

# HODNOCENÍ KLINICKÉHO A EKONOMICKÉHO PROSPĚCHU LÉČBY NADVÁHY SIBUTRAMINEM (MERIDIÍ) VE VŠEOBECNÉ LÉKAŘSKÉ PRAXI

**Petr Petr**

<sup>1</sup>Pracoviště klinické farmakologie, Nemocnice České Budějovice, a. s.

<sup>2</sup>Vysoká škola technická a ekonomická, České Budějovice

<sup>3</sup>EMA – European Medical Agency, n. f., České Budějovice

<sup>4</sup>Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity, Katedra veřejného a sociálního zdravotnictví, České Budějovice

V říjnu 2006 publikovali Alan Brennan a Robert Ara z Velké Británie, spolu s Raimundem Sterzem, Berndtem Matibou a Rito Bergmannem z Německa, souhrnnou práci metaanalytického charakteru, ve které shrnují současný stav znalostí o klinickém a ekonomickém prospěchu, který přináší léčba obezity/nadváhy sibutraminem (Meridia, Reductil).

**Klin Farmakol Farm 2007;21(2): 87–89**

**Sibutramin** (Meridia) je registrován v Evropě pro léčbu obezity. Ve všech evropských zemích je registrace/licence sibutraminu v této indikaci podrobena určité restrikci, totiž používat tento přípravek lze jen u osob, které se neúspěšně pokoušely snížit svoji nadváhu dietou a cvičením – režimovými

opatřeními. Trvání léčby je též podrobena limitu 12 měsíců. Po dobu těchto 12 měsíců lze léčit jen takové osoby, které ubyly na váze alespoň 2 kg v prvním měsíci léčby a které v prvních 3 měsících léčby ubyly alespoň 5 % na váze oproti svojí vstupní váze na počátku léčby.

**Je nepochybné, že obezita/nadváha je sdružena s významnými zdravotními riziky** a s vysokým, významným ekonomickým břemenem, které zatěžuje zdravotnický systém.

Epidemiologická data poukazují na skutečnost, že obezita se sdružuje s kardiovaskulárními nemo-

cemi, diabetem 2. typu, hypertenzí, dyslipidemií, spánkovou apnoe, hormonálně dependentními tumory, onemocněními žlučníka a žlučových cest a neplodností.

Obezita, definovaná jako stav, kdy Body Mass Index (BMI) hodnocené osoby je roven nebo vyšší než 30 kg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu, snižuje kvalitu života (QoL) a zvyšuje mortalitu.

Riziko je v přímé úměře ke stoupajícímu BMI a i malé snížení váhy může tato sdružená rizika snížit.

Přítom prevalence obezity, tak jak se nám jeví v tzv. rozvinutých ekonomikách (Evropa, Kanada, Austrálie, USA), se odhaduje na 15–30,5%, z toho v Německu na 18–25%. Tyto údaje se liší podle pohlaví, věku a regionu.

Proto se ukázalo jako prospěšné nashromáždit průkazné podklady z výsledků randomizovaných klinických studií (RKS-RCT) a **prozkoumat a vyhodnotit efektivnost vynaložených nákladů na léčbu sibutraminem** v kombinaci s dietou a režimovými opatřeními, **oproti léčebnému postupu**, spočívajícímu v kombinaci diety a režimových opatření **bez farmakoterapie**.

Pro toto hodnocení byly vybrány jen takové studie, ve kterých probandí měli obezitu/nadváhu bez prokazatelné co-morbidit, tj. bez přítomnosti dalšího onemocnění v době zahájení studie.

Jde o SAT – German Sibutramine Adiposity Trial, Smith Trial, STORM Trial, INTERVAL-study, a PMOS – German Post-Marketing Surveillance Study.

**Cílem snah** autorského kolektivu bylo **vytvořit model dlouhodobého charakteru**, který by objasnil výsledky a dopady léčby obezity/nadváhy sibutraminem za použití nejnovějších údajů z nejčerstvějších RKS, dále ze IV. fáze klinického hodnocení léků (tzv. postmarketingové surveillanční studie), ve kterých jsou zahrnuta i zdravotně-ekonomická data a data týkající se kvality života (QoL).

