

## СРАВНИТЕЛНО ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА TICAGRELOR ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ В БЪЛГАРИЯ

Е. Григоров<sup>1</sup>, И. Гетов<sup>1</sup>, Х. Лебанова<sup>1</sup> и Е. Насева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Фармацевтичен факултет, МУ – София

<sup>2</sup>Факултет по обществено здраве, МУ – София

## COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC STUDY OF TICAGRELOR FOR THE TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN BULGARIA

E. Grigorov<sup>1</sup>, I. Getov<sup>1</sup>, H. Lebanova<sup>1</sup> and E. Naseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University – Sofia

<sup>2</sup>Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

<p><b>Резюме:</b></p> <p><b>Ключови думи:</b></p> <p><b>Благодарности:</b></p> <p><b>Адрес за кореспонденция:</b></p>	<p>Целта на изследването е да бъде направен сравнителен фармакоикономически анализ по модифициран метод „разход/ефективност“ на две различни фармакотерапевтични стратегии за профилактика на атеротромботични инциденти при лечение на острия коронарен синдром (ОКС) за всички групи пациенти (МИ със и без ST-елевация, както и нестабилна ангина), лекувани инвазивно или неинвазивно. При фармакоикономическия анализ на антитромботичната профилактика на ОКС за всички групи сравнявахме терапия с Ticagrelor по отношение на най-често използваната в момента алтернативна стратегия на лечение – клопидогрел. Наборът болни следва извадката болни, включени в клиничното проучване PLATO. Изследването е изготвено от гледна точка на платеща (здравноосигурителен фонд). В изследването използвахме като резултат за ефективността изчислените сумарни стойности на разходите за различните лекарствени подходи за антитромботична профилактика на ОКС за срок от 12 месеца. С оглед възникването на голямата част от разходите в кратък интервал от време, в изследването не сме използвали дисконтиране.</p> <p>остър коронарен синдром, разход/ефективност, антитромботична терапия</p> <p>Настоящото проучване е финансирано от компанията АстраЗенека.</p> <p><i>Гл. ас. маг. фарм. Евгени Григоров, Фармацевтичен факултет, Медицински университет, ул. „Дунав“ № 2, 1000 София, e-mail: evgeni.grigorov@pharmfac.net</i></p>
<p><b>Summary:</b></p> <p><b>Key words:</b></p> <p><b>Acknowledgments:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>The aim of this study was to perform, by applying a modified "cost-effectiveness" method, a comparative pharmacoeconomic analysis of two different pharmacotherapeutic strategies for preventing atherothrombotic incidents during treatment of acute coronary syndrome (ACS) in all patient groups (MI with and without ST elevation, and unstable angina pectoris) undergoing invasive or noninvasive procedures. In this pharmacoeconomic analysis of antithrombotic prophylaxis in all ACS patient groups, we compared ticagrelor with clopidogrel, the latter being the most commonly used alternative therapeutic option at present. The set of patients followed the sample of patients included in the PLATO study. The comparative analysis was prepared from the perspective of the payer (the Health Insurance Fund). In the study, we assumed the estimated cumulative cost of each pharmacotherapeutical approach for antithrombotic prophylaxis of ACS for a 12-month period, as a final result of efficiency. With regard to cost increases within a short period of time, we did not use discounting in the study.</p> <p>acute coronary syndrome, cost-effectiveness, antithrombotic therapy</p> <p>This study was funded by AstraZeneca company.</p> <p><i>Evgeni Grigorov, Faculty of Pharmacy, Medical University, 2, Dunav Str., Bg – 1000 Sofia, e-mail: evgeni.grigorov@pharmfac.net</i></p>

## ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са причина номер едно за смъртните случаи сред населението на Европа [7]. Те съставляват половината от всички смъртни случаи в Европа, причинявайки смърт на повече от 4.35 милиона в 52-те държави – членки на европейския регион на СЗО, и повече от 1.9 милиона в държавите от Европейския съюз [8]. ССЗ са освен това основен фактор за инвалидизиране на населението и за намаляване на качеството на живот [9, 10]. Само за държавите – членки на ЕС, годишните разходи за ССЗ струват на икономиката над 192 милиарда евро. От тях 57% са разходи за здравни грижи, в т.ч. лекарствено лечение, 21% разходи за нетрудоспособност и 22% непреки и труднооценими разходи за хора със ССЗ [6]. Ишемичната болест на сърцето (ИБС) е водеща причина за смъртност по света. Тя води до почти 2 милиона смъртни случаи в Европа всяка година, което представлява около една пета от всички смъртни случаи [1]. У нас през 2007 и 2008 г. най-голям дял в смъртността по причини имат болестите на органите на кръвообращението – 64.7%, като от тях ИБС е на второ място с относителен дял от 13.1% след мозъчно-съдовите болести с 20.3%. За посочения период в България само от остър инфаркт на миокарда са починали 6404 от 100 000 души, което представлява 5.8% относителен дял от общата смъртност [2].

Острият коронарен синдром (ОМИ) със или без елевация на ST-сегмента и нестабилна ангина пекторис) е клинична проява на остра ИБС и тази група пациенти са изложени на висок риск от смъртност и повторни събития [11]. Инцидентите, резултат от ОКС, са с висока честота. Според последните оценки се съобщава за 200-250 на 100 000 човекогодини честота за популациите в Европа [3, 4] и Северна Америка [5]. Независимо че пациентите с ОМИ със ST-елевация са с по-висока пред- и вътреболнична смъртност, за 5-годишен период процентът на смъртност при различните изяви на ОКС има сходни пропорции: STEMI 269/1403 (19%), Non STEMI 262/1107 (22%), нестабилна ангина 148/850 (17%), като по-голямата част от смъртните случаи са след изписване от болницата. Повече от един на всеки 10 пациенти с ОКС претърпява повторен ишемичен инцидент в рамките на първата година от проследяването. Напоследък голямо внимание се обръща и на честотата на кървене в хода на лечението на ОКС – фактор с голямо прогностично значение.

Подходът при лечението на болните с ОКС претърпява значително изменение през послед-

ните 30 години. До 80-те и 90-те години на миналия век, успоредно с антиангинозната терапия с бета-блокери, нитрати, блокери на бавните калциеви канали, се утвърждава и ролята на антиагрегантната терапия в лечението на нестабилната ангина пекторис. Ацетилсалициловата киселина измества дълго предпочитания дипиридамол. В терапевтичната схема при лечението на ОКС постепенно започват да навлизат и нискомолекулните хепарини. По-късно се включват директните тромбинови инхибитори и оралните антикоагуланти. Понастоящем, съгласно консенсусните препоръки за лечение на ОКС, съвременната фармакологична терапия е комбинирана двойна антитромбоцитна терапия с ниски дози ацетилсалицилова киселина и АДФ-рецепторен антагонист – клопидогрел, празугрел и Ticagrelor. Доказателства за предимствата на Ticagrelor за антитромбоцитната терапия се предлагат от авторите на проуването PLATO (The Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) – многоцентрово, двойнослепо, рандомизирано проучване [12]. В него Wallentine и колектив тестват хипотезата, че Ticagrelor (*натоварваща доза 180 mg, последвана от прием на 90 mg два пъти дневно*) ще намали риска от сърдечно-съдови инциденти спрямо клопидогрел (*натоварваща доза 300 до 600 mg, последвана от прием на 75 mg един път дневно*) при целия спектър пациенти (18 624) с ОКС, както и че резултатът може да бъде постигнат без увеличаване в нивото на общото значително кървене и при приемлив профил на безопасност.

