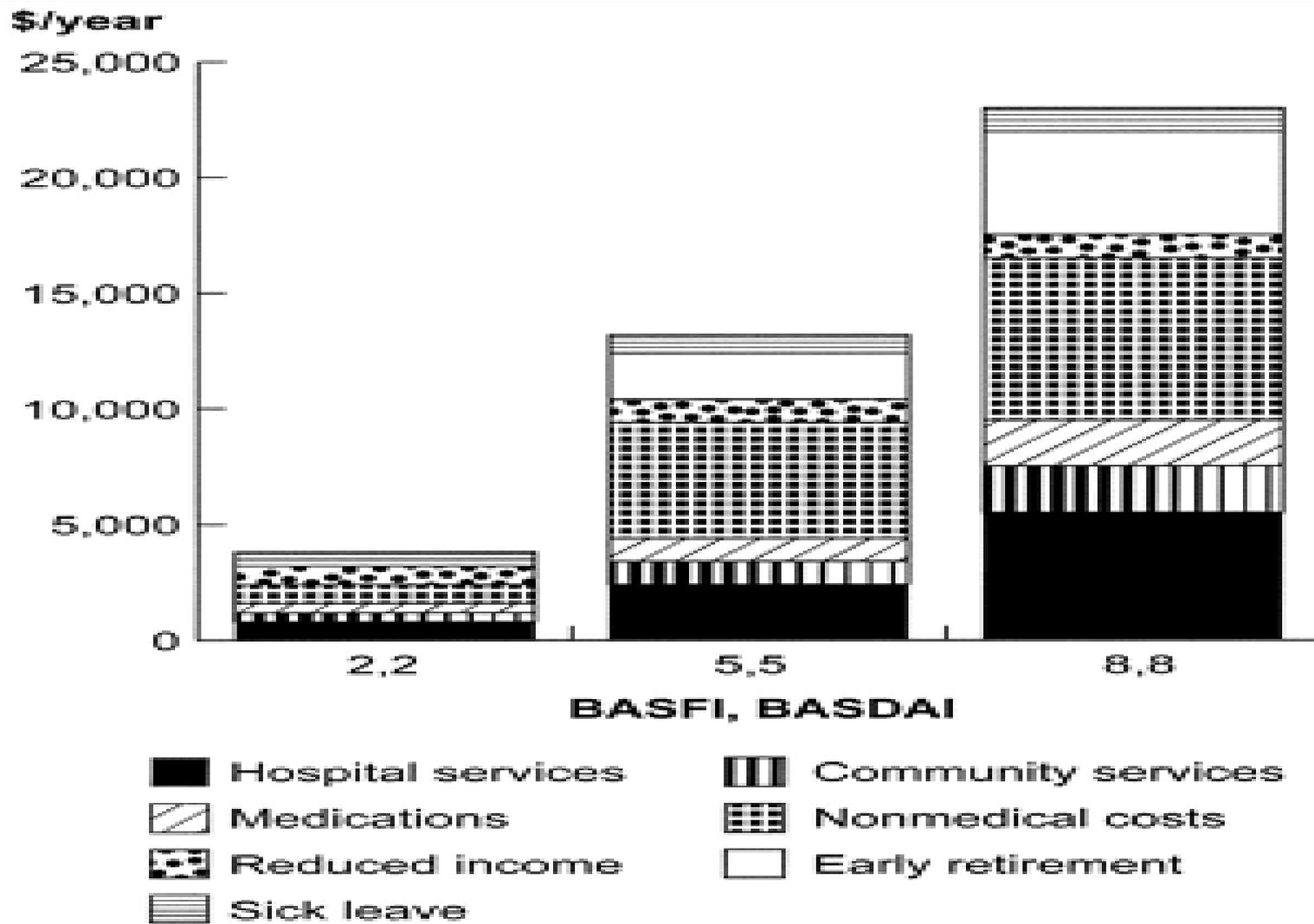




Mean annual cost of rheumatoid arthritis in the United Kingdom in association with Health Assessment Questionnaire (HAQ) scores



Mean annual costs for patients with ankylosing spondylitis (AS)







Cost (€) per QALY gained with etanercept plus methotrexate compared with methotrexate alone, sensitivity analyses, 2004

Base case

1 euro=9.20 Swedish kronor.

