

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Nataša M. Milić

UPOREDNA ANALIZA EFEKTIVNOSTI, SIGURNOSTI I
ISPLATIVOSTI STENTOVA OBLOŽENIH LEKOVIMA
U ODNOSU NA KLASIČNE METALNE STENTOVE
U LEČENJU ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Nataša M. Milić

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICACY, SAFETY AND
COST – EFFECTIVENESS OF DRUG – ELUTING STENTS
VERSUS BARE – METAL STENTS
IN ISCHEMIC HEART DISEASE

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

Mentor:

Profesor Jelena Marinković, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

- Profesor Dr. Tatjana Ille, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
- Docent Dr. Goran Trajković, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
- Akademik Profesor dr. Miodrag Ostojić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Datum odbrane: 24.12.2012.godine

UPOREDNA ANALIZA EFEKTIVNOSTI, SIGURNOSTI I ISPLATIVOSTI STENTOVA OBLOŽENIH LEKOVIMA U ODNOSU NA KLASIČNE METALNE STENTOVE U LEČENJU ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA

REZIME

Korišćenje stentova obloženih lekovima (DES) neosporno je smanjilo incidencu ponovne revaskularizacije nakon perkutane koronarne intervencije (PCI) sa implantacijom stenta u lečenju ishemijske bolesti srca (IHD). Međutim, pojedinačne studije koje su ispitivale efektivnost upotrebe DES-a nisu imale dovoljnu snagu za utvrđivanje dugoročne sigurnosti njihove primene, zbog pojave događaja sa malom frekvencijom pojavljivanja, kao što je veoma kasna tromboza stenta. Integrativne studije sa zbirnim analizama ostale su bez pouzdanih zaključaka, zbog neuniformnog korišćenja različitih definicija tromboze stenta i ograničenog trajanja perioda praćenja u kliničkim studijama koje su poredile DES sa klasičnim metalnim stentovima (BMS). Takođe, nedostaju informacije o kost-efektivnosti DES-a u poređenju sa BMS-om za vremenski period nakon prve godine od implantacije, i ne postoje zaključci bazirani na podacima studija koje su završile ukupan protokolom preporučen petogodišnji period praćenja.

Kombinujući podatke iz objavljene literature, sumirane meta-analizom praćenih kliničkih ishoda u publikacijama koje poredе efektivnost DES-a sa BMS-om, sa tržišno dobijenim troškovima, procenjena je kost-efektivnost DES-a u lečenju IHD u petogodišnjem periodu evaluacije. U uporednoj analizi efektivnosti i sigurnosti DES vs BMS izračunati su odnosi šansi (OR) i prikazani zajedno sa 95% intervalima poverenja. Tromboza stenta je definisana prema standardizovanoj klasifikaciji predloženoj od strane Konzorcijuma za akademska istraživanja (ARC). Efektivnost je procenjivana stopom revaskularizacije ciljne lezije (TLR). Analiza isplativosti je rađena iz perspektive Fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije. Ishod analize troškova i efekata prikazan je u vidu koeficijenta rastuće isplativosti (ICER) – kao rastući troškovi po izbegnutoj ponovnoj revaskularizaciji i rastući troškovi po dobijenoj kvalitetom prilagođenoj godini života (QALY).

Primenom strategije pretraživanja formirane sa ciljem da se pronađu publikacije koje razmatraju korišćenje DES i BMS u PCI, identifikovano je 10 randomizovanih kliničkih studija sa završenim petogodišnjim periodom praćenja. Od 6454 uključenih pacijenata, 3230 je randomizovano za implantaciju DES-a (Sirolimus-om, Paklitaksel-om ili Zotarolimus-om obloženih stentova) a 3224 je uključeno u BMS grupu. Korišćenje DES-a u lečenju IHD smanjilo je rizik od TLR za 57% u petogodišnjem vremenskom intervalu (OR=0,43; 95% CI 0,37-0,50). OR za “definitivnu+verovatnu” veoma kasnu trombozu stenta bio je 0,82 (95% CI 0,40–1,66). Procenjen broj pacijenata koji je neophodno lečiti DES-om da bi se omogućilo petogodišnje preživljavanje bez TLR kod jednog bolesnika iznosi 10 (95% CI 8,2-11,5). DES smanjuje potrebu za ponovnom revaskularizacijom uz dodatni trošak od €503 po pacijentu uz ICER od €5.032 po izbegnutoj revaskularizaciji i €154.350 po dobijenom QALY.

