Analýza nákladové efektivity pre-expoziční profylaxe infekce HIV u vysoce rizikové populace v podmínkách České republiky

J. SKOUPÁ[1], K. ŠVECOVÁ[1], S. SNOPKOVÁ[2]

[1]EconHealth, s. r. o., Praha; [2]Klinika infekčních chorob, FN Brno a LF MU, Brno

SOUHRN

Skoupá J., Švecová K., Snopková S.: **Analýza nákladové efektivity pre-expoziční profylaxe infekce HIV u vysoce rizikové populace v podmínkách České republiky**

Cíl práce: Zhodnocení nákladové efektivity farmakologické pre-expoziční profylaxe (PrEP) kombinací emtricitabin/tenofovir disoproxyl fumarát (FTC/TDF) na přenos infekce lidským virem imunodeficience u vysoce rizikových pacientů v České republice.

Materiál a metody: Byl vytvořen farmakoekonomický model, který porovnává náklady a přínosy v kohortě pacientů s PrEP a bez profylaxe. Model sestává z úvodního rozhodovacího stromu, ve kterém je hodnocen krátkodobý přínos profylaxe (podíl HIV infikovaných) a následných Markovových řetězců, ve kterých je simulován přirozený vývoj onemocnění podle počtu CD4+ T lymfocytů. Efektivita PrEP, pravděpodobnost přechodů mezi jednotlivými kategoriemi infekce HIV, náklady na kategorii a kvalita života vychází z publikované literatury. Výsledky jsou prezentovány jako inkrementální náklady na rok života v plné kvalitě (ICER/QALY) v celoživotním horizontu s 3% diskontací nákladů a přínosů.

Výsledky: Profylaxe FTC/TDF je dominantní, tzn. že generuje nižší náklady a vyšší přínos (hodnocený jako QALY) v porovnání s kontrolní skupinou bez profylaxe. Analýza senzitivity modelovala všechny relevantní parametry analýzy a ve všech scénářích byla dominance PrEP potvrzena.

Závěr: Farmakoekonomická analýza v podmínkách České republiky potvrdila, že preventivní farmakologická intervence (FTC/TDF) u vysoce rizikové populace mužů majících sex s muži je nákladově efektivní, resp. náklady šetřící v celoživotním časovém horizontu.

Klíčová slova: pre-expoziční profylaxe, HIV, analýza nákladové efektivity, emtricitabin, tenofovir disoproxyl fumarát

SUMMARY

Skoupá J., Švecová K., Snopková S.: **Cost-effectiveness analysis for HIV pre-exposure prophylaxis in a high-risk population in the Czech Republic**

Objectives: To assess the cost-effectiveness of pharmacological pre-exposure prophylaxis (PrEP) using a combination of emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) with respect to HIV transmission in high-risk patients in the Czech Republic.

Material and methods: A pharmacoeconomic model was constructed to compare costs and outcomes in a cohort with and without PrEP. Initially, a decision tree is used to evaluate short-term benefits of PrEP (proportion of HIV-infected individuals), followed by Markov cycles to simulate the course of the disease based on CD4 lymphocyte counts. The efficacy of PrEP, probability of transition between HIV infection stages, costs per category and quality of life data were derived from the literature. The results are presented as an incremental cost effectiveness ratio of incremental costs and incremental quality adjusted life-years (ICER/QALY) in a lifetime horizon with a 3% annual discount rate of costs and benefits.

Results: The FTC/TDF prophylaxis is dominant, that is, it generates lower costs and higher benefits (expressed as QALYs) in comparison with the control group without prophylaxis. A sensitivity analysis modelled all relevant parameters and all scenarios confirmed the PrEP dominance.

Conclusions: A cost-effectiveness analysis in the Czech Republic setting confirmed that pharmacological PrPE intervention is cost-effective, or cost-saving, in a high-risk population of men having sex with men, using a lifetime horizon.

Keywords: pre-exposure prophylaxis, HIV, cost-effectiveness analysis, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate

Klin mikrobiol inf lék 2020;26(1):18–24

Adresa: MUDr. Jana Skoupá, EconHealth, s. r. o., Praha, Pod Šmukýřkou 2, 150 00 Praha 5, e-mail: jana.skoupa@iol.cz

