
Analýza spotreby liekov Eylea a Lucentis

29.4.2019

Úvodné informácie

Lieky Eylea a Lucentis sa používajú v oftalmológii na liečbu ochorení spôsobených poškodením makuly (t. j. centrálnej časti sietnice), ktorá zabezpečuje rozoznávanie detailov pri každodenných činnostiach. Ochoreniami, pri ktorých liečbe sa tieto lieky používajú sú vlhká forma vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM), makulárny edém spôsobený cukrovkou a makulárny edém spôsobený oklúziou žíl za sietnicou. Oba lieky sú dostupné vo forme roztoku na intravitreálne injekčné podanie.

Dávkovanie

Liečba liekom Lucentis prebieha jednou injekciou každý mesiac v úvodnej fáze, ktorá trvá až do zlepšenia stavu pacienta a/alebo zmiznutia prejavov aktivity ochorenia. Následne ošetrojúci lekár stanoví intervaly ďalšej liečby a kontrol (tzv. udržiavacia fáza).

Pri lieku Eylea je úvodná fáza liečby (jedna injekcia každý mesiac) skrátená na dobu troch mesiacov pri VPDM, resp. piatich mesiacov pri makulárnom edéme. Následne liečba pokračuje jednou injekciou každé dva mesiace a po prvých 12 mesiacoch môže lekár intervaly medzi dávkami ešte predĺžiť.

Ak liečba jedným liekom pacientovi nezaberá, môže lekár prejsť na liečbu druhým liekom. Liečba sa má ukončiť v prípade, ak nie je pre pacienta prínosom.

Metodika

V analýze sme pracovali s dátami, ktoré sme získali z databázy dávok ambulantnej a ústavnej zdravotnej starostlivosti pre zdravotné poisťovne. Pracovali sme s dávkami za obdobie od 1.7.2013 do 31.10.2018. Identifikátorom pri selekcii dávok bol kód podaného lieku zodpovedajúci liekom Lucentis a Eylea. Z obmedzení vyplývajúcich z dávkovania týchto liekov sme pracovali s maximálnou možnou limitáciou 16 dávok na pacienta ročne, čo je dvojnásobok maximálnej ročnej dávky pri intenzívnej liečbe jedného oka.

Hypotéza

Existuje podozrenie predpisovania príliš vysokých dávok liekov Lucentis a Eylea, čo môže byť spôsobené neznalosťou optimálneho dávkovania alebo dokonca predpisom liekov, ktoré sa danému pacientovi reálne neaplikujú. Cieľom našej analýzy je preto odhaliť trendy v predpisovaní týchto liekov z rôznych pohľadov a zhodnotiť, či sú tieto trendy v norme.

Analýza na úrovni pacienta

V prvom kroku sme sa zamerali na hodnotenie a sledovanie trendov v predpisovaní liekov Lucentis a Eylea na úrovni pacienta. Každý rok evidujeme v priemere 6 000 pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku týchto liekov, pričom celkový počet pacientov kontinuálne narastá (43% medzi rokmi 2014 a 2017), ale zároveň rastie aj priemerný počet dávok na jedného pacienta (22% medzi rokmi 2014 a 2017).

Tabuľka 1: Základné informácie o dávkach a pacientoch

rok	dávky spolu	pacienti spolu	dávky na pacienta	poznámka
2013	7 661	3 108	2,46	od 1.7.2013
2014	19 489	4 779	4,08	
2015	21 811	5 182	4,21	
2016	27 529	5 784	4,76	
2017	34 084	6 812	5,00	
2018	33 364	7 388	4,52	do 31.10.2018

Priemerné trvanie liečby pacienta je na úrovni 20,4 mesiacov, čo je asi 1,7 roka. Až 4,5% pacientov má trvanie liečby iba jeden deň a 7,7% pacientov má trvanie menej ako jeden mesiac. Priemerný počet dávok na pacienta za celé trvanie liečby je 11, ak zúžime vzorku iba na pacientov, ktorí sa liečili aspoň šesť mesiacov je priemerný počet dávok 16. Až 15% zo všetkých pacientov dostalo presne 3 dávky, pričom v 9 z 10 prípadoch bolo trvanie liečby menej ako tri celé mesiace. Priemerný počet dávok na pacienta za jeden rok (t. j. 365 dní) je 26,3. Toto číslo je ale ovplyvnené práve pacientami s krátkym trvaním a vysokým počtom dávok. Ak sa pozrieme iba na pacientov, ktorí sa liečili aspoň šesť mesiacov, ich priemerný počet dávok na rok je 6,5.