Primena DES-a u PCI predstavlja dugoročno sigurnu i efektivnu proceduru. Pri postojećim cenama, DES ne predstavlja kost-efektivnu strategiju lečenja IHD. Iako je efektivnost tehnologije nesumnjivo dokazana, nije opravdana njena primena u opštoj populaciji pacijenta sa IHD. Upotreba DES-a u populaciji bolesnika koji imaju veći rizik od restenoze, na malim krvnim sudovima i dugačkim lezijama, dovodi do šireg raspona razlike u efektima DES *vs* BMS, a time i do prihvatanja isplativosti upotrebe DES-a.

Ključne reči: Perkutana koronarna intervencija, Stentovi obloženi lekovima, Klasični metalni stentovi, Ishemijska bolest srca, Revaskularizacija, Tromboza, Meta-analiza, Ekonomska analiza, Analiza troškova i efekata, Analiza troškova i socijalne koristi

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICACY, SAFETY AND COST-EFFECTIVENESS OF DRUG-ELUTING STENTS VERSUS BARE-METAL STENTS IN ISCHEMIC HEART DISEASE

SUMMARY

Drug-eluting stents (DES) dramatically reduced the incidence of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation in ischemic heart disease (IHD). However, individual trials of these stents have not had sufficient power to ascertain their long-term safety, in particular the low-frequency events like very late stent thrombosis. Performed pooled analyses were inconclusive because of the nonuniform stent thrombosis definitions used and limited duration of follow-up data in clinical trials comparing drug-eluting *vs* bare-metal stents (BMS). There is also limited information about cost-effectiveness of DES compared with BMS over a time horizon of more than 1 year, and no information based on data from studies with accomplished 5 year follow-up recommended by regulatory agencies.

Combining the data from published evidence, by conducting meta-analysis on clinical outcome data from publications discussing the use of DES and BMS, with field evaluation costs, the cost effectiveness of DES were estimated, relative to BMS over a time horizon of 5 years. For efficacy and safety outcomes odds ratios (OR) and number needed to treat were calculated and presented with 95% confidence intervals. Stent thrombosis was defined according to hierarchical classification set by Academic Research Consortium (ARC). Effectiveness was assessed by target lesion revascularization (TLR) incidence. Costs were obtained as reimbursement rates for diagnosis related groups from the Serbian Health Care Third Party payer perspective. Cost effectiveness outcomes were expressed as incremental cost-effectiveness ratios (ICER's) – the incremental cost per revascularization avoided and the incremental cost per QALY gained.

Ten double blinded randomized controlled trials with median follow up of 5 years were identified. Of 6454 patients involved, 3230 patients were randomized to receive DES (Sirolimus, Paclitaxel or Zotarolimus) and 3224 were enrolled to BMS

group. In five years follow-up period DES resulted in a 57% lower risk of repeat target lesion revascularization (TLR) (OR=0,43; 95% CI 0,37-0,50). Peto's OR for very late stent thrombosis (ARC definite+probable) was 0,82 (95%CI 0,40–1,66). The number of patients needed to be subject to DES instead of BMS, in order to obtain additional 5 years TLR free survival in one patient was 10 (95% CI 8,2-11,5). DES reduced repeat revascularization resulting in a cost difference of €503 per patient with ICER of €5.032 per revascularization avoided and €154.350 per QALY gained.

DESs are safe, in terms of very late stent thrombosis, and effective in reducing repeat revascularization in long term follow-up. At current Serbian prices, DESs are not cost effective compared with conventional stents. Although the technology is clearly effective, general substitution in unselected patients with IHD is not justified. DESs could be considered a cost effective option in patients with small vessels and long lesions, and should be recommended for use in these patient groups.