Došlo do redakce: 26. 1. 2020
Přijato k tisku: 16. 4. 2020

Úvod

Světová zdravotnická organizace (WHO) doporučuje perorální pre-expoziční profylaxi (PrEP) infekce lidským virem imunodeficience (HIV) již od roku 2015 [1]. Profylaxe obsahující tenofovir disoproxyl fumarát (TDF) by na základě tohoto doporučení měla být nabídnuta jako dodatečné preventivní opatření osobám ve vysokém riziku infekce HIV. Vysoké riziko je definováno jako incidence vyšší než 3/100 paciento-roků bez PrEP, což splňují některé skupiny mužů mající sex s muži (MSM), transgenderové ženy, heterosexuální muži a ženy žijící s neléčeným sexuálním partnerem infikovaným HIV [1]. Tato doporučení byla založena na literárních datech, která potvrdila, že režimy obsahující TDF v profylaxi účinně snižují riziko přenosu infekce HIV, přičemž účinnost je silně závislá na adherenci, nikoliv na způsobu přenosu infekce [2]. Toto hodnocení účinnosti je založeno na 10 randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích, které zahrnovalo více jak 17 tisíc osob. Meta-analýza těchto studií prokázala snížení poměru rizik o 51 % (RR = 0,49; 95% CI 0,33–0,73; p = 0,001). U nemocných s vysokou mírou adherence k léčbě (> 70 %) bylo riziko sníženo o 70 % (RR = 0,30; 95% CI 0,21–0,45; p < 0,001), naopak u pacientů s nízkou adherencí (≤ 40 %) nebyl výsledek mezi skupinami rozdílný a signifikantní (RR = 0,95; 95% CI 0,74–1,23; p = 0,70). Nebyla potvrzena odlišná míra snížení rizika, pokud byl užíván TDF v monoterapii nebo v kombinaci s emtricitabinem (FTC/TDF). V praxi je ale, na rozdíl od samotného TDF, schválena indikace PrEP pro fixní formulaci FTC/TDF.

V České republice byl vypracován pracovní postup pro poskytování pre-expoziční profylaxe (PrEP) infekce lidským virem imunodeficience (HIV) a publikován na stránkách Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP [3]. Pracovní postup uvádí indikace pro PrEP u HIV-negativních osob, a to v případě, že (1.) mají HIV-pozitivního partnera, který léčbou nedosáhl virové suprese; (2.) pochází z populace s vysokou incidencí a prevalencí HIV a současně měly v posledních 6ti měsících (a) vaginální nebo anální pohlavní styk bez kondomu s > 1 partnerem nebo (b) mají sexuálního partnera s nejméně 1 rizikem nákazy HIV nebo (c) mají sexuálně přenosnou infekci nebo (d) užívají postexpoziční profylaxi HIV nebo (e) aktivně o PrEP žádají. Na základě lokálních epidemiologických dat jsou hlavní rizikovou skupinou v České republice muži mající sex s muži (MSM).

V rámci problematiky PrEP je diskutována řada otázek, jednou z nich jsou náklady terapie a nákladová efektivita preventivní intervence. Kombinace FTC/TDF není v České republice v profylaxi hrazena, spíše ojediněle předepisována s úhradou pacientem. Lokálně nebyla provedena analýza nákladové efektivity při částečné nebo plné úhradě, přičemž lze předpokládat, že bez úhrady je PrEP nákladově efektivní. Autoři provedli analýzu nákladové efektivity pro PrEP, přičemž byla předpokládaná 100% úhrada FTC/TDF na úrovni platné od 1. 2. 2019, tedy ve výši 1 106,17 Kč za 30 dní léčby.

Materiál a metody

Analýza nákladové efektivity je založena na kombinovaném farmakoekonomickém modelu vytvořeném v programu Microsoft Excel. Krátkodobé výstupy klinické studie Grant et al. 2010 [4], která hodnotila přínos profylaxe, jsou modelovány pomocí rozhodovacího stromu, ze kterého následně pacienti vstupují do cyklického Markovova modelu, reflektujícího dlouhodobý přínos profylaxe.

V části rozhodovacího stromu jsou pacienti rozděleni do dvou ramen podle toho, zda užívají profylaktickou terapii, či nikoliv. Na straně aktivní profylaxe uvažujeme podávání jedné tablety fixní kombinace emtricitabin/tenofovir disoproxyl (FTC/TDF) denně, v kontrolním rameni podávání placeba. Po roce je provedeno vyhodnocení profylaktické léčby, která je zároveň ukončena a všichni pacienti vstupují do Markovova modelu, který rozlišuje následující kategorie:

- HIV negativ;
- HIV pozitiv, počet CD4+ T lymfocytů > 500/mm³;
- HIV pozitiv, počet CD4+ T lymfocytů 350–500/mm³;
- HIV pozitiv, počet CD4+ T lymfocytů 200–350/ mm³;
- HIV pozitiv, počet CD4+ T lymfocytů < 200 na mm³;
- smrt.

Jelikož cílem této analýzy je vyhodnocení nákladové efektivity profylaktického podání léčiva, není v cyklické části modelu dále uvažována nákaza u dosud HIV negativních pacientů, a pacienti tak mohou z klinického stavu „HIV negativ" přejít pouze do stavu „smrt".