Nákladovost v celé této práci je hodnocena na základě platných cen a v místě (tj. v Německu) obvyklých nákladů.

Z nejčerstvějších RKS (viz výše) byly získány údaje pro modelování úbytků na váze, podílu respondentů odpovídajících poklesem váhy na léčebný režim, případného prospěchu získaného poklesem váhy respondentů a také variability ve znovunabytí váhy v poléčebném období. Tyto údaje byly nashromážděny od celkem 8 000 osob. Ke kalkulaci nákladů na jeden QALY (Quality Of Life Adjusted Year) byla použita incidence koronární srdeční nemoci (CHD – za použití kalkulačního Framinghamského vzorce) a incidence diabetu mellitu (DM).

Pro cenové kalkulace byla použita úroveň indexu spotřebitelských cen v Německu na rok 2003. Při modelování extrapolovaných časových úseků (tj. další 4 roky, po roční léčbě, viz též níže) bylo použito 5% roční diskontování, tak jak je to v Německu obvyklé.

**K vyjádření a ohodnocení vlastní kvality života (QoL)** a k vyjádření prospěchu probandů ve zlepšené kvalitě života, kterou jim přineslo snížení váhy, byly použity podklady z těch RKS, ve kterých byl použit **dotazník SF-36**. K vyjádření snížení QoL u nositelů koronární nemoci (CHD) byl použit multiplikátor 0,95, u nositelů diabetu mellitu 0,85. Toto snížení je bráno v potaz počínaje rokem, ve kterém se sledovaný znak (CHE, DM) objevil a pro všechna léta následující.

Analýza dosažených váhových poklesů ukazuje, že léčba sibutraminem po dobu 1 roku vede k většímu poklesu váhy, než léčba bez sibutraminu.

Krajními hodnotami zde jsou výsledky SAT, kde sibutramin vedl k poklesu váhy o průměrně 5,5 kg vyššímu, než léčba bez sibutraminu na straně jedné a výsledky Smith-trial na straně druhé, kde rameno se sibutraminem bylo v průměru o 8,4 kg úspěšnější, než léčba bez sibutraminu.

Pečlivou analýzou všech dostupných podkladů dospěl autorský tým k závěru, že **pokud extrapolujeme údaje od 1 000 pacientů, léčených sibutraminem po dobu 1 roku, do dalších 4 let**, pak **sibutramin zabrání** v tomto 5letém období výskytu 4,18 případů CHD (koronární srdeční nemoci a 2,58 případů DM a **přinese zisk** 51,5 QALY (Quality Of Life Adjusted Years).

**Provedená CUA (Cost Utility Analysis)** vede k výsledku, že každý získaný QALY představuje v tomto zvoleném uspořádání částku 13 706 EUR (17 812 USD).

V této souvislosti nutno mít na paměti, jak uvádí Doležal (10), že za průměrnou částku připadající na 1 QALY považují:

- USA – 93 500 USD
- Kanada – 83 900
- Austrálie – 51 000
- Velká Británie – 30 000
- Polsko – 17 500
- „Sibutramin“ – 17 812 (dle kurzů červen 2007) (pozn. pro Českou republiku není takovýto údaj k dispozici).

Ve světle těchto skutečností je tedy léčba sibutraminem (Meridii) nejen velmi účinná, nýbrž i relativně málo nákladná, jestliže jako ukazatel prospěšnosti/utility bereme získaný počet QALY.

**doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D.**

Pracoviště klinické farmakologie  
Nemocnice České Budějovice a. s.  
B. Němcové 54, 370 87 České Budějovice  
e-mail: petr@nemcz.cz