Key words: Percutaneous coronary intervention, Drug-eluting stent, Bare metal stent, Ischemic heart disease, Revascularization, Thrombosis, Meta-analysis, Economic analysis, Cost-effectiveness analysis, Cost-utility analysis

SADRŽAJ

1	UVOD	1
1.1	Zdravstvene tehnologije	1
1.1.1	Poreklo procene tehnologija	1
1.1.2	Pojam zdravstvene tehnologije	2
1.1.3	Procena zdravstvene tehnologije	4
1.1.4	Cilj procene zdravstvene tehnologije	5
1.1.5	Predmet procene zdravstvene tehnologije	6
1.1.6	Stadijumi tehnologije u trenutku procene	7
1.1.7	Etika u proceni zdravstvene tehnologije	8
1.1.8	Faze procene zdravstvene tehnologije	9
1.2	Evropska mreža agencija za procenu zdravstvenih tehnologija	12
1.3	Zdravstveni problem: ishemijska bolest srca	13
1.4	Zdravstvena tehnologija: koronarni stentovi	14
1.4.1	Klasični metalni stentovi	14
1.4.2	Stentovi obloženi lekovima	15
1.4.3	Upotreba stentova obloženih lekovima	15
1.4.4	Nedoumice oko upotrebe DES-a	20
1.4.4.1	Tromboza stenta	20
1.4.4.2	Isplativost zdravstvene tehnologije	21
1.5	Važnost procene zdravstvene tehnologije	22
2	CILJEVI	23
3	METODE RADA	24
3.1	Sistematski pregled literature	24
3.1.1	Kriterijumi za uključenje i isključenje iz studije	25
3.1.2	Dobijanje podataka	29
3.1.3	Procena kvaliteta studija	29
3.1.4	Statistička analiza	29
3.1.4.1	Deskriptivna statistika	29
3.1.4.2	Meta analiza	29
3.2	Analiza isplativosti DES vs BMS	30

3.2.1	Ugao gledišta i vremenski okvir	30
3.2.2	Ispitivana populacija	31
4.2.3	Analitički model odlučivanja	31
3.2.4	Izvori podataka	31
3.2.4.1	Verovatnoća ponovne revaskularizacije	32
3.2.4.2	Troškovi korišćenja zdravstvene zaštite	32
3.2.4.3	Kvalitet života	33
3.2.5	Ishodi analize isplativosti	34
3.2.6	Analiza senzitivnosti	34
3.3	Analiza organizacionih aspekata	36
4	REZULTATI	37
4.1	Sistematski pregled literature	37
4.1.1	Karakteristike i kvalitet odabranih studija	39
4.1.2	Publikaciona pristrasnost	42
4.1.3	Uporedna analiza sigurnosti DES vs BMS	43
4.1.3.1	Tromboza	43
4.1.3.2	Mortalitet	49
4.1.3.3	Infarkt miokarda	55
4.1.4	Uporedna analiza efektivnosti DES vs BMS	58
4.1.4.1	Revaskularizacija ciljne lezije (TLR)	63
4.1.4.2	Revaskularizacija ciljne arterije (TVR)	66
4.1.4.3	MACE	69
4.2	Analiza isplativosti	73
4.2.1	Ugao gledišta i vremenski okvir	73
4.2.2	Ispitivana populacija	73
4.2.3	Analitički model odlučivanja	73
4.2.4	Izvori podataka	74
4.2.4.1	Verovatnoća ponovne revaskularizacije	74
4.2.4.2	Troškovi korišćenja zdravstvene zaštite	74
4.2.4.3	Kvalitet života	76
4.2.5	Analiza isplativosti	77
4.2.5.1	Analiza troškova i efekata	77

4.2.5.2	Analiza troškova i socijalne koristi	84
4.3	Analiza organizacionih aspekata	92
5	DISKUSIJA	101
5.1	Klinička efektivnost DES vs BMS	102
5.2	Efekti DES-a na rizik od tromboze	105
5.3	Efekti DES-a na mortalitet i IM	108
5.4	Preporuke regulatornih tela u vezi sa korišćenjem DES-a	109
5.5	Kost-efektivnost	111
5.5.1	Poređenje sa drugim ekonomskim analizama	114
5.5.1.1	Ekonomske analize studija uključenih u meta-analizu	114
5.5.1.2	Ekonomske analize regulatornih tela	116
5.5.1.3	Druge ekonomske studije	117
5.5.2	Dugoročna ekonomska atraktivnost	118
5.6	Identifikacija raspoloživih resursa sistema zdravstvene zaštite	119
5.7	Ograničenja studije	120
5.7.1	Ograničenja analize sigurnosti i kliničke efektivnosti	120
5.7.2	Ograničenja analize isplativosti	120
6	ZAKLJUČCI	122
7	LITERATURA	123
8	PRILOZI I-XIII	138

1 UVOD

"Procena tehnologije, zasnovana na dokazima, predstavlja važno javno dobro, koje može doprineti svima onima koji brinu o adekvatnom korišćenju zdravstvenih usluga i proizvoda. Sama tehnologija je retko u potpunosti dobra ili loša, odnosno, uvek ili nikad korisna. Pravi izazov je oceniti kada je efektivna, čije će ishode njena primena poboljšati, i kako bi je trebalo implementirati ili interpretirati. Zdravstvene tehnologije teško da će ostvariti svoj puni potencijal ukoliko se ne koriste i konstantno ne evaluiraju."

