

Farmakoekonomická analýza pro LP

KENGREXAL

Účinná látka: Kangrelor**mechanismus účinku:** reverzibilní antagonist P2Y₁₂ destičkového receptoru**Výrobce:** Chiesi Farmaceutici S.p.A.

indikace dle SPC: Kengrexal, souběžně podávaný s kyselinou acetylsalicylovou (ASA), je indikován ke snížení výskytu kardiovaskulárních trombotických příhod u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří podstupují perkutánní koronární intervenci (PCI) a kteří nebyli léčeni perorálně podávaným inhibítor P2Y₁₂ před provedením PCI a u kterých není léčba perorálně podávaným inhibítor P2Y₁₂ možná nebo vhodná.

Stav LP v ČR: Registrován. Přípravek je poskytován při ústavní péči (hospitalizace) a je plně hrazen ze zdravotního pojištění.

Úhradové omezení: -**Relevantní komparátory^{2,3}:**

1. klopidogrel
2. prasugrel
3. tikagrelor

Specifikace analýzy:

- Nebyla provedena prospektivní studie, která by srovnávala účinnost/ bezpečnost kangreloru proti prasugrelu nebo proti ticagreloru. K dispozici je pouze souhrnná analýza⁴ tří RCT (kangrelor vs. klopidogrel/placebo) a síťová metaanalýza⁵ (NMA), která porovnává účinnost bezpečnost kangreloru, prasugrelu a tikagreloru proti klopidogrelu.
- Byla provedena **Cost-minimization** analýza. Pro úplnost je byl propočten Cost-effectiveness ratio v parametru MACE.
- Analýza byla realizována z perspektivy nemocnice.
- Do této analýzy byly započítány pouze náklady na cenu léčiv, nebyly zahrnuty náklady na úpravu do finální lékové formy, náklady spojené aplikací a náklady spojené s prevencí a terapií nežádoucích účinků.
- Pokud bylo možno zvolit mezi více baleními téhož LP s rozdílným množstvím jednotek, bylo vždy zvoleno balení nákladově efektivnější.

název přípravku	Odds ratio pro parametr celkového úmrtí (proti klopidogreiu)	Odds ratio pro parametr kardiovaskulárního úmrtí (proti klopidogreiu)	Odds ratio pro parametr jistá nebo pravděpodobná tromboza stentu (proti klopidogreiu)	Odds ratio pro parametr infarkt myokardu (proti klopidogreiu)	Odds ratio pro parametr závažná kardialní nežádoucí událost - MACE (proti klopidogreiu)	Odds ratio pro parametr CMP (proti klopidogreiu)	Odds ratio pro parametr závažného krvácení (proti klopidogreiu)	Odds ratio pro parametr drobného krvácení (proti klopidogreiu)	Cena za balení vč. DPH k 17.12.2020	Cena bezpoplatečného dávky vč. DPH k 17.12.2020 pro modelového pacienta (m = 80 kg, BSA = 1,96 m ²)	podíl CENY intervence k ceně nejlevnějšího	"CER" poměru ceny k poměru účinnosti v parametru "Závažná kardialní nežádoucí událost (MACE)"
ZYLIT 75MG TBL FLM 28	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	58,67 Kč	8,38 Kč	1,0	1,0
KENGREXAL 50MG INJ/INF PLV CSL 10	0,9 (0,45-1,83)	1,01 (0,23-4,39)	0,66 (0,37-1,19)	0,94 (0,69-1,25)	0,91 (0,69-1,18)	1,09 (0,27-4,39)	1,52 (0,79-2,98)	1,31 (0,81-2,13)	80 000,00 Kč	16 000,00 Kč	1909,0	1240,8
EFIENT 10MG TBL FLM 28	1 (0,48-2,83)	0,82 (0,30-2,14)	0,5 (0,27-1,12)	0,76 (0,55-1,16)	0,8 (0,65-1,11)	1,19 (0,57-4,30)	1,59 (0,98-7,06)	1,08 (0,37-3,29)	1 158,77 Kč	231,75 Kč	27,7	15,8
BRILLIQUE 90MG POR TBL DIS 56X1 II	0,94 (0,54-3,34)	0,91 (0,36-2,81)	0,68 (0,21-1,42)	0,75 (0,44-1,05)	0,84 (0,58-1,23)	1,13 (0,32-5,23)	1,12 (0,48-2,55)	1,59 (1,1-5,03)	1 625,00 Kč	58,04 Kč	6,9	5,8

Výše uvedenou hodnoty nejsou ovšem statisticky významné!

Výsledky a komentář:

Jako porovnávané hodnoty účinnosti/bezpečnosti byly ve výchozí síťové metaanalýze zvoleny hodnoty odds ratio pro parametry: Death, Cardiovascular death, Myocardial infarction (MI), Major adverse cardiovascular events (MACE), Definite or probable stent thrombosis, Stroke, Major bleeding a Minor bleeding. Byl zde porovnáván účinek kangreloru, prasugrelu a ticagrelu proti klopidoogrelu. V parametru celkového úmrtí, kardiovaskulárního úmrtí a CMP jsou všechny intervence srovnatelné. V parametru MI a MACE mají srovnávané intervence o něco pozitivnější výsledky, ovšem bez statistické významnosti. V parametru drobné krvácení a závažné krvácení jsou výsledky srovnávaných intervencí o něco horší než klopidoogrel. Ovšem bez statistické významnosti (kromě zvýšení pravděpodobnosti minor bleeding u tikagrelu). Podrobný graf porovnání účinnosti viz příloha.