**Целта** на настоящото проучване е да се извърши сравнителна фармакоикономическа оценка за Ticagrelor спрямо клопидогрел по модифициран метод „разход/ефективност“, като се покаже потенциалното въздействие върху публичните разходи от приложението на двете лекарства.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За определяне на стойността на лечението с клопидогрел (INN) сме използвали данни от IMS по пазарни дялове на различни лекарствени продукти и ТМ в процент за 2010 г. за България. Този подход единствено дава възможност за изчисляване на средно претеглена цена на профилактиката с клопидогрел, което да послужи при сравняване на директните разходи. Изчислихме средната претеглена цена на трите лекарствени продукта с най-висок пазарен дял (Plavix, Trombex и Clopidogrel Actavis) поради факта, че останалите нямат съществена тежест в разпределението на продажбите, не се предлагат редовно или изобщо не се маркетират в

страната. Средната претеглена цена е изчислена на 79,35 лв. за една опаковка.

За целите на оценката и остойносттаване на разходите сме работили с крайна цена на дребно на лекарствата по Позитивен лекарствен списък, валиден към март 2010 г.

За изчисленията сме използвали като мерна единица „на 1000 души от пациентите“, тъй като тя е общоприета в медицинската и статистическата наука и много лесно се преобразува в необходимата кратност.

Приложеният фармакоикономически метод е разход/ефективност.

### РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Медицинските ресурси, необходими за лечението на 1000 пациенти, чрез екстраполация на данни според резултатите от PLATO, поради липса на публична и релевантна база данни в България са представени в табл. 1.

Таблица 1. Необходими ресурси за лечение на 1000 пациенти

Необходими ресурси	Лечение с		Разлика
	Clopidogrel (N = 9291)	Ticagrelor (N = 9333)	
Леглодни	12 430	12 210	220
<b>Тест с натоварване (велотест)</b>	<b>250</b>	<b>260</b>	<b>-10</b>
Ехокардиография	820	810	10
Коронарна ангиография	1000	990	10
<b>Други изследвания</b>	<b>200</b>	<b>210</b>	<b>-10</b>
Перкутанна коронарна интервенция	780	760	20
Метален стент	690	670	20
Медикамент-отделящ стент	370	340	30
Байпас на коронарната артерия чрез графт	100	100	0
Други интервенции	40	40	0
Кръвни банки	540	540	0

Показаните разлики в редовете „тест с натоварване“ и „други изследвания“ дават предимство на оценявания лекарствен продукт, понеже това би намалило преките медицински разходи, свързани с приложението му за терапия на нозологичната единица. Необходимите данни за изчисляване на стойността на лечението с двете лекарства са взети от официалния ценоразпис на Националната кардиологична болница – София, докато цената на един леглоден е осреднената цена на клиничните пътеки № 38, 45, 206 и 210 на Националната здравноосигурителна каса, стойността на медикамент-отделящ стент ни беше предоставена от здравноосигурителен фонд „Доверие“. Калкулацията е представена в табл. 2

и тя показва че примерната стойност на лечението на един пациент с ОКС струва 10 100 лв. без клапно протезиране и 13 700 лв. при извършване на клапно протезиране.

Таблица 2. Необходими разходи в стойност (лв.) за лечение на един пациент с ОКС в България за сметка на публичен здравноосигурителен фонд

Необходими ресурси	Цена (лв.)
Хоспитализация – цена за леглоден	1675
Тест с натоварване (велотест)	18,80
Ехокардиография	21,30
Коронарна ангиография	792
Перкутанна коронарна интервенция без стент	2814
Перкутанна коронарна интервенция със стент (без стойността на стента)	2814
Метален стент	1200
Медикамент-отделящ стент	5000
Байпас на коронарната артерия чрез графт	3223
Без клапно протезиране	10 100
С клапно протезиране	10 100 + 3600

Използваните източници и представените данни позволяват адаптиране на стойностите към специфичните условия, контингенти и клинична практика на различните лечебни заведения в страната. Представената матрица има и информативен характер по отношение на тежестта на елементите в общата калкулация на разходите.