## Literatura

1. Anonymous. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000;894:1: 253.
2. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991;83: 356–362.
3. Avenell A, Broom J, Brown TJ et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. Health Technol Assess 2004;8(21): 111–182.
4. Bergmann KE, Mensink GB. Anthropometric data and obesity (in German). Gesundheitswesen 1999;61: 115–120.
5. Brazier J, Roberts J, Tsuchiya A, Busschbach J. A comparison of the EQ-5D and SF-6D across seven patient groups. Health Econ 2004;13: 873–884.
6. Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. J Clin Epidemiol 1998;51: 1115–1128.
7. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung und Bundesministerium für Bildung und Forschung. Body-Mass-Index – Prävalenzen. Bundes-Gesundheitssurvey 1998. Statistisches Bundesamt und Robert Koch-Institut. 2003. Electronic Citation.
8. Büro für Informations Systeme (BIS) Christian de Haen (2004) Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM98). <http://www.e-bis.de/ebm/Default.htm>.
9. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. N Engl J Med 2003;348: 1625–1638.
10. Doležal T. Farmakoeconomika ve světě a v České republice. Pharm Business Magazine 2007;3(2): 24–26.
11. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. JAMA 2003, 289: 1799–1804.
12. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. JAMA 2002, 288: 1723–1727.
13. Fontaine KR, Cheskin LJ, Barofsky I. Health-related quality of life in obese persons seeking treatment. J Fam Pract 1996;43: 265–270.
14. Fontaine KR, Redden DT, Wang C et al. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003, 289: 187–193.
15. Hauner H, Meier M, Wendland G, Lauterbach K. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: the S. A. T. study group. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004;12: 201–207.
16. Hazenberg BP. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. Cardiology 2000;94: 152–158.
17. Heitmann BL, Garby L. Patterns of long-term weight changes in overweight developing Danish men and women aged between 30 and 60 years. Int J Obes Relat Metab Disord 1999;23: 1074–1078.
18. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983;67: 968–977.

19. James WP, Astrup A, Finer N et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000;356: 2119–2125.
20. Jönsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45(7): S5–12.
21. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347: 305–313.
22. Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *BMJ* 1998;316: 736–741.
23. Klever-Deichert G, Hinzpeter B, Hunsche E, Lauterbach KW. Costs of coronary heart diseases over the remaining life time in coronary heart disease cases – an analysis of the current status of coronary heart disease cases in Germany from the social perspective (in German). *Z Kardiol* 1999;88: 991–1000.
24. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346: 393–403.
25. Kuntz KM, Tsevat J, Goldman L, Weinstein MC. Cost-effectiveness of routine coronary angiography after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94: 957–965.
26. Kurscheid T, Lauterbach K. The cost implications of obesity for health care and society. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(Suppl 1): S3–5.
27. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ et al. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003, 290: 1884–1890.
28. Neter JE, Stam BE, Kok FJ et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42: 878–884.
29. Nisoli E, Carruba MO. A benefit-risk assessment of sibutramine in the management of obesity. *Drug Saf* 2003;26: 1027–1048.
30. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA* 2002, 288: 1728–1732.
31. Parker ED, Folsom AR. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27: 1447–1452.
32. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138: 24–32.
33. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 1999;82: 325–332.
34. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998, 280: 1843–1848.
35. Rote Liste Service (2004) Rote Liste, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. <http://www.rote-liste.de>.
36. Sander B, Bergemann R. Economic burden of obesity and its complications in Germany. *Eur J Health Econ* 2003;4: 248–253.
37. Scholze J. Sibutramine in clinical practice – a PMS-study with positive effects on blood pressure and metabolic parameters (in German). *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127: 606–610.
38. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA* 2003, 289: 1813–1819.
39. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000;83(Suppl 1): S5–8.
40. Smith IG, Goulder MA. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract* 2001;50: 505–512.
41. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344: 1343–1350.
42. Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart* 2003;89: 1127–1129.
43. Warren E, Brennan A, Akehurst R. Cost-effectiveness of sibutramine in the treatment of obesity. *Med Decis Making* 2004;24: 9–19.
44. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23: 1499–1504.
45. Winkelmayr WC, Weinstein MC, Mittleman MA et al. Health economic evaluations: the special case of end-stage renal disease treatment. *Med Decis Making* 2002;22: 417–430.
46. Wirth A. Anhaltende Gewichtsreduktion nach Beendigung der Adipositasbehandlung mit Sibutramin. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129: 1002–1005.
47. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 286: 1331–1339.
48. Zannad F, Gille B, Grentzinger A et al. Effects of sibutramine on ventricular dimensions and heart valves in obese patients during weight reduction. *Am Heart J* 2002;144: 508–515.