HIV pozitivní pacienti mohou přejít, v závislosti na předpokládané změně počtu CD4+ T lymfocytů, do jiné kategorie nebo, v případě úmrtí, do kategorie „smrt". Přechod

Tabulka 1
Vstupní distribuce HIV pozitivních pacientů do modelu

	CD4 < 200 buněk/mm³	CD4 200–350 buněk/mm³	CD4 350–500 buněk/mm³	CD4 > 500 buněk/mm³	Celkem v klinickém stadiu (%)
Akutní infekce	2,24 %	3,87 %	3,82 %	4,97 %	14,90 %
Asymptomatický stav	9,59 %	16,61 %	16,40 %	21,30 %	63,90 %
Symptomatický – stadium II	0,44 %	0,44 %	0,25 %	0,33 %	1,46 %
Symptomatický – stadium III	2,94 %	1,47 %	0,17 %	0,67 %	5,24 %
AIDS	12,38 %	1,58 %	0,19 %	0,24 %	14,40 %

mezi jednotlivými kategoriemi je reverzibilní, a model tak uvažuje i se zlepšením stavu pacienta. Stav "smrt" je absorpční.

Pravděpodobnost přechodu mezi jednotlivými kategoriemi u HIV pozitivních pacientů vychází z výstupů studie Grover et al. 2013 [5]. Pravděpodobnost úmrtí pacientů zařazených do stavu non-HIV vychází z úmrtnostních tabulek Českého statistického ústavu pro rok 2018 [6].

Model je designován jako cyklický, s délkou cyklu jeden rok a uplatněním korekce cyklu na polovinu, tzv. half-cycle correction. Průměrný věk kohorty na začátku modelu je 27 let, velikost kohorty 1 000, časový horizont analýzy je 60 let. Struktura rozhodovacího stromu a Markovova modelu je uvedena na *obr. 1* a *obr. 2*.

Pravděpodobnost nákazy HIV v průběhu profylaktického podání FTC/TDF

Pravděpodobnost nákazy HIV vychází z výstupů klinické studie Grant et al. 2010, která hodnotila účinek profylaktického podání emtricitabinu v kombinaci s tenofovirem oproti placebu [4]. V rameni s aktivní profylaxí bylo sledováno 1 251 pacientů průměrně po dobu 1,33 roku, přičemž u 36 z nich došlo k nákaze v průběhu studie. V kontrolním rameni bylo sledováno 1 248 pacientů průměrně po dobu 1,34 roku, přičemž k nákaze došlo u 64 z nich. Z těchto klinických dat byla vypočítána pravděpodobnost výskytu nákazy v průběhu roční profylaxe, která byla následně použita v rámci rozhodovacího stromu modelu.

Vstupní distribuce HIV pozitivních pacientů mezi jednotlivými kategoriemi modelu

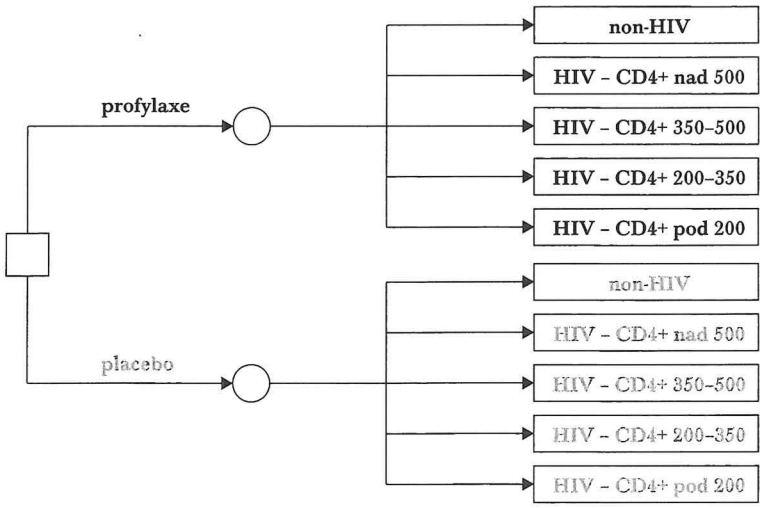
Podle tiskové zprávy Národní referenční laboratoře pro HIV/AIDS Státního zdravotního ústavu (SZÚ) bylo v roce 2018 diagnostikováno 208 nových případů HIV [7]. Ze všech nově diagnostikovaných pacientů bylo 63,9 % v asymptomatickém stadiu, 14,9 % ve stadiu akutní infekce, 6,7 % v symptomatickém non-AIDS stadiu a 14,4 % ve stadiu AIDS.

