

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

### Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας της ατορβαστατίνης σε σχέση με τη σιμβαστατίνη στην Ελλάδα

**ΣΚΟΠΟΣ** Ο καθορισμός της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της ατορβαστατίνης σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη τιμολογημένη ως αντίγραφο, για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων του NCEP ATP III για την LDL-χοληστερόλη στην Ελλάδα. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Για τη σύγκριση της ατορβαστατίνης με τη σιμβαστατίνη χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο τιτλοποίησης για την επίτευξη θεραπευτικού στόχου, ώστε να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα ως προς την επίτευξη των στόχων, το ετήσιο κόστος των φαρμάκων και της τιτλοποίησης και, τέλος, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας με βάση το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν τους θεραπευτικούς στόχους σύμφωνα με το NCEP ATP III. Το μοντέλο υπολογίζει αυτές τις παραμέτρους για 1000 ασθενείς ανά στατίνη, χρησιμοποιώντας δεδομένα για την κλινική αποτελεσματικότητα ανά δόση ατορβαστατίνης 10–40 mg και σιμβαστατίνης 20–40 mg, καθώς και τα δεδομένα από τη μελέτη NHANES-3 για τον υπολογισμό του ποσοστού των ασθενών που βρίσκονται σε καθένα από τα 3 επίπεδα στεφανιαίου κινδύνου σύμφωνα με το NCEP ATP III. Για τον υπολογισμό του κόστους λαμβάνεται υπόψη το κόστος των φαρμάκων, των εργαστηριακών εξετάσεων και των ιατρικών επισκέψεων. Για να υπάρξει μια ευρύτερη αντίληψη της διακύμανσης του κόστους στην Ελλάδα έγινε χωριστή εκτίμηση για τις δημόσιες και τις ιδιωτικές υπηρεσίες υγείας. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία και έφθασαν τα επίπεδα-στόχους του NCEP ATP III για την LDL ήταν 89,7% για την ατορβαστατίνη και 70% για τη σιμβαστατίνη. Το συνολικό κόστος ανά ασθενή που πέτυχε το στόχο ήταν στο δημόσιο τομέα • 689 για την ατορβαστατίνη και • 808 για τη σιμβαστατίνη, ενώ στον ιδιωτικό τομέα • 1.726 και • 2.161, αντίστοιχα. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Τα αποτελέσματα από τη σύγκριση της ατορβαστατίνης 10–40 mg σε σχέση με τη σιμβαστατίνη 20–40 mg καταδεικνύουν ότι υπό τις συνθήκες της συγκεκριμένης ανάλυσης η ατορβαστατίνη παρουσιάζει υψηλότερη κλινική αποτελεσματικότητα και, παράλληλα, αποτελεί ισχυρότερη επιλογή από πλευράς κόστους-αποτελεσματικότητας σε σχέση με τη σιμβαστατίνη για την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων του NCEP ATP III.

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί έναν από τους βασικότερους παράγοντες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις δυτικές χώρες, όπως για παράδειγμα στη Βρετανία, όπου ευθυνόταν για περίπου 114.000 θανάτους το 2003.<sup>1</sup> Η στεφανιαία νόσος αποτελεί στην Ελλάδα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (1998), τη δεύτερη αιτία θανάτου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Παράλληλα, εκτιμάται ότι μεγάλο ποσοστό του ενήλικου πληθυσμού θα παρουσιάσει την επόμενη δεκαετία, στη χώρα μας, υψηλό επίπεδο κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.<sup>2</sup>

Η στεφανιαία νόσος επιφέρει επίσης πολλές οικονομικές επιπτώσεις. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η στεφανιαία νόσος κόστισε το 2003 στο βρετανικό σύστημα υγείας £ 3.500 εκατομμύρια (περίπου • 5.158 εκατομμύρια).<sup>2</sup> Ειδικότερα, η νοσοκομειακή περίθαλψη αποτέλεσε το 79% του εν λόγω κόστους και η φαρμακευτική φροντίδα το 16%. Επιπρόσθετα, το έμμεσο κόστος της στεφανιαίας νόσου που σχετίζεται με την απώλεια της παραγωγικότητας, τη μη οργανωμένη φροντίδα των ασθενών και άλλα σχετιζόμενα με τους ασθενείς έξοδα, παρουσιάστηκε πολύ υψηλότερο, φθάνοντας τα • 11.643

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2007, 24(5):463–470  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2007, 24(5):463–470

Ι. Υφαντόπουλος,  
Β. Παπαγιαννοπούλου

Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Cost-effectiveness analysis  
of atorvastatin compared to  
simvastatin treatment in Greece

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αποτελεσματικότητα  
Κόστος  
Στατίνες  
Στεφανιαία νόσος  
Χοληστερόλη

Υποβλήθηκε 13.5.2005  
Εγκρίθηκε 4.1.2006

εκατομμύρια. Κατά συνέπεια, η ανάπτυξη στρατηγικών με στόχο τη μείωση της στεφανιαίας νόσου θεωρείται υψίστης σημασίας, τόσο για λόγους δημόσιας υγείας όσο και για οικονομικούς λόγους.

Τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, και συγκεκριμένα της LDL-χοληστερόλης (LDL-C), αποτελούν μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.<sup>3,4</sup> Στην Ελλάδα, υπολογίζεται ότι από τον ενήλικο πληθυσμό 1,6 εκατομμύρια άνδρες και 1,4 εκατομμύρια γυναίκες παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης,<sup>5</sup> ενώ στη Βρετανία το 45% των θανάτων από στεφανιαία νόσο στους άνδρες και το 47% στις γυναίκες μπορούν να αποδοθούν σε αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα (>5,2 mmol/L).<sup>6</sup>

Για τη μείωση της LDL-C και κατ'επέκταση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο χρησιμοποιούνται ευρέως οι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, δηλαδή οι λεγόμενες στατίνες.<sup>7</sup> Το κλινικό όφελος των στατινών στην πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες<sup>8</sup> και η χρήση τους συντελεί στη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίων επεισοδίων και θανάτων κατά 30%.<sup>9</sup>

Πρόσφατες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, όπως για παράδειγμα οι κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Προγράμματος Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη και της Ομάδας Εμπειρογνομών για τη Θεραπεία Ενήλικων (NCEP ATP III) των Ηνωμένων Πολιτειών,<sup>10</sup> έχουν καθορίσει τα επίπεδα-στόχους για τη μείωση της LDL-C, με βάση το συνολικό στεφανιαίο κίνδυνο ενός ατόμου, λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της συγκεκριμένης νόσου. Ωστόσο, σύμφωνα με μελέτες, μεγάλος αριθμός ασθενών δεν κατορθώνει να φθάσει τα επίπεδα-στόχους της LDL-C,<sup>11,12</sup> παρά την ύπαρξη ποικίλων διαθέσιμων στατινών στην αγορά.

Οι στατίνες θεωρούνται αποτελεσματικά φάρμακα, αλλά οι οικονομικές συνέπειες της ευρείας χρήσης τους μπορεί να οδηγήσουν σε μονοδιάστατες προσεγγίσεις, που υποδεικνύουν μόνο το χαμηλότερο κόστος των στατινών ως κριτήριο επιλογής. Η επιλογή, ωστόσο, της καταλληλότερης κατά περίπτωση στατίνης μπορεί να βοηθηθεί σημαντικά από τα αποτελέσματα φαρμακοοικονομικών αναλύσεων, οι οποίες συνεκτιμούν παράγοντες που σχετίζονται τόσο με το κόστος όσο και με την αποτελεσματικότητα των στατινών.

Παρά το γεγονός ότι μεγάλος αριθμός μελετών έχει ασχοληθεί με τη διερεύνηση του ποσοστού μείωσης της

χοληστερόλης μέσω της χρήσης των στατινών,<sup>13-15</sup> λίγες είναι εκείνες που μελετούν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των στατινών στην επίτευξη των στόχων που έχουν τεθεί από το NCEP ATP III ή άλλους οργανισμούς.<sup>16</sup> Η ατορβαστατίνη αποτελεί μια στατίνη, η οποία έχει δείχθει ότι μπορεί να μειώσει σε ποσοστό >60% τα επίπεδα LDL-C στους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, σε δοσολογία από 10-80 mg.<sup>17</sup> Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι περισσότεροι ασθενείς επιτυγχάνουν το στόχο μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης με τη χρήση της ατορβαστατίνης απ' ό,τι με τις υπόλοιπες διαθέσιμες, συνταγογραφούμενες, κατά την περίοδο της παρούσας ανάλυσης, στατίνες.<sup>15</sup> Στην ίδια μελέτη, η οποία έλαβε χώρα στη Μ. Βρετανία, φάνηκε επίσης ότι η ατορβαστατίνη αποτελεί την πλέον κατάλληλη από πλευράς κόστους-αποτελεσματικότητας στατίνη για την επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων χοληστερόλης.<sup>15</sup> Στην Ελλάδα, μέχρι στιγμής και από όσο είναι γνωστό, δεν έχει πραγματοποιηθεί ανάλογη μελέτη εκτίμησης κόστους-αποτελεσματικότητας των στατινών.

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε, με τη χρήση ενός μαθηματικού μοντέλου τιτλοποίησης για την επίτευξη του επιθυμητού στόχου, σύγκριση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της ατορβαστατίνης σε σχέση με τη σιμβαστατίνη -οι οποίες αποτελούν τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες στατίνες- ώστε να επιτευχθούν τα επίπεδα-στόχοι της LDL-C, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP ATP III, στην Ελλάδα.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για τη σύγκριση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της ατορβαστατίνης 10-40 mg σε σχέση με τη σιμβαστατίνη 20-40 mg χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο τιτλοποίησης για την επίτευξη του επιθυμητού στόχου, το οποίο συγκρίνει τον αριθμό των ασθενών που επιτυγχάνουν το στόχο με κάθε στατίνη, το συνολικό φαρμακευτικό κόστος, το ετήσιο συνολικό κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων και φαρμακευτικών επισκέψεων, καθώς και την αποδοτικότητα κόστους εναλλακτικών θεραπευτικών σεναρίων. Οι εκτιμήσεις γίνονται για χρονικό ορίζοντα ενός έτους, ενώ το μοντέλο χρησιμοποιεί ένα δείγμα 1000 ασθενών με υπερχοληστερολαιμία ανά στατίνη και υπολογίζει την κλινική αποτελεσματικότητα ως ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν τα επίπεδα-στόχους της LDL-C (NCEP ATP III), σε σχέση με το συνολικό κόστος, ως άθροισμα του ετήσιου φαρμακευτικού και του κόστους των εργαστηριακών εξετάσεων και ιατρικών επισκέψεων.

Στο μοντέλο εισάγονται ως δεδομένα η τιμή της κάθε στατίνης, η μείωση της LDL-C που μπορεί να επιφέρει η χρήση της, καθώς και το κόστος των ιατρικών επισκέψεων και του

εργαστηριακού ελέγχου που πραγματοποιούν οι ασθενείς. Στη συνέχεια, υπολογίζεται το φαρμακευτικό κόστος, καθώς και το επιπλέον μη φαρμακευτικό κόστος που προκύπτει όταν οι ασθενείς δεν επιτυγχάνουν το επίπεδο-στόχο της LDL-C με την παρεχόμενη δοσολογία και πρέπει να τιτλοποιηθούν σε υψηλότερη.