2 Year treatment, extrapolation to 10 years				
Direct costs only		20056	0.38	52649
Annual HAQ progression 0		14533	0.37	38726
Annual HAQ progression 0.06		14094	0.38	36691
Annual HAQ progression 0.09		14130	0.38	36779
Costs for patients with high disease activity 20% higher		13566	0.38	35700
Utility difference between the treatment groups reduced by 50%		14221	0.34	41667
No effect of RA on mortality		13886	0.38	36655
Median European price for etanercept		9719	0.38	25514
Starting age 65 years		20194	0.38	35700
Discounting 0%		13733	0.41	33176
Discounting 5%		14458	0.36	29947
10 Year treatment				
Higher dropout after trial (double the risk)		32711	0.79	41185

Costs by functional capacity, 2004

Mean (SD) costs, 2004 (€)

Functional states	Number	Direct costs	Patient costs	Work absence	Retirement costs*	Total costs
*In view of the importance of indirect costs in RA, these are calculated using patients from both Malmö (n=616) and Stockholm (n=1810), in order to increase the sample size and better represent national conditions.						
1 euro=9.20 Swedish kronor.						
<0.6	180	773 (1112)	276 (1107)	1311 (4714)	1882 (7207)	4242
0.6 to <1.1	132	1590 (4178)	421 (886)	2629 (6809)	4310 (9920)	8950
1.1 to <1.6	126	2456 (4908)	760 (1614)	2496 (6697)	6467 (11638)	12179
1.6 to <2.1	81	3496 (6459)	1388 (2946)	1142 (3796)	7468 (11830)	13494
≥2.1	97	8890 (15191)	1333 (2257)	470 (3274)	7902 (12396)	18595

Cost per QALY gained, treatment during the clinical trial only, 2004

*From an economic point of view, in this patient population etanercept alone is dominated by the combination of etanercept plus methotrexate, which has both lower costs and higher utility. This does not indicate, however, that from a clinical point of view, monotherapy should not be considered.

1 euro=9.20 Swedish kronor.

Costs (€)	Difference (from MTX)	Effects (QALYs)	Difference (from MTX)	Cost per QALY gained (v MTX)
------------------	----------------------------------	------------------------	----------------------------------	---

Treatment for 2 years, extrapolation to 10 years

Methotrexate	162695		3.08		
Etanercept	181271	18577	3.23	0.15	Dominated*
Etanercept / methotrexate	176915	14221	3.46	0.38	37331