Klinická studie Edathodu et al. z roku 2009 popisuje distribuci pacientů v závislosti na stadiu HIV definovaného Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization, WHO) a počtu CD4+ T lymfocytů [8]. Na základě výstupů této studie a údajů zveřejněných SZÚ byl proveden odhad vstupní stratifikace pacientů podle uvažovaných kategorií modelu. Výsledná distribuce pacientů je uvedena v *tab. 1*.

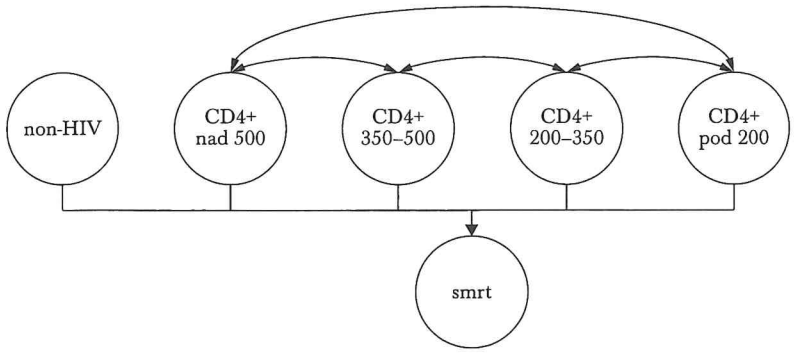
Podle hodnoty absolutního počtu CD4+ T lymfocytů rozlišuje publikace Edathodu pouze tři hlavní kategorie. Počet < 200 CD4+ T lymfocytů/mm³, počet 200–350 CD4+ T lymfocytů/mm³ a počet > 350 CD4+ T lymfocytů/mm³ [8]. Prezentovaný model rozlišuje jako samostatné kategorie také hodnoty 350–500 CD4+ T lymfocytů/mm³ a > 500 CD4+ T lymfocytů/mm³. Proto byla skupina pacientů s počtem > 350 CD4+ T lymfocytů/mm³ dodatečně rozdělena na základě výstupů práce Croxford et al. 2017 [9].

U pacientů, kteří vstoupili do modelu již primárně infikovaní, byla konzervativně předpokládána hladina > 500 CD4+ T lymfocytů/mm³. Zároveň jim byla přiřazena kvalita života stejná jako u pacientů s hodnotou > 500 CD4+ T lymfocytů/ mm³ a nulové náklady na předchozí léčbu onemocnění.

Obrázek 1
Struktura rozhodovacího stromu profylaxe HIV



Obrázek 2
Struktura Markovova modelu



Kvalita života

Za parametr klinického přínosu profylaxe byl zvolen jeden rok života v plné kvalitě (quality adjusted life year,

QALY), který byl v průběhu modelu diskontován 3% roční sazbou.

Hodnota utilit vychází ze studie Kauf et al. 2008 [10]. Jelikož v rámci této podkladové studie byla oproti modelu použita detailnější stratifikace pacientů s počtem < 200 CD4+ T lymfocytů/mm³, byla výsledná hodnota utility pro tuto kategorii vypočítána jako vážený průměr utilit pacientů s počtem CD4+ T lymfocytů 0–99/mm³ a s počtem CD4+ T lymfocytů 100–199/mm³ v závislosti od jejich odhadovaného zastoupení podle studie Croxford et al. 2017 [9]. Výsledné hodnoty uvažovaných vstupních utilit jsou uvedeny v *tab. 2.*

Jelikož ve studii Kauf et al. 2008 bylo až 72,5 % pacientů ve věku 25 až 44 let, byly uvedeny utility předpokládané u pacienta ve věku 35 let. Výchozí hodnoty utilit byly proto (s ohledem na vstupní věk v modelu 27 let) dále adjustovány podle věku a pohlaví na základě demografického modelu publikovaného v práci Ara a Brazier 2010 [11]. Na základě tohoto demografického modelu byla spočtena hodnota utilit HIV negativních pacientů.

Tabulka 2
Hodnoty utilit použité v modelu

Klinický stav	Utilita
> 500 buněk/mm³	0,7980
350–500 buněk/mm³	0,7840
200–350 buněk/mm³	0,7780
< 200 buněk/mm³	0,7453

Tabulka 3
Sumarizace ročních nákladů na HIV stavy podle rozmezí CD4+ buněk

Klinický stav	Náklady/rok
CD4 nad 500 buněk/mm³	472 838,47 Kč
CD4 350–500 buněk/mm³	500 776,18 Kč
CD4 200–350 buněk/mm³	500 776,18 Kč
CD4 pod 200 buněk/mm³	655 674,16 Kč

Náklady v modelu

Farmakoekonomické hodnocení je provedeno z perspektivy plátce a uvažuje pouze přímé medicínské náklady, které jsou v čase diskontovány roční sazbou 3 %.