S cieľom zistiť, či liečbe liekmi Lucentis a/alebo Eylea nepredchádzala alebo nenasledovala ďalšia liečba s použitím lieku Avastin sme v záverečnej časti analýzy zhodnotili aj túto možnosť a jej výsledky sú popísané v kapitole *Možné použitie lieku Avastin*.

Definovanie atypických pacientov

Spolu sme až 15,5% pacientov zadefinovali ako atypických, ak spĺňali aspoň jednu z nasledujúcich podmienok:

- a) Pacienti, ktorí v priemere dostali viac ako 16 dávok ročne, pričom liečba trvala minimálne tri mesiace => nadpredpis dlhý (0,7% pacientov) (vypočítané ako maximálne možné dávkovanie v prípade intenzívnej liečby oboch očí; tri mesiace, resp. 16 týždňov, je obdobie kedy dochádza k zhodnoteniu doterajšej liečby a navrhnutiu jej ďalšieho postupu);
- b) pacienti, ktorí za menej ako tri mesiace dostali viac ako 2 dávky a liečba bola ukončená (nie úmrtím pacienta) => nadpredpis krátky (2,9% pacientov);
- c) pacienti, ktorí celkovo dostali maximálne 3 dávky a liečba sa skončila (nie úmrtím pacienta) => podpredpis (14,1% pacientov) (3 dávky sú súčasťou úvodnej 16 týždňovej fázy, po ktorej sa môže prehodnotiť liečba, resp. intervaly medzi jednotlivými dávkami).

* Pacienti, pri ktorých existuje riziko chýbajúcich dát (prvý záznam na začiatku vzorky, v roku 2013, alebo posledný záznam na konci vzorky, v roku 2018), neboli zaradení ako atypickí. Takisto ako atypickí nemohli byť zaradení pacienti, ktorí do pol roka po poslednej dávke niektorého z liekov zomreli, čím došlo k ukončeniu liečby.

Pacienti podľa poisťovní

Podozrenie, že niektorá zo zdravotných poisťovní má výrazne viac atypických pacientov sa nám nepotvrdilo. Rozloženie pacientov podľa príslušnosti k jednotlivým poisťovniam korešponduje s rozložením atypických pacientov.

Tabuľka 2: Počet pacientov spolu a atypických podľa poisťovne

poisťovňa	počet pacientov	podiel (%)	počet atypických	podiel (%)	počet dávok	dávky pacient/rok*
VšZP	8 912	80,03	1 320	76,61	100 256	7,00
Dôvera	1 959	17,59	348	20,20	19 713	7,10
Union	265	2,38	55	3,19	2 628	6,52
spolu	11 136		1 723			

Analýza na úrovni lekára

V ďalšej časti sme sa zamerali na trendy v predpisovaní liekov Lucentis a Eylea z pohľadu lekárov. V rokoch 2013 až 2018 aplikovalo na Slovensku tieto lieky spolu 79 lekárov. Z nich 22 lekárov malo za celú dobu menej ako 10 unikátnych pacientov a 42 lekárov menej ako 50 pacientov.

* Ďalej v analýze sme pracovali iba s lekármi, ktorí mali za celé trvanie minimálne 50 unikátnych pacientov (spolu 36 lekárov), čo predstavuje mediánovú hodnotu pre počet pacientov na lekára). Lekári s nižším počtom pacientov sú pravdepodobne zastupujúci a teda nie sú hlavným cieľom našej analýzy. Zároveň sme týmto krokom eliminovali riziko extrémnych hodnôt (napr. lekár s jediným pacientom, ktorý bol zároveň definovaný ako atypický pacient, by sa automaticky zaradil k atypickým lekárom).

Na jedného lekára pripadá približne 400 unikátnych pacientov, z nich v priemere 50 môžeme považovať za atypických (12,6% atypických pacientov na lekára). V našej vzorke existuje šesť lekárov, ktorí majú podiel atypických pacientov menší ako 5% (vrátane 0% podielu) a naopak šesť lekárov s podielom atypických pacientov vyšším ako 20%.

Definovanie atypických lekárov

Spolu 9 lekárov (25% zo všetkých lekárov) sme zadefinovali ako atypických, ak spĺňali aspoň jednu z nasledujúcich podmienok:

- a) Lekár, ktorý má aspoň 20% svojich pacientov definovaných ako atypických (vypočítané ako súčet priemerného podielu a jednej štandardnej odchýlky);
- b) na pacientov lekára pripadá viac ako 12,2 dávok ročne (vypočítané rovnako ako súčet priemerného podielu a jednej štandardnej odchýlky).