Eisenberg

Javno finansirane zdravstvene službe, u celom svetu, nalaze se pod pritiskom rastućih troškova nastalih zbog demografskih promena stanovništva - tzv. starenja svetske populacije, povećanih očekivanja građana i razvoja novih tehnologija. Nove tehnologije, pri tom, izazivaju najviše nedoumica i najdramatičnije reakcije, kod korisnika zdravstvenih usluga, zdravstvenih radnika, menadžera zdravstvenih institucija i kreatora nacionalnih zdravstvenih politika (1,2,3). S druge strane, nove tehnologije daju svoj, nesumnjiv, pozitivan doprinos zdravstvenom stanju korisnika sistema zdravstvene zaštite. Neke od njih direktno utiču na poboljšanje kvaliteta života ili produženje životnog veka. Druge deluju indirektno, uvećanjem efikasnosti sistema zdravstvene zaštite. Savremene zdravstvene tehnologije postaju tako neophodne u pružanju kvalitetne i moderne zdravstvene zaštite. Međutim, one se vrlo često uvode i pre postojanja adekvatnih podataka o njihovoj bezbednosti i delotvornosti, kao i o etičkoj i društvenoj prihvatljivosti istih.

1.1 Zdravstvene tehnologije

1.1.1 Poreklo procene tehnologija

Oblast procene tehnologija (*Technology Assessment - TA*) nastala je kao posledica brojnih realnih situacija, sredinom šezdesetih godina prošlog veka, kada je shvaćena važna uloga tehnologije u modernom društvu i njen potencijal da izazove neplanirane, ponekad i štetne, posledice (4). Sama procena tehnologije opisana je kao

način identifikacije željenih, planiranih ciljeva (efekata) u primeni tehnologije, s jedne, kao i mogućih neželjenih, neplaniranih, društvenih i ekonomskih posledica, s druge strane (5).

Ispitivanje zdravstvenih tehnologija (*Health Technology - HT*) sa stanovišta njihove bezbednosti, efektivnosti i troškova, bilo je prisutno i mnogo pre nastanka same oblasti nazvane - procena zdravstvenih tehnologija (*Health Technology Assessment – HTA*). Razvoj procene zdravstvenih tehnologija kao sistematskog ispitivanja bio je u najvećoj meri stimulisan pojavom i primenom onih tehnologija koje su društveno, etički, pravno i/ili politički upitne. Među ovim tehnologijama našle su se kontracepcija, transplantacija organa, veštački organi, tehnologije održavanja pacijenata u životu u kritičnim i terminalnim stanjima i, od nedavno, genetska ispitivanja i genska terapija. Ove tehnologije postale su izazov društvenim institucijama, kodeksima i drugim pravilima ponašanja, koja se odnose na osnovne aspekte ljudskog života, kao što su roditeljstvo, nasleđivanje, rađanje, nepovredivost ljudskog tela, sloboda i kontrola ljudskog ponašanja, te, na kraju, i samoj instituciji smrti (6).

Procena zdravstvenih tehnologija je, za sada, jedina oblast procene tehnologija koja je potpuno definisana. Ta karakterizacija podrazumeva utvrđen predmet procene, poznate korisnike, skup metoda i alata, kao i specijalizovane institucije za sprovođenje iste. Procena zdravstvenih tehnologija, kao i procena tehnologija uopšte, obezbeđivanjem sveobuhvatnih informacija o posledicama i preduslovima za implementaciju (novih) tehnologija, predstavlja nezamenljivu podršku procesu donošenja odluka (7).

1.1.2 Pojam zdravstvene tehnologije

Tehnologija (starogrčki τεχνολογία - τεχνη "zanatska veština" + λογος "reč" + sufiks ια) – praktična primena znanja - označava razvoj i primenu alata, mašina, materijala i procesa koji mogu pomoći u rešavanju ljudskih problema. Gudman definiše tehnologiju kao primenu naučnog ili drugog organizovanog znanja – koje podrazumeva upotrebu bilo kakvog pravila, alata, tehnike, proizvoda, procesa, metoda, organizacije ili sistema – za praktične zadatke (4).