Cost per QALY gained, treatment during the clinical trial only

Treatment for 2 years, extrapolation to 5 years

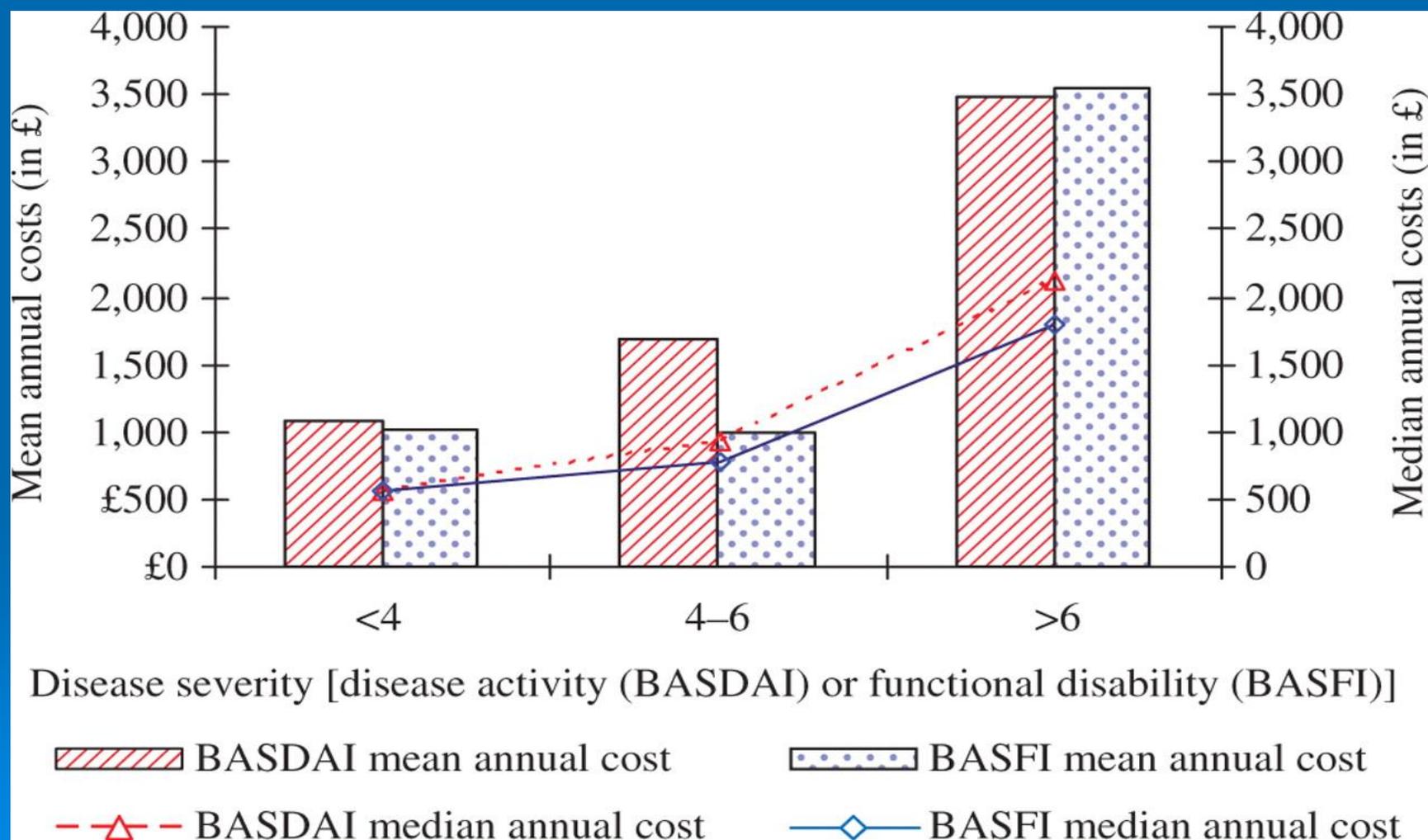
Methotrexate	84289		1.86		
Etanercept	104060	19771	1.99	0.13	Dominated*
Etanercept / methotrexate	101286	16997	2.17	0.31	54548

National Institute of Clinical Excellence (NICE): To Cost-Effectiveness of anti-TNF α in RA and SpA