Podobne ako pri atypických pacientoch, ani pri atypických lekároch sa nám nepotvrdilo, že by u týchto lekárov boli pacienti podľa príslušnosti k zdravotnej poisťovni rozložení inak, v porovnaní s bežným rozložením.

Analýza na úrovni poskytovateľa zdravotnej starostlivosti

Posledná úroveň predpisovania liekov Lucentis a Eylea, ktorú sme sledovali, boli poskytovatelia zdravotnej starostlivosti. Na Slovensku máme spolu 15 poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, resp. centier, v ktorých sú aplikované lieky Lucentis a Eylea. Na jedno takého centrum pripadalo medzi rokmi 2013 až 2018 v priemere 746 unikátnych pacientov, pričom najmenej pacientov mali centrá NsP Prievidza (261 pacientov), Nemocnica sv. Michala (468 pacientov) a UN Martin (504 pacientov) a najviac pacientov mali centrá UN Bratislava (2123 pacientov), UN L. Pasteura Košice (995 pacientov) a FN Trenčín (826 pacientov). Na jedno centrum pripadá v priemere 114 pacientov, ktorých sme definovali ako atypických, čo predstavuje asi 16% pacientov. V jednom centre aplikuje dané lieky v priemere 2,5 lekára.

Definovanie atypických centier

Centrá, ktoré spĺňali aspoň jednu z nasledujúcich podmienok sme zadefinovali ako atypické:

- a) Centrum má viac ako 21,3% atypických pacientov (hranica určená ako súčet priemerného podielu a jednej štandardnej odchýlky);
- b) viac ako 58% lekárov v centre bolo definovaných ako atypických (rovnako súčet priemerného podielu a jednej štandardnej odchýlky).

Z takto stanovených podmienok nám vyšli tri atypické centrá, ktorými sú:

- FN sP J. A. Reimana Prešov, kde je spolu 28,8% pacientov a 100% lekárov atypických¹;
- NsP Trebišov, kde je to 23,5% pacientov a 75% lekárov atypických;
- NsP Prievidza, kde je 22,2% pacientov a 100% lekárov zaradených ako atypických.

Posledným centrom, v ktorom sa nachádzal aspoň jeden lekár zaradený ako atypický je UN L. Pasteura Košice. Konkrétne sa jedná o dvoch z ôsmich lekárov pôsobiacich v tomto centre. Vo zvyšných 11 centrách nepôsobil žiaden atypický lekár.

¹ Konkrétne typy atypických pacientov na nemocnicu sú nasledovné, FN sP J. A. Reimana Prešov: 1,0% nadpredpis dlhý, 2,2% nadpredpis krátky, 25,6% podpredpis krátky. NsP Trebišov: nadpredpis dlhý 0,3%, nadpredpis krátky 3,3%, podpredpis 19,4%. NsP Prievidza: nadpredpis dlhý 0%, nadpredpis krátky 1,9%, podpredpis 20,3%. Ak bol pacient zaradený do kategórie nadpredpis krátky aj podpredpis, bol ponechaný len v menej početnej kategórii podpredpis.

Možné použitie lieku Avastin

S cieľom pochopiť „podpredpisových“ pacientov, teda tých, ktorí dostali príliš málo dávok za celé trvanie svojej liečby, sme k liekom Lucentis a Eylea na záver našej analýzy priradili aj liek Avastin. Avastin sa bežne používa pri liečbe onkologických ochorení, v niektorých európskych krajinách má však využitie aj pri liečbe poškodenej makuly.

Z databázy dávok ambulantnej zdravotnej starostlivosti pre zdravotné poisťovne sme vybrali všetky kódy výkonu 8724 (*intravitrealna aplikacia lieku*, v kategórii *oftalmológia*) bez uvedenej pripočítateľnej položky, alebo uvedená pripočítateľná položka Avastin. Pracovali sme s premisou, že v týchto dvoch prípadoch bol pacientovi podaný liek Avastin. Ďalej sme ponechali iba záznamy s diagnózou začínajúcou písmenami *E* alebo *H* podľa systému MKCH10.

Zaujímavým zistením analýzy je, že zo všetkých pacientov, ktorým boli podané lieky Lucentis a/alebo Eylea bolo až 71% takých, ktorí dostali aspoň jednu dávku Avastinu. V priemere asi tretina všetkých dávok pacienta pripadala na Avastin. Z našich „podpredpisových“ pacientov, ktorí dostali spolu maximálne tri dávky Lucentisu a/alebo Eyley sú až dve tretiny takých, ktorí nikdy Avastin nedostali. U zvyšnej jednej tretiny „podpredpisových“ pacientov je priemerná dávka Avastinu 3,7, čo je stále pomerne nízke množstvo, ktoré nám negarantuje dlhodobú liečbu pacienta.