Προκειμένου να προσδιοριστούν τα ποσοστά των ασθενών που βρίσκονται σε καθένα από τα επίπεδα-στόχους της LDL-C, πραγματοποιήθηκε διαστρωμάτωση των 1000 ασθενών με βάση το σύνολο των παραγόντων κινδύνου που εμφάνιζαν, σύμφωνα με τα τρία επίπεδα στεφανιαίου κινδύνου του NCEP ATP III. Επειδή τα δεδομένα αυτά δεν ήταν άμεσα διαθέσιμα για την Ελλάδα, χρησιμοποιήθηκαν οι κατανομές των παραγόντων κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο στον πληθυσμό των ΗΠΑ, από τη μελέτη NHANES-III.<sup>18</sup>

Στο μοντέλο καταγράφονται επίσης ως δεδομένα η συχνότητα των εργαστηριακών εξετάσεων και των ιατρικών επισκέψεων που πραγματοποιούν οι ασθενείς, η τιμή κάθε υπό εξέταση στατίνης, καθώς και το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν τα επίπεδα-στόχους της LDL-C (NCEP ATP III) σε κάθε τιτλοποίηση της χορηγούμενης στατίνης, προκειμένου να υπολογιστεί το ετήσιο κόστος αντιμετώπισης των ασθενών, το ετήσιο φαρμακευτικό κόστος και η κλινική αποτελεσματικότητά, αντίστοιχα.

Οι ασθενείς κατανέμονται στην κατάλληλη δοσολογία της κάθε στατίνης, με βάση το ποσοστό μείωσης της LDL-C που απαιτείται προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος NCEP ATP III. Κάθε ασθενής αρχίζει θεραπεία λαμβάνοντας την απαιτούμενη δόση για να επιτύχει το στόχο ανά στατίνη (πίν. 1). Τα ποσοστά μείωσης της LDL-C ανά στατίνη και δοσολογία βασίζονται στα αποτελέσματα της μελέτης CURVES,<sup>19</sup> στην οποία πραγματοποιείται άμεση σύγκριση των υπό ανάλυση στατινών ως προς την αποτελεσματικότητα στη μείωση των λιπιδίων.

Το υπόδειγμα υπολογίζει τον αριθμό των ασθενών που θα επιτύχει το στόχο με την αρχική δοσολογία κάθε στατίνης. Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν το στόχο στο χρονικό διάστημα ενός μήνα συνεχίζουν στην ίδια δοσολογία μέχρι το τέλος της ανάλυσης στο ένα έτος, ενώ αυτοί που αποτυγχάνουν να φθάσουν τα επίπεδα-στόχους τιτλοποιούνται στην αμέσως επόμενη

(περισσότερο αποτελεσματική) δοσολογία για κάθε στατίνη. Η διαδικασία συνεχίζεται ώσπου συμπληρωθεί και η τελευταία δόση κάθε εναλλακτικής θεραπείας, ενώ σε κάθε ασθενή που δεν επιτυγχάνει το στόχο εξακολουθεί να χορηγείται η τελευταία διαθέσιμη δοσολογία μέχρι το τέλος του έτους, αλλά δεν θεωρείται ότι πέτυχε το στόχο.

Οι ασθενείς θεωρείται ότι πραγματοποιούν μία επίσκεψη στον ιατρό και τον απαιτούμενο εργαστηριακό έλεγχο κατά την έναρξη της θεραπείας, καθώς και στο τέλος του πρώτου μήνα, προκειμένου να ελεγχθεί εάν η πρώτη δόση συνέβαλε στην επίτευξη του στόχου. Για κάθε επακόλουθη δοσολογία έως την τελευταία διαθέσιμη, η διαδικασία συνεχίζεται, ως ανωτέρω, με κριτήριο το αν οι ασθενείς επιτυγχάνουν ή όχι τα επίπεδα-στόχους της LDL-C (NCEP ATP III). Όσον αφορά στην τελευταία δοσολογία, ο αριθμός των τιτλοποιήσεων ισοδυναμεί με το άθροισμα των ασθενών που άρχισαν με τη μεγαλύτερη δοσολογία και εκείνων που δεν πέτυχαν το στόχο με τη συγκεκριμένη δόση, ενώ θεωρείται ότι οι ασθενείς που δεν πέτυχαν το στόχο έχουν μια επιπρόσθετη ιατρική επίσκεψη και εργαστηριακή εξέταση κατά τη χρονική περίοδο της ανάλυσης.

Το υπόδειγμα, τέλος, εκτιμά το ποσοστό μείωσης της χοληστερόλης, που επιτυγχάνεται ανά δόση ατορβαστατίνης 10–40 mg και σιμβαστατίνης 20–40 mg και υπολογίζει τον αριθμό των ασθενών που επιτυγχάνουν το στόχο. Για τη σύγκριση του κόστους των δύο εναλλακτικών θεραπειών στην παρούσα μελέτη εκτιμάται το άμεσο κόστος, το οποίο περιλαμβάνει το κόστος των ιατρικών επισκέψεων και των εργαστηριακών εξετάσεων, καθώς και το φαρμακευτικό κόστος. Ο υπολογισμός αυτών των μεγεθών κόστους για την Ελλάδα πραγματοποιείται με τιμές τόσο του δημόσιου όσο και του ιδιωτικού τομέα υπηρεσιών υγείας. Η διάκριση αυτή κρίθηκε αναγκαία, δεδομένου ότι στην Ελλάδα οι ασθενείς προσφεύγουν τόσο σε ιδιωτικές όσο και σε δημόσιες υπηρεσίες υγείας. Παράλληλα, η διάκριση αυτή επιτρέπει την απεικόνιση του υπό εξέταση κόστους στην ελάχιστη και στη μέγιστη δυνατή τιμή του. Στην παρούσα ανάλυση, οι τιμές του δημόσιου τομέα προέρχονται από το ΠΔ 157/1991,<sup>20</sup> ενώ, όσον αφορά στον ιδιωτικό τομέα, χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή που προέκυψε από έρευνα που διεξήχθη σε μεγάλα ιδιωτικά νοσοκομεία της Αθήνας, κατά το 2004. Τα πορίσματα της έρευνας αυτής παρουσιάζονται στην τρίτη στήλη του πίνακα 2.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται το κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων, το οποίο ανήλθε συνολικά σε • 83 για το δημόσιο τομέα και • 440 για τον ιδιωτικό, ενώ το κόστος της ιατρικής επίσκεψης διαμορφώθηκε σε • 20 και • 50, αντίστοιχα. Όσον αφορά στο φαρμακευτικό κόστος, αυτό εκτιμήθηκε με βάση τις χονδρικές τιμές στην Ελλάδα, με τη σιμβαστατίνη τιμολογημένη ως αντίγραφο. Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται το κόστος της ημερήσιας δοσολογίας και οι μειώσεις της LDL-C για κάθε δοσολογία των υπό εξέταση στατινών, όπως αυτές διαπιστώθηκαν στη μελέτη CURVES.<sup>19</sup>