Въз основа на представените данни и изчисления ние изчислихме средната обща стойност на разходите по елементи за лечение на 1000 пациенти с ОКС за всички групи пациенти (МИ със и без ST-елевация, както и нестабилна ангина), лекувани инвазивно или неинвазивно (табл. 3).

Таблица 3. Средни здравни разходи на 1000 пациенти в България (лв.)

Разходи за:	Лечение със:		
	Clopidogrel	Ticagrelor	Разлика
Болничен престой (леглодни)	20 820 250	20 451 750	368 500
Изследвания	814 166	806 221	7 945
Интервенции	5 195 220	4 964 940	230 280
<b>Общо разходи</b>	<b>26 829 636</b>	<b>26 222 911</b>	<b>606 725</b>

Представените данни на табл. 3 категорично показват намаление на разходите на трите основни елемента в лечението на ОКС с Ticagrelor. Най-голямо намаление се отчита при разходите за болничен престой, като това се дължи най-вече на намаления брой рехоспитализации. Общото намаление на разходите е в полза на Ticagrelor и то е в рамките на около 3% за 1000

лекувани пациенти в страната. Допълнителни ползи за обществото от лечението на всеки 1000 пациенти за 12 месеца по данни на проучването PLATO се изразяват и във:

- 11 СС смъртни случая по-малко
- Общо 14 смъртни случая по-малко
- 11 миокардни инфаркта по-малко
- 6 стент тромбози по-малко.

За да бъде коректно изчисляването на тези спестявания, би следвало да се вземат предвид статистически валидни данни за продължителност на живота, средна брутна месечна сума за издръжка на живота, според спецификата на пациентите/заплащащата институция при извършване на фармакоикономическа оценка на локално ниво.

### Изводи

Представеният модел на сравнителна фармакоикономическа оценка на лекарството Ticagrelor спрямо клопидогрел показва, че

- Стойността за терапия с Ticagrelor е по-висока от стойността на конвенционалната терапия, използвана в практиката до момента, но се доказва намаляване на общите разходи за лечение на заболяването, основно чрез спестяване на престоя в болница и извършваните интервенции.

- Лекарственият продукт Ticagrelor може да реализира бюджетни икономии и публични здравни разходи в размер на около 3% на годишна база, както и да доведе до спестяване на фаталните инциденти с 14 на всеки 1000 лекувани пациенти.

- Стойността на допълнителните здравни, икономически и социални ползи при въвеждането на лекарствения продукт в практиката надвишава тази на разходите за терапия.

### Библиография

1. Allender, S. et al. European Cardiovascular disease statistics. 2008 Edition. British Heart Foundation Health Promotion research Group, Oxford, 2008.
2. Национален статистически институт. Статистически годишник 2009. С., НСИ, 2010.
3. Nielsen, K. M. et al. Estimating the incidence of the acute coronary syndrome: data from a Danish cohort of 138 290 persons. – Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil., 14, 2007, № 5, 608-614.
4. Pitsavos, C. et al. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). – BMC Public Health, 5, 2005, 23-28.
5. Tunstall-Pedoe, H. et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. – Lancet, 353, 1999, 1547-1557.
6. Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council Meeting – Luxembourg – 1 and 2 June 2006.
7. George, C. et S. Logstrup, European Cardiovascular Disease Statistics. London: British Heart Foundation and European Heart Network, 2005.
8. Leal, J. et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. – Eur. Heart J., 27, 2006, 1610-1619.
9. Mayou, R. et B. Bryant. Quality of life in cardiovascular disease. – Br. Heart J., 69, 1993, 460-466.
10. Yazdanyar, A. et A. B. Newman. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. – Clin. Geriatr. Med., 25, 2009, № 4, 563-577.
11. Alpert, J. S. et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. – J. Am. Coll. Cardiol., 36, 2000, № 3, 959-69.
12. Wallentin, L. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: the PLATO study. – New Engl. J. Med., 361, 2009, 1045-1057.

Постъпила за печат на 12 април 2012 г.