Indication	Infliximab	Etanercept	Certolizumab pegol	HUMIRA
Moderate to severe Rheumatoid arthritis ^(1,2)	✓ ⁽¹⁾ Not approved for monotherapy as not licensed MTA	✓ ⁽¹⁾ MTA	✓ ⁽²⁾ STA	✓ ⁽¹⁾ MTA
Active and progressive Psoriatic arthritis ^(3,4)	✓ ⁽³⁾ If the patient has been shown to be intolerant of, or have contraindications to, treatment with etanercept or has major difficulties with self administered injections MTA	✓ ⁽³⁾ MTA	Not licensed for psoriatic arthritis	✓ ⁽⁴⁾ STA
Severe active Ankylosing spondylitis ⁽⁵⁾	✗ MTA	✓ MTA	Not licensed for ankylosing spondylitis	✓ MTA
Moderate to severe chronic Plaque psoriasis ^(6,7,8)	✓ ⁽⁶⁾ PASI of 20 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 18 ⁽⁶⁾ STA	✓ ⁽⁷⁾ At a dose not exceeding 25mg twice weekly ^{(7)*} PASI of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10 ⁽⁷⁾ STA	Not licensed for psoriasis	✓ ⁽⁸⁾ PASI of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10 ⁽⁸⁾ STA
Severe active Crohn's disease ⁽⁹⁾	✓ MTA	Not licensed for Crohn's disease	Not licensed for Crohn's disease	✓ MTA
Polyarticular JIA in adolescents aged 13-17 years ^(10,11)	Not licensed for polyarticular JIA	✓ ⁽¹⁰⁾ STA	Not licensed for polyarticular JIA	Not reviewed by NICE ⁽¹¹⁾

*The recommended licensed dose of etanercept in plaque psoriasis is 25mg administered twice weekly or 50mg administered once weekly. Alternatively, 50mg given twice weekly may be used for up to 12 weeks followed, if necessary, by a dose of 25mg twice weekly or 50mg once weekly ⁽¹²⁾

Comparing the mean (median) annual costs by disease activity (BASDAI) and functional disability (BASFI).



Κόστος – αποτελεσματικότητα των αντι TNF σε εγκατεστημένη και πρώιμη ΡΑ

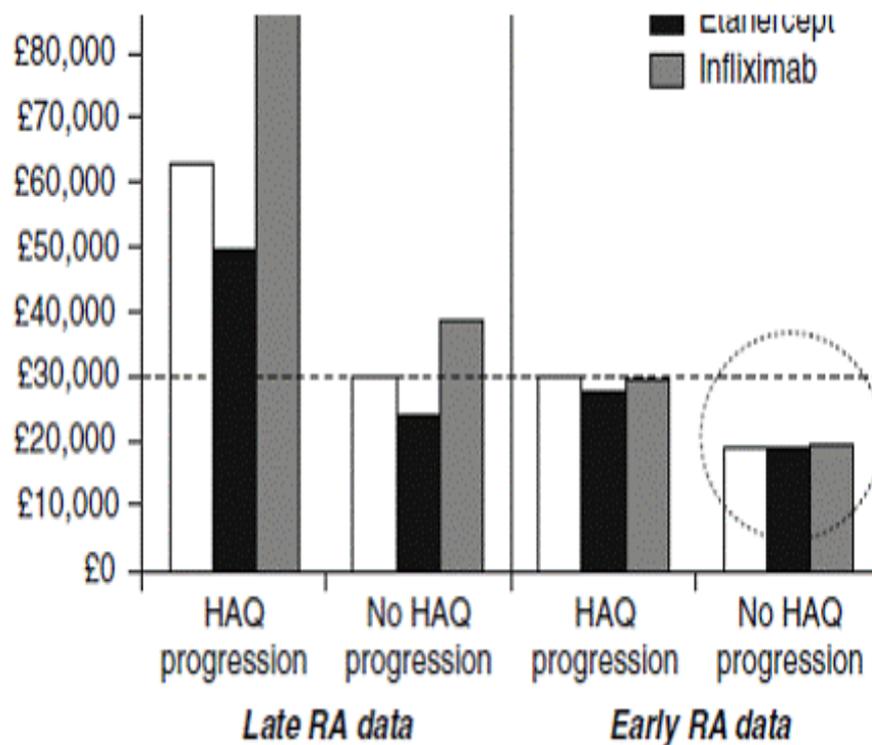


Fig. 3 Cost-effectiveness of TNF inhibitors in combination with methotrexate after two DMARD failures [23]