V rámci souhrnné analýzy, která porovnávala účinnost/bezpečnost kangreloru vůči klopidoogrelu/placebu, byly výsledky porovnatelných parametrů lepší ve prospěch kangreloru než v NMA a většina z nich byla statisticky významných. Podrobná tabulka s výsledky viz příloha.

	Death	Stent stombosis	MI
OR x Kangrelor vs clopidogrel NMA ⁵	0,9 (0,45-1,83)	0,66 (0,37-1,19)	0,94 (0,69-1,25)
OR x Kangrelor vs clopidogrel PA po 30 dnech ⁴	0,73 (0,47–1,15)	0,59 (0,43–0,80)	0.85 (0,74–0,97)

Vzhledem k nízkému rozdílu parametrů účinnosti (kangrelor není více jak dvakrát účinný oproti klopidoogrelu) a statistické nevýznamnosti NMA, lze intervence považovat za porovnatelné. Náklady na intervence v porovnání s komparátorem jsou více jak třikrát vyšší, tzn. poměr efektů nezmění preference dle poměrů cen. Z toho důvodu bylo přistoupeno k cost-minimization analýze. Porovnávány byly náklady pro dosažení nasycovací dávky před/během PCI. Přípravky jsou seřazeny sestupně dle ceny:

1.	KENGREXAL 50MG INJ/INF PLV CSL 10	16 501,33 Kč
2.	EFIENT 10MG TBL FLM 28	231,75 Kč
3.	BRILIQUE 90MG POR TBL DIS 56X1 II	58,04 Kč
4.	ZYLLT 75MG TBL FLM 28	8,38 Kč

Na druhé straně, u ticagrelu, prasugrelu a kangreloru je vyšší tendence ke krvácivým komplikacím^{4,5}.

Pro úplnost byla provedena „cost-effectivness“ analýza parametru MACE proti klopido­gre­lu. Tento poměr odpovídá na otázku, **kolikrát je sledovaná intervence dražší než účinnější oproti klopido­gre­lu.**

název přípravku	Nákladová efektivita
ZYLLT 75MG TBL FLM 28	komparátor
KENGREXAL 50MG INJ/INF PLV CSL 10	1280x
EFIENT 10MG TBL FLM 28	15,8x
BRILIQUE 90MG POR TBL DIS 56X1 II	5,8x

Závěr:

Účinnost prasugrelu a tikagrelu proti klopido­gre­lu je srovnatelná, je zde tendence k statisticky nevýznamné vyšší účinnosti. Kangrelor je účinnější než klopido­gre­l. Prasugrel, tikagrelor a kangrelor mají tendenci ke způsobení krvácivých komplikací oproti klopido­gre­lu. Z hlediska nákladové efektivity, Kengrexal je **1280x dražší než účinnější**, Efient je 16x dražší než účinnější a Brilique 6x dražší než účinnější proti Zylltu. **Je třeba přihlídnout k faktu, že Kengrexal jako jediné antiagregans ze skupiny inhibitorů P2Y12 lze podat parenterálně**, proto srovnání s výše uvedenými není úplně relevantní.

Příloha:

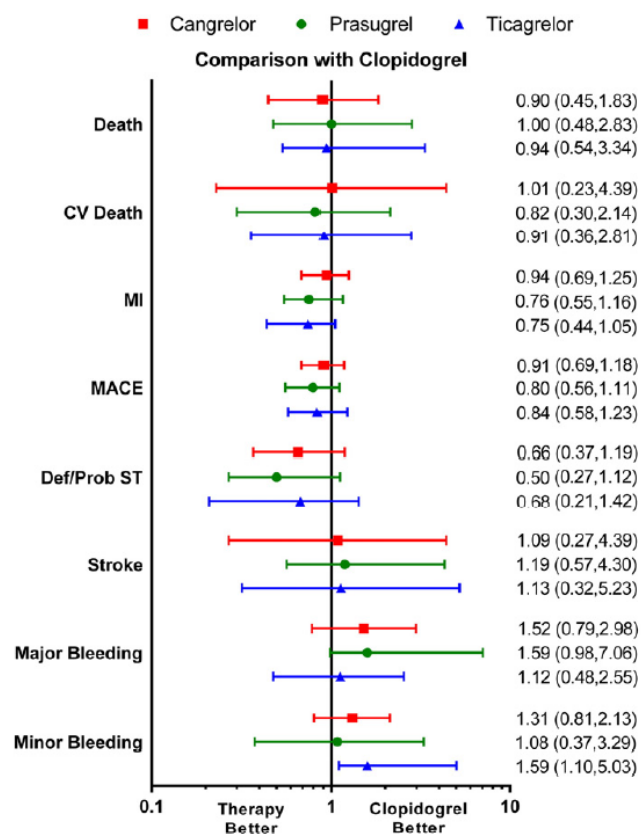


Fig. 2. Comparison of cangrelor, prasugrel, and ticagrelor to clopidogrel in overall cohort. Results are presented as odds ratios (credible intervals). CV death: cardiovascular death, MI: myocardial infarction, MACE: major adverse cardiac event, Def/Prob ST: Definite or probable stent thrombosis.