Zdravstvena tehnologija podrazumeva upotrebu lekova; dijagnostike, pokazatelja i reagenasa; uređaja, opreme i pribora; medicinskih i hirurških procedura; sistema podrške; organizacionih i sistema menadžmenta; koji se koriste u prevenciji, skriningu, dijagnostici, lečenju i rehabilitaciji (4).

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) u publikaciji "Zdravlje za sve u 21. veku", objavljenoj januara 1998., proširuje delokrug zdravstvenih tehnologija sa onih direktno korisnih za zdravlje (povezanih sa molekularnom genetikom, biologijom, farmacijom i medicinom), na one koje podržavaju funkcije zdravstvenog sistema (telekomunikacije, informacione tehnologije itd).

Radi uključivanja važnosti ovih i drugih faktora, kao što su načini i strukture snabdevanja lekovima, uređajima i procedurama, a koji, takođe, mogu imati dalekosežne posledice, ne samo na korišćenje tehnologije, već i na ishode lečenja pacijenata, Kristensen daje sveobuhvatniju definiciju zdravstvene tehnologije - kao praktičnu primenu znanja u vezi sa zdravljem i bolestima (8).

Gudman je zdravstvene tehnologije grupisao u sledeće kategorije:

- lekovi (npr. aspirin, beta blokatori, antibiotici);
- biološki preparati (npr. vakcine, krvni produkti, ćelijska i genska terapija);
- uređaji, oprema i resursi (npr. srčani pejsmajkeri, kompjuterizovana tomografija (CT) i pozitronska emisiona tomografija (PET), hirurške rukavice, dijagnostički laboratorijski kitovi);
- medicinske i hirurške procedure (npr. psihoterapija, dijetetsko savetovanje, koronarna angiografija, operacija žučne kese);
- sistemi organizacije zdravstvene službe (npr. jedinice intenzivne nege – koronarna jedinica, intenzivna hirurška i neurološka nega, programi rehabilitacije, skrining programi);
- sistemi podrške (npr. elektronska medicinska dokumentacija, telemedicinski sistemi, banke krvi, klinička laboratorija) i
- sistemi organizacije i menadžmenta (npr. prospektivno plaćanje bolnica korišćenjem sistema dijagnostički srodnih grupa, alternativni načini pružanja zdravstvene zaštite, unapređenje kvaliteta korišćenjem TQM) (4).

Svrha, odnosno cilj, primene zdravstvene tehnologije, prema Baketajgu, može biti (9):

- prevencija (zaštita od bolesti putem preveniranja pojavljivanja, smanjivanja rizika njihovog pojavljivanja, ili njihovog suzbijanja (npr. imunizacija, kontrola bolničkih infekcija, fluorizacija vode));
- skrining (otkrivanje ranih znakova oboljenja ili sa njim povezanih faktora rizika, a radi usporavanja razvoja bolesti (npr. Papanikolau test, PPD-tuberkulin test, mamografija));
- dijagnostika (identifikacija uzroka, prirode i raširenosti bolesti kod osoba sa kliničkim znacima ili simptomima (npr. EKG, Rtg));
- terapija (usmerena na unapređenje ili održavanje zdravstvenog stanja, ili obezbeđenje olakšanja zdravstvenog stanja pružanjem palijativnih mera (npr. antivirusna th, koronarni bypass, psihoterapija, lekovi za ublažavanje bola kod karcinoma)) i
- rehabilitacija (koju započinje lečen, ali još uvek bolestan pacijent, a teži obnavljanju, održavanju ili unapređenju fizičkih ili mentalnih funkcija (npr. kineziterapija nakon moždanog udara, asistirana terapija kod težih govornih poremećaja, rešavanje problema inkontinencije)).

1.1.3 Procena zdravstvene tehnologije

Još uvek ne postoji opšte prihvaćen dogovor oko definicije procene zdravstvene tehnologije. Gudman je definisao procenu zdravstvenih tehnologija kao sistematsku evaluaciju osobina, efekata i/ili posledica korišćenja zdravstvene tehnologije. Ona može obuhvatiti istraživanje samo jedne ili više osobina zdravstvene tehnologije. Može da se odnosi na direktne, planirane posledice korišćenja tehnologije, kao i na njihove indirektne, neplanirane posledice. Glavni zadatak procene zdravstvenih tehnologija je da informiše donosiocce odluka u sistemu zdravstvene zaštite o tehnologiji. Procenu zdravstvenih tehnologija sprovodi interdisciplinarna grupa stručnjaka, koristeći pri tome eksplicitni analitički okvir rada sastavljen od brojnih istraživačkih metoda (4).