Průměrné roční náklady vynakládané na léčbu HIV podle počtu CD4+ T lymfocytů vychází z práce Skoupá et al. 2013 [12]. Na základě výše úhrad stanovených Státním ústavem pro kontrolu léčiv a hlášení distributorů o spotřebě léčivých přípravků indikovaných k léčbě HIV bylo zjištěno, že průměrná úhrada za definovanou denní dávku podle WHO stoupla od roku 2013 do roku 2019 o 5,75 %. Náklady na antiretrovirovou léčbu byly navýšeny o toto procento. Ostatní náklady byly navýšeny s předpokladem 3% roční inflace. Hodnota eura byla na hodnotu české koruny převedena kurzem 25,835 Kč. Sumarizaci nákladů na klinické stavy uvádí *tab. 3.*

Náklady na roční profylaktickou terapii vychází z 365,25násobku denní úhrady jedné tablety fixní kombinace FTC/TDF, platné ke dni 7. 2. 2019.

Výsledky

V rámci prezentovaného modelu generovala profylaktická terapie celkem 24,78 QALY při průměrných celkových nákladech 152,5 tis. Kč na pacienta. Naproti tomu placebo generovalo 24,72 QALY při průměrných celkových nákladech 280,5 tis. Kč na pacienta. Výsledky jsou uvedeny v *tab. 4,* a to jak bez diskontace, tak s diskontací nákladů a přínosů 3 % ročně. Inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) potom uvádí rozdíl nákladů a rozdíl přínosů. Dominance hodnocené intervence (v tomto případě profylaxe) znamená, že profylaxe generuje nižší náklady při vyšších přínosech.

Jak je patrné z prezentovaných výstupů, je profylaktická léčba dominantní, tedy nákladově efektivní, přičemž její hlavní přínos spočívá zejména v úspoře nákladů. Tento výsledek potvrzuje skutečnost, že pomocí stávající antiretrovirové terapie je u pacientů dosaženo obdobné kvality i délky života jako u zdravých pacientů.

V rámci analýzy senzitivity byly testovány následující scénáře:

- Diskontní sazba nákladů a přínosů: 0 %, 5 %;
- Vstupní věk kohorty pacientů do modelu: 35, 45 let;
- Účinnost profylaxe: ±20 %;
- Náklady na profylaxi: ±20 %;
- Průměrné roční náklady na terapii HIV: ±20 %.

Ve všech scénářích byla profylaktická léčba dominantní, tedy méně nákladná a účinnější (výsledky neuvedeny v tabulkách).

Diskuze

Autoři na základě de-novo vytvořeného farmakoekonomického modelu prokázali, že kombinace FTC/TDF je náklady šetřící, resp. nákladově efektivní, a to i při 100% úhradě preventivního režimu FTC/TDF. K pozitivním výsledkům analýzy přispěla kromě vysoké účinnosti PrEP i nízká cena FTC/TDF po vstupu generik do České republiky. V rozmezí 1 roku se tím snížila úhrada kombinace o přibližně 90 % v porovnání se stavem, kdy byl dostupný pouze originální přípravek. Na význam generik FTC/TDF v této indikaci upozorňují i zahraniční autoři [13]. Zejména na ceně přípravků bude záviset šíře populace, pro kterou bude PrEP dostupná, a to v případě úhrady nebo i bez ní. Dostupná ekonomická analýza z Velké Británie prokázala, že použití PrEP je vesměs nákladově efektivní i v případě dostupnosti pouze originálního produktu, zejména pokud je uvažována u vysoce rizikové populace (roční incidence HIV 3,3/100 paciento-roků a vyšší) a při scénářích s vysokou mírou efektivity PrEP (86 % nebo 96 %) [14]. Na druhé straně by paušální úhrada u 5 000 takových osob představovala

roční náklady 36,6 mil. € pro britský systém [13]. Jak známo, je nákladová efektivita jen jedním z parametrů, podle kterých by se mělo rozhodovat o případné úhradě intervencí z veřejných prostředků. Druhým a stejně důležitým faktorem je právě dopad do rozpočtu plátců, který musí být vždy rovněž zvažován.

Lokální odhad dopadu do rozpočtu plátců limituje absence údajů o potenciálu pacientů žádajících, resp. indikovaných pro PrEP. Data Státního zdravotního ústavu (SZÚ) uvádějí, že v prosinci 2018 bylo testováno 864 osob ve zvýšeném riziku HIV, z nichž homo/bisexuálové a promiskuitní osoby tvoří pouze 17 % všech testovaných [7]. Údaje o populaci MSM nejsou specificky uvedeny. Z těchto dat nelze validně předpovědět počet potenciálních zájemců o PrEP.