Výsledky síťové metaanalýzy⁵

	n/N (%) of patients		Cangrelor vs clopidogrel	
	Cangrelor (n=12 475)	Clopidogrel (n=12 435)	OR (95% CI)	p*
48 h (primary)				
Death/MI/IDR/ST	473/12 459 (3.8%)	579/12 422 (4.7%)	0.81 (0.71–0.91)	0.0007
ST	62/12 459 (0.5%)	105/12 422 (0.8%)	0.59 (0.43–0.80)	0.0008
Death/MI/IDR	446/12 459 (3.6%)	543/12 422 (4.4%)	0.81 (0.71–0.92)	0.0014
Death/Q-wave MI/IDR	102/12 459 (0.8%)	150/12 422 (1.2%)	0.68 (0.52–0.87)	0.0022
Death	33/12 459 (0.3%)	45/12 422 (0.4%)	0.73 (0.47–1.15)	0.1694
MI	387/12 459 (3.1%)	453/12 422 (3.6%)	0.85 (0.74–0.97)	0.0182
IDR	66/12 459 (0.5%)	92/12 422 (0.7%)	0.71 (0.52–0.98)	0.0363
Q-wave MI	19/12 459 (0.2%)	36/12 422 (0.3%)	0.53 (0.30–0.92)	0.0211
Death/MI/ST	450/12 459 (3.6%)	550/12 422 (4.4%)	0.81 (0.71–0.92)	0.0011
Death/Q-wave MI/ST	103/12 459 (0.8%)	162/12 422 (1.3%)	0.63 (0.49–0.81)	0.0002
Death/MI	414/12 459 (3.3%)	495/12 422 (4.0%)	0.83 (0.73–0.95)	0.0054
Death/IDR	92/12 459 (0.7%)	130/12 422 (1.0%)	0.70 (0.54–0.92)	0.0098
Death/ST	89/12 459 (0.7%)	140/12 422 (1.1%)	0.63 (0.48–0.82)	0.0007
30 days				
Death/MI/IDR/ST	657/12 407 (5.3%)	748/12 357 (6.1%)	0.87 (0.78–0.97)	0.0099
ST	113/12 407 (0.9%)	162/12 357 (1.3%)	0.69 (0.54–0.88)	0.0027
Death/MI/IDR	631/12 407 (5.1%)	710/12 357 (5.7%)	0.88 (0.79–0.98)	0.0218
Death/Q-wave MI/IDR	287/12 407 (2.3%)	323/12 357 (2.6%)	0.88 (0.75–1.04)	0.1269
Death	137/12 407 (1.1%)	141/12 357 (1.1%)	0.97 (0.76–1.23)	0.7832
MI	418/12 407 (3.4%)	487/12 357 (3.9%)	0.85 (0.74–0.97)	0.0165
IDR	153/12 407 (1.2%)	178/12 357 (1.4%)	0.85 (0.69–1.06)	0.1555
Q-wave MI	31/12 407 (0.2%)	51/12 357 (0.4%)	0.60 (0.39–0.95)	0.0257
Death/MI/ST	586/12 407 (4.7%)	681/12 357 (5.5%)	0.85 (0.76–0.95)	0.0049
Death/Q-wave MI/ST	238/12 407 (1.9%)	293/12 357 (2.4%)	0.81 (0.68–0.96)	0.0139
Death/MI	538/12 407 (4.3%)	609/12 357 (4.9%)	0.87 (0.78–0.98)	0.0266
Death/IDR	277/12 407 (2.2%)	301/12 357 (2.4%)	0.91 (0.78–1.08)	0.2895
Death/ST	224/12 407 (1.8%)	268/12 357 (2.2%)	0.83 (0.69–0.99)	0.0405
Data are n/N (%) unless stated otherwise. A patient who did not complete the scheduled follow-up and had no event was not counted in the denominator. IDR=ischæmia-driven revascularisation. MI=myocardial infarction. OR=odds ratio. ST=stent thrombosis. *p values for OR based on the χ^2 test.				
Table 3: Clinical efficacy outcomes at 48 h and at 30 days				

Výsledky souhrnné analýzy⁴

Zdroje:

1. www.sukl.cz
2. <https://www.escardio.org/> guidliness
3. www.uptodate.com
4. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382(9909):1981–1992. doi:10.1016/S0140-6736(13)61615-3
5. Westman PC, Lipinski MJ, Torguson R, Waksman R. A comparison of cangrelor, prasugrel, ticagrelor, and clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2017;18(2):79–85. doi:10.1016/j.carrev.2016.10.005