**Πίνακας 1.** Αριθμός ασθενών ανά στατίνη και δοσολογία έναρξης.

Στατίνη	Δοσολογία έναρξης	Απαιτούμενη μείωση της LDL-C	Αριθμός ασθενών
Ατορβαστατίνη	10 mg	□38%	707
Ατορβαστατίνη	20 mg	>38%, □100%	293
Σιμβαστατίνη	20 mg	□35%	586
Σιμβαστατίνη	40 mg	>35%	414

Πηγή: Jones P et al (2003),<sup>19</sup> LDL-C: LDL-χοληστερόλη

**Πίνακας 2.** Κόστος βασικού εργαστηριακού ελέγχου και ελέγχου λιπιδαιμικού προφίλ στον ιδιωτικό και δημόσιο τομέα.

Εξέταση	Βασικός εργαστηριακός έλεγχος	
	Δημόσιος τομέας	Ιδιωτικός τομέας
SGOT/SGPT/ γGT/CPK	• 4,50/4,50/ 6,66/6,66	• 32,9/32,9/ 37,6/36
Γενική ούρων	• 1,88	• 13,4
Γλυκόζη	• 2,26	• 19
Ουρικό οξύ	• 3,43	• 16,6
Κρεατινίνη	• 4,05	• 32,1
Na	• 6,63	• 30,5
K	• 6,63	• 30,5
TSH	• 14,91	• 62
Σύνολο	• 64,37	• 343,5

Εξέταση	Έλεγχος λιπιδαιμικού προφίλ	
	Δημόσιος τομέας	Ιδιωτικός τομέας
HDL-C	• 4,76	• 25,1
LDL-C	• 4,76	• 25,1
T-C	• 3,43	• 21,2
TRG	• 5,46	• 25,1
Σύνολο	• 18,41	• 96,5

Πηγή: 1. ΠΔ 157, ΦΕΚ 30/Α/30.5.1991 (τιμές δημόσιου τομέα)<sup>20</sup>

2. Έρευνα σε ιδιωτικά νοσοκομεία της Αθήνας, 2004 (τιμές ιδιωτικού τομέα)

HDL-C: HDL-χοληστερόλη, LDL-C: LDL-χοληστερόλη, T-C: Ολική χοληστερόλη

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η κλινική αποτελεσματικότητα, όπως προαναφέρθηκε, υπολογίζεται ως ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν τα επίπεδα-στόχους της LDL-C σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP ATP III. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ατορβαστατίνη και έφθασαν τα επίπεδα-στόχους του NCEP ATP III για την LDL διαμορφώθηκε στο 89,7%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών με σιμβαστατίνη ήταν 70%.

Ειδικότερα, από τους 707 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ατορβαστατίνη 10–40 mg πέτυχαν το στόχο οι 693, από τους οποίους οι 580 έφθασαν τα επίπεδα-στόχους της LDL-C στην αρχική δόση (10 mg). Οι υπόλοιποι ασθενείς πέτυχαν το στόχο ύστερα από τιτλοποίηση σε 20 mg και 40 mg. Όσον αφορά στους ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη 20–40 mg, 204 από τους 293 πέτυχαν τον επιδιωκόμενο στόχο (πίν. 4).

Μεταξύ των 586 ασθενών που έλαβαν σιμβαστατίνη 20–40 mg, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε το στόχο διαμορφώθηκε σε 78,4% με 20 mg και 86,8% με

**Πίνακας 3.** Κόστος και ποσοστό μείωσης της LDL-χοληστερόλης (LDL-C) ανά δοσολογία κάθε στατίνης σε χονδρικές τιμές ανά ημέρα.

Δοσολογία (mg)	Χονδρική τιμή φαρμάκου σε •/ημέρα	% μείωση της LDL-C
Ατορβαστατίνη 10	0,74	38%
Ατορβαστατίνη 20	1,18	46%
Ατορβαστατίνη 40	2,03	51%
Σιμβαστατίνη 20	0,63	35%
Σιμβαστατίνη 40	1,11	41%

Πηγή: Jones P et al (2003)<sup>19</sup>

**Πίνακας 4.** Ποσοστό ασθενών ανά στατίνη και δοσολογία που πέτυχε τα επίπεδα-στόχους της LDL-χοληστερόλης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP ATP III.

mg	Ατορβαστατίνη 10 mg, 20 mg και 40 mg	
	Αριθμός ασθενών που πέτυχε το στόχο	Ποσοστό ασθενών που πέτυχε το στόχο

Ατορβαστατίνη 10	580	82,1%
Ατορβαστατίνη 20	107	97,2%
Ατορβαστατίνη 40	6	98,1%
Σύνολο	693	