V zahraničí jsou dostupné modely a kalkulace, na základě kterých je odhadován potenciální počet uživatelů. Irský model předpokládá 6 % mužů ve věku 18–64 let v kategorii MSM [15]. Autoři irské analýzy použili tuto populaci jako výchozí. Z jiného evropského (francouzského) modelu vyplývá, že 23 % MSM populace splňuje podmínky vysokého rizika HIV infekce [16]. Procento rizikové populace autoři irského modelu konzervativně ponížili o polovinu na 11,5 %. U této kohorty (MSM s vysokým rizikem) uvažovali testování v 15 %, 30 % a 45 %. Pro jednotlivé testované kohorty následně předpokládali užívání PrEP v 58 % [16].

Pokud bychom identické předpoklady aplikovali na českou mužskou populaci (*obr. 3*), potom by bylo 2–6 tisíc hypotetických uživatelů PrEP v České republice v předmětné populaci MSM. Náklady na roční užívání kombinace FTC/TDF by se při 50% úhradě pohybovaly v rozmezí 9–28 mil. korun, při 100% úhradě mezi 19–56 mil. korun (*tab. 5*). Do těchto nákladů nejsou zahrnuty náklady na testování, práci lékařů a zdravotnického personálu. Pokud by byl v České republice podíl rizikových pacientů vyšší, případně podíl testovaných a léčených vyšší, mohly by náklady být signifikantně vyšší, až dvojnásobné.

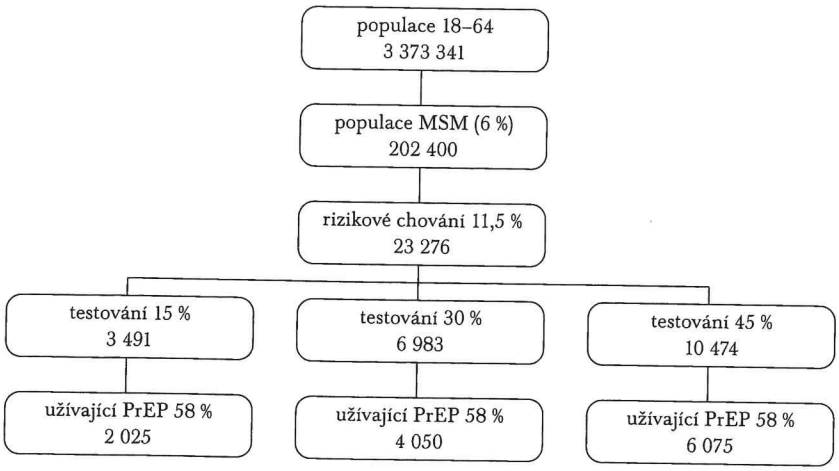
O PrEP a její případné úhradě se diskutuje nejen v České republice, ale i v zahraničí. V řadě zemí (i díky velkému snížení ceny FTC/TDF po vstupu generik) již byla přiznána (např. Norsko, Francie, Skotsko, Nizozemí, Portugalsko, Belgie) [16]. Ne vždy se jedná o úhradu z veřejných prostředků. V některých zemích je prevence financována ze speciálních grantů. O úhradu PrEP mají z pochopitelných důvodů velký zájem pacientské organizace a v řadě zemí (např. ve Slovinsku) jsou iniciovány projekty, jejichž cílem je ověřit účinnost, bezpečnost a adherenci k léčbě v běžné klinické praxi [17].

Pro a proti úhradě PrEP je řada argumentů. Specificky by v České republice případná (částečná nebo plná) úhrada PrEP znamenala kromě zatížení rozpočtů zdravotních pojišťoven i precedens s ohledem na jiné preventivní intervence, které dosud nejsou (navzdory průkazu nákladové efektivity) hrazeny. Za všechny lze jmenovat odvykání kouření. Na druhé straně by alespoň částečná úhrada znamenala vyšší kontrolu nad pacientem v riziku, zvýšila by počty testovaných z populace MSM a pravděpodobně by se zvýšil záchyt jiných sexuálně přenosných chorob. Dnes je prevence PrEP dostupná, byť hrazená pacientem. Podle pracovního postupu SIL je oprávněn poskytovat PrEP infektolog se zkušeností s diagnostikou a léčbou infekce HIV. Teoreticky však může FTC/TDF bez úhrady předepsat kterýkoli lékař i bez zkušenosti s léčbou HIV. Zůstává potom nezodpovězenou otázkou, do jaké míry je v současné situaci pacient monitorován a motivován k dodržování léčebného režimu, tzn. k adherenci, která je stěžejní pro preventivní efekt