Ďalej sme identifikovali 9 123 pacientov, ktorí počas liečby dostali iba Avastin a žiadnu dávku Lucentisu alebo Eyley. Okrem centier, v ktorých sú aplikované lieky Lucentis a/alebo Eylea existuje šesť ďalších centier, v ktorých lekári medzi rokmi 2013 až 2018 aplikovali výlučne Avastin.

Tabuľka 3: Počet pacientov podľa centier a použitého lieku

nemocnica	sídlo	pacienti Eyl/Luc	pacienti Avastin	pomer
FNsP Prešov	Prešov	597	239	40%
Nemocnica sv. Michala	Bratislava	468	201	43%
UNLP - Juh	Košice	514	256	50%
FNsP Nové Zámky	Nové Zámky	732	402	55%
FNsP Žilina	Žilina	794	448	56%
NsP Trebišov	Trebišov	582	337	58%
Nemocnica Poprad	Poprad	722	500	69%
UNLP - Západ	Košice	481	349	73%
UN Martin	Martin	504	366	73%
UNB - Ružinov	Bratislava	1 055	790	75%
ÚVN Ružomberok	Ružomberok	560	432	77%
NsP Prievidza	Bojnice	261	208	80%
UNB - Petržalka	Bratislava	1 068	1 040	97%
FNsP Banská Bystrica	Banská Bystrica	671	713	106%
FN Nitra	Nitra	728	826	113%
FN Trenčín	Trenčín	826	1 065	129%
OFTAL s.r.o.	Zvolen	632	829	131%
Neovízia s.r.o.	Bratislava	-	24	iba Avastin
SILOE, s.r.o.	Bratislava	-	7	iba Avastin
VESELY Očná Klinika, s.r.o.	Bratislava	-	2	iba Avastin
VIKOM, s.r.o.	Žilina	-	70	iba Avastin
UVEA KLINIKA, s.r.o.	Martin	-	17	iba Avastin

Nemocnica Košice-Šaca	Košice	-	2	iba Avastin
Spolu		11 195	9 123	

Prílohy

Tabuľka 4: Najčastejšie diagnózy

Dg		2013		2014		2015		2016		2017		2018		Total	
H353	Degenerácia makuly a zadného pólu oka	4652	61,20	11667	60,34	13431	61,98	16138	59,12	19527	57,94	19013	57,68	84428	59,22
H360	Diabetická retinopatia (E10-E14, štvrtá pozícia .3†)	1894	24,92	5019	25,96	5134	23,69	6784	24,85	8018	23,79	7388	22,41	34237	24,01
H357	Oddelenie vrstiev sietnice	804	10,58	1834	9,49	2162	9,98	3116	11,42	344	1,02	2886	8,76	14242	9,99
H348	Iná oklúzia ciev sietnice	52	0,68	175	0,91	203	0,94	290	1,06	1425	4,23	228	0,69	4425	3,10
E1130	Diabetes mellitus 2. typu: s očnými komplikáciami, kompenzovaný	51	0,67	414	2,14	579	2,67	761	2,79	931	2,76	1016	3,08	3752	2,63
H358	Iná choroba sietnice, bližšie určená	30	0,39	80	0,41	53	0,24	47	0,17	110	0,33	151	0,46	471	0,33
H350	Retinopatia zadnej steny oka a cievne zmeny sietnice	18	0,24	29	0,15	19	0,09	40	0,15	19	0,06	15	0,05	140	0,10
H258	Iná senilná katarakta (Choroby šošoviek)	3	0,04	24	0,12	10	0,05	19	0,07	34	0,10	27	0,08	117	0,08
H349	Oklúzia ciev sietnice, bližšie neurčená	4	0,05	5	0,03	7	0,03	11	0,04	31	0,09	42	0,13	100	0,07
H368	Iná choroba sietnice pri chorobách zatriedených inde	3	0,04	25	0,13	18	0,08	4	0,01	4	0,01	4	0,01	58	0,04

Tabuľka 5: Diagnózy u "podpredpisových" pacientov

diagnóza	počet pacientov	podiel (%)
H353	1 984	49,35
H360	1 391	34,60
H357	323	8,03
H348	151	3,76
E1130	111	2,76
H358	27	0,67
ostatné	33	0,79
spolu	4 020	

Tabuľka 6: Priemerný vek pacientov

rok	priemerný vek
2013	71,71
2014	71,91
2015	72,30
2016	72,56

2017	72,34
2018	72,67

Obrázok 1: Rozloženie analyzovaných pacientov podľa veku