20 mg και 40 mg		
-----------------	--	--

Ατορβαστατίνη 20	159	54,1%
Ατορβαστατίνη 40	45	69,6%
Σύνολο	204	

mg	Σιμβαστατίνη 20 mg και 40 mg	
	Αριθμός ασθενών που πέτυχε το στόχο	Ποσοστό ασθενών που πέτυχε το στόχο

Σιμβαστατίνη 20	459	78,4%
Σιμβαστατίνη 40	49	86,8%
Σύνολο	509	

40 mg		
-------	--	--

Σιμβαστατίνη 40	191	46,2%
Σύνολο	191	

40 mg σιμβαστατίνης. Τέλος, από τους 414 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε σιμβαστατίνη 40 mg, οι 191 πέτυχαν τα επίπεδα-στόχους για την LDL-C (πίν. 4). Από αυτά τα αποτελέσματα φαίνεται ότι η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της ατορβαστατίνης συνεπάγεται μικρότερο ποσοστό ασθενών που τιτλοποιούνται στις επόμενες διαθέσιμες δόσεις.

Συνοψίζοντας, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 5, από τους 1000 ασθενείς που εντάχθηκαν σε θεραπεία με κάθε στατίνη, πέτυχαν τα επίπεδα-στόχους της LDL-C, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP ATP III, 897 ασθενείς με την ατορβαστατίνη και 700 ασθενείς με σιμβαστατίνη, γεγονός που υποδεικνύει την υψηλότερη αποτελεσματικότητα της πρώτης σε σχέση με τη δεύτερη.

### Κόστος

Για τη σύγκριση του άμεσου κόστους των υπό μελέτη στατινών εκτιμήθηκε, όπως προαναφέρθηκε, τόσο το φαρμακευτικό όσο και το κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων και των ιατρικών επισκέψεων, που πραγμα-

**Πίνακας 5.** Ποσοστό ασθενών ανά στατίνη και δοσολογία που πέτυχε τα επίπεδα-στόχους της LDL-χοληστερόλης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP ATP III.

	Αριθμός ασθενών	Αριθμός ασθενών που πέτυχε το στόχο	Ποσοστό ασθενών που πέτυχε το στόχο
<i>Ατορβαστατίνη</i>			
10 mg, 20 mg και 40 mg	707	693	98,1%
20 mg και 40 mg	293	204	69,6%
Σύνολο	1000	897	89,7%
<i>Σιμβαστατίνη</i>			
20 mg και 40 mg	586	509	86,8%
40 mg	414	191	46,2%
Σύνολο	1000	700	70,0%

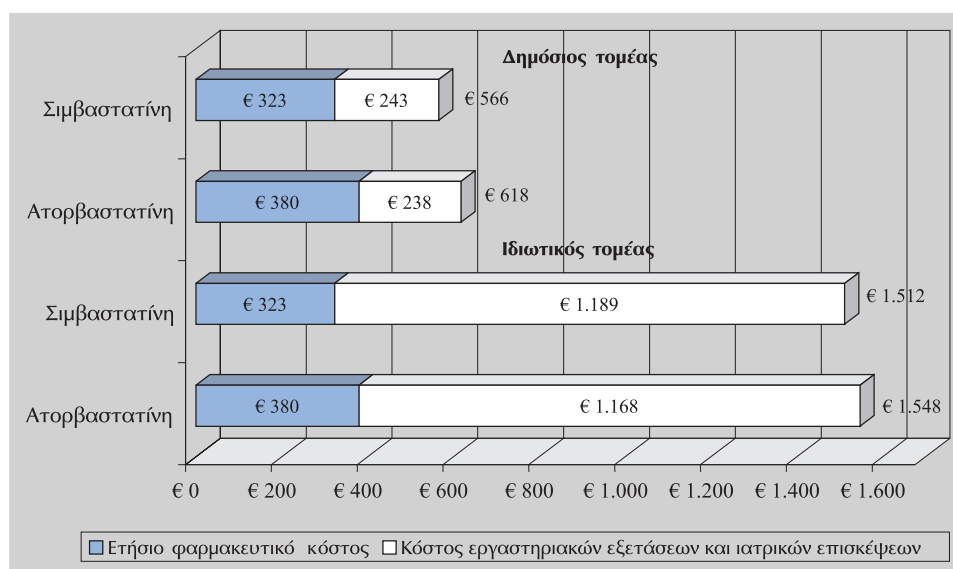
τοποίησαν οι ασθενείς. Στην παρούσα ενότητα παρουσιάζονται αυτά τα μεγέθη κόστους όπως υπολογίστηκαν για το σύνολο των ασθενών, δηλαδή ανεξάρτητα αν αυτοί πέτυχαν ή όχι τα επίπεδα-στόχους της LDL.

Όσον αφορά στο φαρμακευτικό κόστος, διαμορφώθηκε ανά ασθενή σε • 380 για την ατορβαστατίνη και σε • 323 για τη σιμβαστατίνη, υψηλότερο δηλαδή κατά • 57 για τους ασθενείς που έλαβαν ατορβαστατίνη. Ωστόσο, η υψηλότερη αποτελεσματικότητα της ατορβαστατίνης στη δοσολογία έναρξης και στις τιτλοποιημένες δοσολογίες επέφερε λιγότερες επισκέψεις επανελέγχου για τους ασθενείς και κατ' επέκταση χαμηλότερο κόστος όσον αφορά στις ιατρικές επισκέψεις και τις εργαστηριακές εξετάσεις σε σχέση με τη σιμβαστατίνη (• 238 έναντι • 243 στο δημόσιο τομέα και • 1.168 έναντι • 1.189 στον ιδιωτικό, εικ. 1).

Συνοπτικά, η μεμονωμένη ανάλυση κόστους, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η κλινική αποτελεσματικότητα, δείχνει ότι το συνολικό κόστος ανά ασθενή με την ατορβαστατίνη είναι υψηλότερο από εκείνο με τη σιμβαστατίνη (• 618 έναντι • 566 στο δημόσιο τομέα και • 1.548 έναντι • 1.512 στον ιδιωτικό).

### Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

Στην ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας συνεκτιμάται το κόστος των εναλλακτικών θεραπειών και η κλινική τους αποτελεσματικότητα με τον υπολογισμό του δείκτη κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness ratio), ο οποίος δείχνει το κόστος ανά ασθενή που θεραπεύεται. Η ανάλυση αυτή έδειξε ότι το συνολικό κόστος ανά ασθενή που επιτυγχάνει τα επίπεδα-στόχους



**Εικόνα 1.** Κόστος ανά ασθενή στο δημόσιο και ιδιωτικό τομέα (1000 ασθενείς ανά στατίνη).

του NCEP ATP III για την LDL είναι χαμηλότερο για την ατορβαστατίνη απ' ό,τι για τη σιμβαστατίνη.

Όπως παρουσιάζεται στην εικόνα 2, το συνολικό ετήσιο κόστος ανά ασθενή που επιτυγχάνει τα επίπεδα-στόχους της LDL-C εκτιμάται, στο δημόσιο τομέα, σε • 689 για την ατορβαστατίνη, σημειώνοντας διαφορά της τάξης των • 119 από τη σιμβαστατίνη (• 808). Ανάλογα και στον ιδιωτικό τομέα, το κόστος αυτό ανά ασθενή είναι χαμηλότερο για την ατορβαστατίνη απ' ό,τι για τη σιμβαστατίνη, καθώς ανέρχεται σε • 1.726 και • 2.161, αντίστοιχα. Τόσο το φαρμακευτικό όσο και το κόστος των εργαστηριακών εξετάσεων και ιατρικών επισκέψεων ανά ασθενή, που έφθασε τα επίπεδα-στόχους του NCEP ATP III για την LDL, είναι χαμηλότερα για την ατορβαστατίνη σε σχέση με τη σιμβαστατίνη (εικ. 2).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

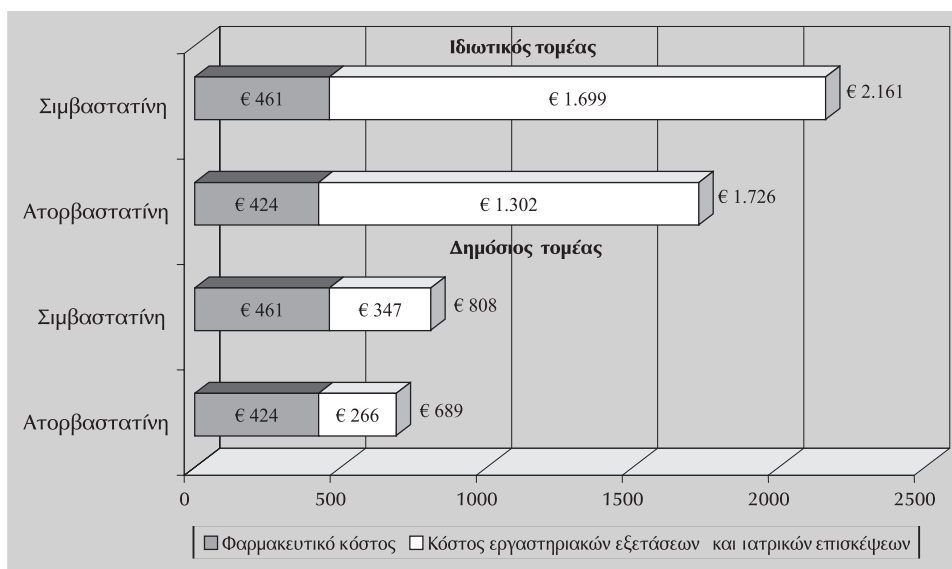
Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ως μέσο για τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου τη μείωση των επιπέδων της LDL-C στο αίμα με τη χρήση στατινών και φαρμακοοικονομικές μελέτες είναι αναγκαίες για την υπόδειξη της πλέον συμφέρουσας στατινής από πλευράς κόστους-αποτελεσματικότητας.

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε, με τη χρήση ενός μοντέλου τιτλοποίησης για την επίτευξη του επιθυμητού στόχου, σύγκριση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της ατορβαστατίνης 10–40 mg σε σχέση με τη σιμβαστατίνη 20–40 mg, σε ασθενείς με υπερκολληστερολαιμία στην Ελλάδα.

Το μοντέλο χρησιμοποιεί ένα δείγμα 1000 ασθενών ανά στατίνη, ενώ επιτρέπει την εισαγωγή τιμών που αντικατοπτρίζουν το εκάστοτε κόστος των ιατρικών υπηρεσιών και των εξετάσεων που απαιτούνται για τη θεραπεία, καθώς και το κόστος της ημερήσιας δοσολογίας των στατινών. Κατ' αυτόν τον τρόπο, το μοντέλο υπολογίζει αφενός το ποσοστό των ασθενών που θα επιτύχει τα επίπεδα-στόχους της LDL-C ανά χορηγούμενη δοσολογία στατινής και αφετέρου το συνολικό κόστος, προκειμένου να προβεί στη σύγκριση των δύο εναλλακτικών στατινών και να καθορίσει με σαφήνεια την πλέον συμφέρουσα στατίνη από πλευράς κόστους-αποτελεσματικότητας.

Ως περιορισμός του συγκεκριμένου μοντέλου μπορεί να θεωρηθεί το γεγονός ότι δεν λαμβάνει υπόψη το έμμεσο κόστος με το οποίο επιβαρύνονται οι ασθενείς, όπως για παράδειγμα τη μείωση της παραγωγικότητας λόγω της βραχυχρόνιας ή της μακροχρόνιας αναπηρίας που επιφέρει η καρδιαγγειακή νόσος ή και το χρόνο που δαπανάται από τον ασθενή για τη διεξαγωγή των σχετικών με τη θεραπεία εξετάσεων. Επιπρόσθετα, το μοντέλο δεν λαμβάνει υπόψη τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στατίνες, καθώς και περιπτώσεις διακοπής ή μη συμμόρφωσης στη θεραπεία.