Tabulka 4
Výsledky analýzy profylaktického podávání FTC/TDF vs. bez profylaxe

Nediskontované výsledky	Profylaxe	Placebo	Inkrement
Náklady	249 521 Kč	482 692 Kč	–233 171 Kč
QALY	50,37	50,27	0,11
ICER/QALY			DOMINANTNÍ
Diskontované výsledky	**Profylaxe**	**Placebo**	**Inkrement**
Náklady	152 476 Kč	280 516 Kč	–128 040 Kč
QALY	24,78	24,72	0,06
ICER/QALY			DOMINANTNÍ

Obrázek 3
Kalkulace počtu rizikových pacientů užívajících profylaxi



[2]. S vysokou pravděpodobností lze FTC/TDF nakoupit i zcela nekontrolovaně přes internet a bez lékařského předpisu.

Kromě adherence je otazníkem i bezpečnost při dlouhodobém, často mnohaletém užívání. Akutní toxicita FTC/TDF je porovnatelná s placebem, což bylo prokázáno v klinických studiích. Ve studii PROUD se nevyskytly závažné nežádoucí účinky (NÚ) [18]. Pouze u 28 pacientů v této studii došlo k přerušení profylaxe z důvodu NÚ, které byly většinou mírně až středně závažné a obvykle bez vztahu k PrEP. U dvou případů potenciálně život ohrožujících NÚ nebyla jednoznačně prokázána souvislost s PrEP [18]. Při dlouhodobém užívání TDF však byla potvrzena nefrotoxicita a je důvodná obava, že TDF vede i ke snížení kostní denzity [19].

FTC i TDF, které patří do skupiny nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI), svým základním mechanizmem účinku inhibují specifickou mitochondriální DNA (mtDNA) polymerázu γ, což má za následek dysfunkci a pokles buněčné energetické hladiny a akumulaci kyslíkových radikálů. Je vysoce pravděpodobné, že tyto faktory hrají při chronickém užívání nepříznivou roli v poškození různých orgánů a tkání a předčasném vzniku non-AIDS definujících onemocnění [20,21]. Tato dlouhodobá toxicita může mít vliv na zdravotní stav nemocných, kteří budou FTC/TDF užívat po dobu mnoha let.

Dostupné studie a projekty se rovněž zabývaly změnou sexuálního chování osob s PrEP. Nebylo zjištěno, že by užívání PrEP vedlo ke změně sexuálního chování, např. ke sníženému používání kondomů nebo vyššímu počtu sexuálních partnerů [1]. Další diskutovanou problematikou je možný rozvoj rezistencí, zejména vůči emtricitabinu (FTC). Český pracovní postup uvádí [3], že pokud není pacient infikován virem HIV, nemůže dojít k rozvoji rezistence. V zahraniční literatuře je uvedeno, že k výskytu rezistence došlo u velmi nízkého procenta jedinců užívajících PrEP (0,1 %), a to zejména v případech, kdy byl pacient HIV-negativní při zahájení PrEP a během krátké doby u něj došlo k pozitivitě anti-HIV protilátek [1]. Autoři studie PROUD nicméně v diskuzi uvádějí tuto limitaci PrEP, kdy nelze vyloučit selekci rezistentních kmenů, což významně limituje další možnou terapii těchto pacientů [18].

Navzdory řadě omezení a otazníků ohledně zavedení PrEP do klinické praxe je jednoznačné, že PrEP snižuje riziko přenosu HIV u MSM populace. Dokládá to studie z Velké Británie, kdy v porovnání období 2016 vs. 2015 došlo ke snížení nových případů infikovaných HIV o 32 % [22]. Zároveň bylo zaznamenáno zvýšené testování o 50 % (zejména u opakovaně testovaných). Benefitem bylo právě častější testování, časný záchyt infekce a časné zahájení antiretrovirové terapie.

Autoři této studie se nevyjadřují k otázce úhrady PrEP v České republice. Pouze předkládají analýzu nákladové efektivity a odhadují dopad do rozpočtu plátců. Pozitivní výsledky nákladové efektivity by v žádném případě neměly být jediným důvodem úhrady. Je třeba zohlednit řadu dalších faktorů. Autoři publikace se domnívají, že současný stav, tzn. bez jakéhokoliv stanoviska k úhradě PrEP a možnost předpisu/nákupu alternativními cestami, není přístup racionální a v dlouhodobém horizontu může mít velmi nepříznivé konsekvence. Možnost volby PrEP (ať hrazené nebo nehrazené) by měla mít jasně daná pravidla, kterými by se přispělo k maximální efektivitě této intervenční formy prevence.