Pošto je procena zdravstvenih tehnologija povezana istovremeno sa naučnim istraživanjima usled metoda kojima se koristi, ali i sa planiranjem, rukovođenjem i menadžmentom u sistemu zdravstvene zaštite, jer je orijentisana ka procesu donošenja odluka, ona se smatra mostom koji povezuje naučnu i političku paradigmu (10).

Procena zdravstvenih tehnologija, pored ispitivanja koristi i ekonomskih troškova određene tehnologije ili grupe tehnologija, takođe uključuje i ispitivanje etičkih i socijalnih posledica tehnologije; faktore koji ubrzavaju ili zaustavljaju razvoj i širenje zdravstvene tehnologije; posledice javne politike na širenje i upotrebu zdravstvene tehnologije i predložene promene te politike; kao i studije o varijacijama korišćenja tehnologija (11).

Najširu definiciju procene zdravstvenih tehnologija dao je Kristensen, koji je definiše kao primenjenu procenu znanja, zasnovanu na istraživanjima, o problemima, u vezi sa zdravljem i bolešću, koji nastaju pri korišćenju tehnologije. Procena zdravstvenih tehnologija je, dakle, složena, sistematska procena uslova za korišćenje zdravstvene tehnologije i njenih posledica (8).

1.1.4 Cilj procene zdravstvene tehnologije

Namena procene zdravstvenih tehnologija je pružanje informacija neophodnih donošenju odluka svim učesnicima u sistemu zdravstvene zaštite. Pomoć je zdravstvenim političarima, menadžerima, zdravstvenim radnicima, pacijentima i građanima uopšte, bilo da je reč o lokalnom, regionalnom ili državnom nivou. Informacije dobijene procenom zdravstvenih tehnologija mogu biti korisna podrška procesu donošenja odluka: kada je uvedena tehnologija povezana sa znatnim varijacijama u korišćenju i ishodima; kada je tehnologija izrazito složena ili uključuje visok stepen neizvesnosti; ukoliko je trošak bilo same tehnologije, bilo njenog korišćenja - visok, kada je potrebno doneti eksplicitne odluke u vezi sa raspodelom resursa među tehnologijama; ili kada je predložena upotreba tehnologije inovativna ili kontroverzna.

Procena zdravstvenih tehnologija, na primer, obezbeđuje Ministarstvu zdravlja informacije o sprovođenju javnozdravstvenih programa (vakcinacija, skrining ili zaštita životne sredine) ili o tehnološkim inovacijama, novim istraživanjima, pravnom okviru, sistemima plaćanja i pružanja zdravstvene zaštite; finansijerima i pružaocima zdravstvenih usluga o tome da li određenu tehnologiju treba uključiti u “paket usluga” u smislu pokrivenosti (da li je platiti ili ne) i nadoknade (u kom obimu platiti); Agenciji za lekove o tome da li dozvoliti upotrebu leka; lekarima i pacijentima o adekvatnosti korišćenja tehnologije za zadovoljavanje određenih zdravstvenih potreba u odgovarajućim uslovima; profesionalnim udruženjima o ulozi tehnologije u kliničkim protokolima ili vodičima dobre prakse; zdravstvenim ustanovama o odlukama u vezi nabavke i/ili rukovođenja tehnologijom; proizvođačima o potrebama razvoja i marketinškim odlukama.

Najvažnije karakteristike procene zdravstvenih tehnologija su njena usmerenost ka odlučivanju, s jedne, kao i njena multidisciplinarnost i sveobuhvatnost, s druge strane. Njen osnovni pokretač je potreba i/ili želja za promenom.

1.1.5 Predmet procene zdravstvene tehnologije

Procena zdravstvenih tehnologija obuhvata analize i procene brojnih oblasti, na koje upotreba zdravstvene tehnologije može imati posledice. One se mogu podeliti na četiri osnovna predmeta procene: tehnologiju *per se*, korisnika tehnologije, organizaciju i ekonomiju.