Η χρήση των δεδομένων της μελέτης NHANES-III<sup>18</sup> για τη διαστρωμάτωση του δείγματος των 1000 ασθενών σε επίπεδα στεφανιαίου κινδύνου αποτελεί έναν πιθανό περιορισμό αυτής της ανάλυσης, καθώς θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι τα επίπεδα των παραγόντων στεφανιαίου κινδύνου από τον πληθυσμό των ΗΠΑ δεν αφορούν στον ελληνικό πληθυσμό, ο οποίος είχε φανεί σε παλαιότερες μελέτες να έχει χαμηλότερα επίπεδα παρα-



**Εικόνα 2.** Συνολικό κόστος ανά ασθενή που πέτυχε τα επίπεδα-στόχους της LDL-C σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP ATP III στο δημόσιο και ιδιωτικό τομέα.

γόντων κινδύνου και λιγότερη στεφανιαία νόσο από άλλες δυτικές χώρες.<sup>21</sup> Παρόλα αυτά, πιο πρόσφατες μελέτες πληθυσμών στην Ελλάδα<sup>5,22-24</sup> έχουν δείξει σημαντική αύξηση των επιπέδων των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στις τελευταίες δεκαετίες και παρόμοιο προφίλ κινδύνου με τους πληθυσμούς δυτικών χωρών.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε, η atorvastatίνη παρουσιάζει υψηλότερη κλινική αποτελεσματικότητα από τη simvastatίνη, καθώς μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε atorvastatίνη, πέτυχαν τα επίπεδα-στόχους της LDL-C, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCEP ATP III. Επιπρόσθετα, η υψηλότερη αποτελεσματικότητα της atorvastatίνης στις χορηγούμενες δοσολογίες έναρξης, αλλά και στις τιλοποιημένες δοσολογίες, επέφερε τη μείωση τόσο του φαρμακευτικού όσο και του κόστους που σχετίζεται με τις εργαστηριακές επισκέψεις και τις ιατρικές εξετάσεις των ασθενών και κατ' επέκταση τη μείωση του συνολικού κόστους ανά ασθενή που θεραπεύτηκε.

Η υψηλότερη κλινική αποτελεσματικότητα της atorvastatίνης, καθώς και το χαμηλότερο κόστος ανά ασθενή

που επιτυγχάνει τη μείωση της LDL-C, επιβεβαιώνεται και από ανάλογες διεθνείς μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας.<sup>16,25-27</sup> Η υπεροχή αυτή της atorvastatίνης στη μείωση της LDL-C σε σύγκριση με άλλες στατίνες, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία,<sup>28</sup> οφείλεται στο γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό ασθενών λαμβάνει μικρότερες δοσολογίες atorvastatίνης για να επιτύχει το στόχο σε σχέση με τις υπόλοιπες στατίνες.

Συμπερασματικά, η atorvastatίνη εκτιμάται ως κυρίαρχη επιλογή τόσο από πλευράς κλινικής αποτελεσματικότητας όσο και από πλευράς κόστους-αποτελεσματικότητας, οδηγώντας περισσότερους ασθενείς στην επίτευξη των επιπέδων-στόχων της LDL-C απ' ό,τι η simvastatίνη και με μικρότερο κόστος ανά ασθενή που θεραπεύεται επιτυχώς.

#### ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

*Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα ανάλυση αναπτύχθηκε από τον Gary R. Bazalo, MS, MBA. Ευχαριστούμε την Pfizer Hellas AE, για την οικονομική στήριξη της παρούσας μελέτης.*

#### ABSTRACT

##### Cost-effectiveness analysis of atorvastatin compared to simvastatin treatment in Greece

J.YFANTOPOULOS, V. PAPAΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ  
University of Athens, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(5):463-470*

**OBJECTIVE** To determine the cost-effectiveness of treatment with atorvastatin compared to simvastatin, generically priced, in achieving the NCEP ATP III LDL-cholesterol target levels in Greece. **METHOD** To compare atorvastatin and simvastatin, a "targeted" titration model was used to estimate goal attainment effectiveness, the annual drug and titration cost and cost efficiency, based on the proportion of patients achieving NCEP ATP III LDL treatment targets. The model considers a cohort of 1,000 patients for each statin, using the LDL-lowering efficacy by dose, of atorvastatin 10-40 mg and simvastatin 20-40 mg, and the distributions of NHANES-3 survey data to compute the percentage of patients in each of the three NCEP ATP III coronary risk levels. The doses used in the model are those available in Greece. A cost component analysis was explored by taking into account (a) drug expenses, (b) laboratory costs, and (c) the cost of outpatient visits. Further, in order to obtain a wider view of the cost variation that occurs in Greece, differences between public and private health services were included in the model. **RESULTS** The percentage of patients receiving atorvastatin treatment and achieving the target levels of NCEP ATP III for LDL was 89.7% compared with 70% for patients receiving simvastatin. The total cost per patient achieving the target amounted, in the public sector, to • 689 for atorvastatin and • 808 for simvastatin, while the same cost in the private sector was • 1,726 and • 2,161, respectively. **CONCLUSIONS** The results from the comparison of atorvastatin 10-40 mg with generically priced simvastatin 20-40 mg demonstrate that atorvastatin is clinically superior and a more cost-effective choice for treating patients, using NCEP ATP III treatment goals, compared to simvastatin, according to the modelling scenario and cost conditions analysed.