Tabulka 5
Náklady veřejného zdravotního pojištění při zavedení PrEP u rizikové populace MSM

Počet uživatelů	Úhrada 50 %*	Úhrada 100 %*
2 025	9 406 586	18 813 171
4 050	18 813 171	37 626 343
6 075	28 219 757	56 439 514

*Adherence 70 %

Závěr

Analýza nákladové efektivity na základě de-novo vytvořeného ekonomického modelu pro PrEP prokázala, že preventivní intervence u vysoce rizikové populace MSM je v českých podmínkách náklady šetřící (účinnější a méně nákladná). Rozhodnutí o případné úhradě však závisí i na dalších faktorech, např. dopadu do rozpočtu a rozhodnutí tvůrců zdravotní politiky o přístupu k preventivním intervencím obecně.

Literatura

1. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. WHO; 2015 [cited 2019 Jun 20]. Available from: https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/.
2. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016; 30(12):1973–1983.
3. Dlouhý P. Pracovní postup pro poskytování preexpoziční profylaxe (PrEP) infekce lidským virem imunodeficience (HIV). Dokument pracovní skupiny lékařů HIV center České republiky. 2018 [cited 2019 May 2]. Available from: https://www.infekce.cz/PPPrEP18.htm.
4. Grant RM, Lama RJ, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587–2599.
5. Grover G, Gadpayle AK, Swain PK. A multistate Markov model based on CD4 cell count for HIV/AIDS patients on antiretroviral therapy (ART). *Int J Stats Med Res*. 2013;2(2). Available from: https://www.lifescienceglobal.com/pms/index.php/ijsmr/article/view/1077.
6. Úmrtnostní tabulky. Český statistický úřad; 2019 [updated 2018 Dec 20; cited 2019 Apr 5]. Available from: https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni_tabulky.
7. Internetový odkaz: http://www.szu.cz/tema/prevence/zprava-o-vyskytu-a-sireni-hiv-aids-za-rok-2018
8. Edathodu J, Ali B, Alrajhi AA. CD4 validation for the World Health Organization classification and clinical staging of HIV/AIDS in a developing country. *Int J Infect Dis*. 2009;13(2):243–246.
9. Coxford S, Kitching A, Desai S, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. *Lancet Public Health*. 2017;2:e35–46. doi: 10.1016/S2468–2667(16)30020–2.

10. Kauf TL, Roskell N, Shearer A, et al. A Predictive Model of health state utilities for HIV patients in the modern era of highly active antiretroviral therapy. *Value Health.* 2008;11(7):1144–1153.
11. Ara A, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* 2010;13(5): 509–518.
12. Skoupá J, Snopková S, Dvořák P, et al. Health care costs of HIV in the Czech Republic. A single center analysis. ISPOR 16th Annual European Congress, 2–5 November 2013 Dublin, Ireland. *Value Health.* 2013;16:A349.
13. Coleman R, Prins M. Options for affordable pre-esposure prophylaxis (PrEP) in national HIV prevention programmes in Europe. *Euro Surveill.* 2017;22(42):17-00698. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.42.17-00698.
14. Ong KJ, Desai S, Field N, et al. Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis among men-who-have-sex-with-men in England in 2016. *Euro Surveill.* 2017;22(42):17-00192. doi: 10.2807/1560-7917.ES. 2017.22.42.17-00192.
15. O'Donnell K, Fitzgerald M, Barrett P, Quinlan M, Igoe D. MISI 2015: Findings from the men who have sex with men internet survey. Health Service Executive 2016. Dublin. Available from: https://www.drugsandalcohol.ie/25656/1/MISI15.pdf
16. Lochlainn NL, O'Donnell K, Hurley C, Lyons F, Igoe D. Using data from a behavioural survey of men who have sex with men (MSM) to estimate the number likely to present for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Ireland, 2017. *Euro Surveill.* 2017;22(48):17-00768. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.48.17-00768
17. PrEPWatch. An initiative AVAC. Available from: https://www.prepwatch.org/in-practice/country-updates/
18. McCormak S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10013):53–60.
19. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(5):496–505.
20. Torres RA, Lewis W. Aging and HIV/AIDS: pathogenetic role of therapeutic side effects. *Lab Invest.* 2014;94(2):120–128.
21. Smith RL, de Boer R, Brul S, Budovskaya Y, van der Spek H. Premature and accelerated aging: HIV and HAART? *Front Genet.* 2013; 3:328. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3556597/.
22. Brown AE, Mohammed H, Ogaz D, et al. Fall in new HIV diagnoses among men who have sex with men (MSM) at selected London sexual health clinics since early 2015: testing or treatment or pre-exposure prophylaxis (PrEP). *Euro Surveill.* 2017;22(25):pii=30553. Available from: http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.25.30553