Tehnologija. Procena tehnologije uključuje sledeće osnovne aspekte tehnologije: njena tehnička svojstva, bezbednost, oblast primene, efektivnost i/ili efektivnost. Tehnička svojstva tehnologije uključuju njene mogućnosti i specifikaciju, dizajn, sastav, rukovanje, izdržljivost, pouzdanost i održavanje. Bezbednost podrazumeva procenu prihvatljivosti rizika (stepena verovatnoće nepovoljnog ishoda i njegove ozbiljnosti) povezanog sa korišćenjem u datoj situaciji (tehnologija za određeni zdravstveni problem, pružena od strane obučenog zdravstvenog radnika i u definisanim uslovima pružanja). Oblast primene je jedna od pet napred navedenih: prevencija, skrining, dijagnostika, terapija i rehabilitacija. Efektivnost označava stepen ostvarenog pozitivnog

ishoda kod korišćenja zdravstvene tehnologije za određeni zdravstveni problem pod idealnim uslovima (prema protokolu definisan randomizovani kontrolisani klinički ogled, koji uključuje precizno izabrane pacijente). A efektivnost – stepen ostvarenog pozitivnog ishoda kod korišćenja zdravstvene tehnologije za određeni zdravstveni problem pod uobičajenim uslovima (svakodnevna praksa, sa različitim vrstama pacijenata).

Korisnici. Ispitivanje korisnika tehnologije ima dva aspekta: individualni i društveni. Metode koje se pri tome koriste veoma su različite što se njihove teorijske osnove i primene tiče - od terenskog istraživanja koje uključuje opservaciju učesnika, preko intervjua koji uključuju ciljne grupe, do anketnih ispitivanja i prospektivnih pristupa. Često je proces merenja baziran na zdravstvenom stanju i konceptu kvaliteta života u vezi sa zdravljem (4, 12, 13).

Organizacija. Cilj organizacione analize je tačno određivanje nekih veličina, koje mogu biti od velike važnosti za nastanak takve interakcije između tehnologije, same organizacije i administracije, koja formira obrasce ponašanja u vezi sa tehnologijom, i koje ukazuju na njeno moguće prihvatanje ili odbacivanje (14, 15).

Ekonomija. Uključuje ekonomske analize, analizu budžeta i analizu poslovanja. Prve su najvažnije i po pravilu se rade na nivou zajednice, kada se ekonomske posledice na društvo, a misli se na sve one na koje tehnologija direktno ili indirektno utiče, procenjuju i uračunavaju. Analizom budžeta se ispituje ko snosi troškove a ko ima koristi od upotrebe tehnologije. I najzad, analiza poslovanja se primenjuje kada su nužne informacije o potrebama za investiranje i tekućim troškovima, u vezi sa tehnologijom (16).

1.1.6 Stadijumi tehnologije u trenutku procene

Procena se može zahtevati i sprovesti u bilo kom stadijumu životnog ciklusa tehnologije.

Stadijumi su: *konceptualni* (u začetku ili u najranijim stadijumima razvoja), *eksperimentalni stadijum* ili *stadijum istraživanja* (u fazi istraživanja, laboratorijskog testiranja na životinjama ili drugim modelima ili u fazi kliničkih istraživanja (na

ljudima), evaluacija pod određenim uslovima ili za određene indikacije), *stadijum pre uvođenja* (prihvatanje inovacija od strane određenih pojedinaca i institucija), *uvođenja* (smatra se standardnim pristupom i prelazi u opštu upotrebu) i *stadijum zastarelosti* (potiskuje je druga tehnologija, ili se pokazala kao nedelotvorna ili čak štetna).

S obzirom da se tehnologija stalno razvija, procenu zdravstvenih tehnologija treba smatrati ponovljivim procesom. Potreba za ponovnim procenjivanjem tehnologije prepoznaje se ukoliko se pojave konkurentne tehnologije, ukoliko se sama tehnologija dalje razvija, ukoliko se menja polje primene ili ako se pojave nove informacije.

1.1.7 Etika u proceni zdravstvene tehnologije

Od kada se procena zdravstvenih tehnologija koristi kao podrška procesu donošenja odluka o tome šta treba činiti sa zdravstvenim tehnologijama, postoji značajno preklapanje između same procene i (medicinske) etike. Prema Gudmanu (17), izvođenje svake procene tehnologije povezano je sa određenim etičkim pitanjima:

- Da li svaka procena treba da bude uslovljena troškovima?
- Da li postoji sukob interesa kod pojedinaca uključenih u izbor tehnologije, vođenje procene i upotrebu njenih rezultata?
- Da li stavovi o vrednosti tehnologije utiču na definisanje problema i izbor metoda procene?
- Da li se informisani pristanak pacijenta, lekarska tajna i druga sredstva kojima se štiti dobrobit pacijenata, valjano sprovode u kliničkim istraživanjima?
- Da li su preporuke procene etički opravdane?