**Key words:** Cholesterol, Coronary disease, Cost, Effectiveness, Statins

## Βιβλιογραφία

1. PETERSEN S, PETO V, SCARBOROUGH P, RAYNER M. *Coronary heart disease statistics*. British Heart Foundation, 2005, London URL: <http://www.bhf.org.uk/professionals/index.asp?secondlevel=519>
2. ΠΙΤΣΑΒΟΣ ΧΗ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΒ, ΣΤΕΦΑΝΑΚΗΣ ΧΙ. *Η επιδημολογία της στεφανιαίας νόσου στην Ελλάδα*. Εκδόσεις Κωστάκη, Αθήνα, 2004
3. WOOD D. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998, 80(Suppl 2):S1–S29
4. CHEN Z, PETO R, COLLINS T, MacMAHON S, LU J, LI W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in a population with low cholesterol concentrations. *Br Med J* 1991, 303:276–282
5. PITSAVOS C, PANAGIOTAKOS DB, CHRYSOLOU C, STEFANADIS C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: Aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003, 3:32–41
6. NATIONAL HEART FORUM. Coronary heart disease: Estimating the impact of changes in risk factors. London, The Stationery Office. 2002. Available on URL: [www.dphpc.ox.ac.uk/bhfhprg/stats/2000/2002/appendix.html](http://www.dphpc.ox.ac.uk/bhfhprg/stats/2000/2002/appendix.html)
7. ΡΑΜΜΟΣ Γ, ΖΙΑΚΑ Σ. Στατίνες και υπέρταση. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:23–35
8. BROWN WV. Landmark trials in lipid reduction. *Value Health* 1998, 1:110–114
9. LA ROSA JC, HE J, VUPPUTURI S. Effects of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1999, 282:2340–2346
10. EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert panel of detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001, 285:2486–2497
11. PEARSON TA, LAURORA I, CHU H, KAFONEK S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000, 160:459–467
12. BOWKER TJ, CLAYTON TC, INGHAM J, McLENNAN NR, HOBSON HL, PYKE SD ET AL. A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (action on secondary prevention through intervention to reduce events). *Heart* 1996, 75:334–342
13. DAVIDSON MH, NAWROCKI JW, WEISS SR, SCHWARTZ SL, LUPIEN PJ, JONES PH ET AL. Effectiveness of atorvastatin for reducing low-density lipoprotein cholesterol to National Cholesterol Education Program treatment goals. *Am J Cardiol* 1997, 80:347–348
14. HEUDEBERT GR, VAN RUISWYK J, HIATT J, SCHECTMAN G. Combination therapy for hypercholesterolaemia: The trade-off between cost and simplicity. *Arch Intern Med* 1993, 153:1828–1837
15. PERREAULT S, HAMILTON VH, LAVOIE F. A head-to-head comparison of the cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors and fibrates in different types of hyperlipidemia. *Cardiovasc Drug Ther* 1997, 10:787–794
16. WILSON K, MARRIOTT J, FULLER S, LACEY L, GILLEN D. A model to assess the cost-effectiveness of statins in achieving the UK National Service framework target cholesterol levels. *Pharmacoeconomics* 2003, 1:1–11
17. NAWROCKI JW, WEISS SR, DAVIDSON MH, SPBECHER DL, SCHWARTZ SL, LUPIEN PJ ET AL. Reduction of LDL-cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolaemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Vasc Biol* 1995, 15:678–682
18. KUCZMARSKI RJ, FLEGAL KM, CAMPBELL SM, JOHNSON CL. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994, 272:205–211
19. JONES P, KAFONEK S, LAURORA I, HUNNINGHAKE D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998, 81:582–587
20. ΠΔ 157. Αύξηση αμοιβών ιατρικών επισκέψεων και των ιατρικών και των οδοντιατρικών πράξεων. ΦΕΚ 30/Α'/30.5.1991
21. MARIOTTI S, CAPOCACCIA R, FARCHI G, MENOTTI A, VERDECCHIA A, KEYS A. Differences in the incidence rate of coronary heart disease between north and south European cohorts of the seven countries study as partially explained by risk factors. *Eur Heart J* 1982, 3:481–487
22. PANAGIOTAKOS DB, PITSAVOS C, CHRYSOHOOU C, SKOUMAS J, STEFANADIS C. Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-demographic, lifestyle and dietary factors: The ATTICA study. *Blood lipids distribution in Greece*. *Atherosclerosis* 2004, 173:353–361
23. PSALTOPOULOU T, ORFANOS P, NASKA A, LENAS D, TRICHOPOULOS D, TRICHOPOULOU A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol* 2004, 33:1345–1352
24. KAFATOS A, DIACATOU A, VOUKIKLARIS G, NIKOLAKAKIS N, VLACHONIKOLIS J, KOUNALI D ET AL. Heart disease risk-factor status and dietary changes in the Cretan population over the past 30 years: The Seven Countries Study. *Am J Clin Nutr* 1997, 65:1882–1886
25. HILLEMANN DE, HEINEMANN SM, FORAL PA. Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: An analysis based on the CURVES study. *Pharmacotherapy* 2000, 20:819–822
26. TARRAGA-LOPEZ PJ, CELADA-RODRIGUEZ A, CERDAN-OLIVER M, SOLERA-ALBERO J, OCANA-LOPEZ JM, LOPEZ-CARA MA ET AL. A pharmacoeconomic evaluation of statins in the treatment of hypercholesterolaemia in the primary care setting in Spain. *Pharmacoeconomics* 2005, 23:275–287
27. SMITH DG, McBURNEY CR. An economic analysis of the atorvastatin comparative cholesterol efficacy and safety study (ACCESS). *Pharmacoeconomics* 2003, 21(Suppl 1):13–23
28. NEIL H, FOWLER G, PATEL H, EMINTON Z, MATON S. An assessment of the efficacy of atorvastatin in achieving LDL cholesterol target levels in patients with coronary heart disease: A general practice study. *Int J Clin Pract* 1999, 53:422–426

Corresponding author:

J. Yfantopoulos, 12 Sachtouri street, GR-152 32 Halandri, Greece  
e-mail: president@ekke.gr