1.1.8 Faze procene zdravstvene tehnologije

Proces procene zdravstvene tehnologije obuhvata: *identifikaciju* tehnologije, odnosno, zdravstvenog problema i moguće procene koje uključuju iste; *prioritizaciju* mogućih procena; samu *procenu*; *diseminaciju* nalaza i preporuka procene; *implementaciju* nalaza i preporuka u politici i praksi, i *procenu uticaja* nastalih promena.

Po Gudmanu, procena zdravstvene tehnologije se sastoji iz deset koraka, koji obezbeđuju osnovni klasični okvir rada za njeno sprovođenje (Tabela 1). Pri tom, nije svaki korak uključen u svaku procenu zdravstvene tehnologije, niti se u svakoj proceni ovi koraci sprovode istim redosledom (17).

Tabela 1. Deset koraka u proceni zdravstvenih tehnologija

Deset koraka u proceni zdravstvenih tehnologija	
1	Identifikovanje i rangiranje problema/teme za procenu
2	Precizno formulisanje problema koji se procenjuje
3	Određivanje mesta i izvođača procene
4	Prikupljanje raspoloživih dokaza (pretraživanjem literature)
5	Prikupljanje „primarnih“ podataka (ukoliko je moguće/potrebno)
6	Procena i interpretacija dokaza/podataka
7	Integrisanje dokaza/rezultata
8	Formulisanje nalaza i preporuka
9	Diseminacija nalaza i preporuka
10	Praćenje uticaja izveštaja o proceni

Izvor: Goodman C, Snider G, Flynn K. Health Care Technology Assessment in CVA. Boston, Mass: Management Decision and Research Center, Washington, DC: Health Services Research and Development Service, 1996.

U Tabeli 2 prikazan je okvir rada, sa prilagođenim fazama rada, proceni potpuno nove tehnologije.

Tabela 2. Okvir rada procene „novih“ tehnologija

Okvir rada procene „novih“ tehnologija	
1 Ispitivanje horizonta <i>(horizon scanning)</i>	Identifikacija novonastalih tehnologija pre nego što uđu u upotrebu
2 Prioritizacija za procenu	Odlučiti koje od novih ili novonastalih tehnologija treba podvrgnuti daljoj proceni
3 Procena	Proces zasnovan na istraživanjima, projektovan tako da odredi da li je nova tehnologija bezbedna, efektivna, efektivna i efikasna
4 Ocena	Mišljenje o socijalnoj i etičkoj prihvatljivosti i prikladnosti nove tehnologije; uključuje i razmišljanje o potrebama zajednice, pravičnosti i mogućim troškovima
5 Usvajanje i širenje	Proces u kome se nove tehnologije preuzimaju za primenu u praksi
6 Evaluacija	Dalja procena nove tehnologije nakon njenog uvođenja

Izvor: National Health Committee. New Technology Assessment in New Zealand. Discussion document, 2002.

Ispitivanje horizonta predstavlja proces identifikacije novih tehnologija i tehnologija u razvoju, koje imaju potencijal da utiču na promene u zdravstvenom sistemu. Ono, u suštini, uključuje formalnu i/ili neformalnu komunikaciju između zdravstvenih političara i stručnjaka (18).

Procena nove tehnologije zahteva znatno vreme, veštine i resurse. Stoga je nemoguće proceniti sve tehnologije u razvoju. Zbog toga, *prioritizacija* za procenu predstavlja osnovni i najvažniji deo ovog okvira za procenu „novih“ tehnologija. Trebalo bi da postoji dogovoreni skup kriterijuma na osnovu kojih se određuju prioriteti za procenu tehnologija u razvoju, bilo da je reč o nacionalnom ili lokalnom nivou (19).

Faza procene zasniva se na empirijskom istraživanju. Ima za cilj da utvrdi efekte (bezbednost, efektnost i efektivnost) i delotvornost (efikasnost) novih tehnologija. Ova faza može biti skupa i radno intenzivna, s obzirom da može uključivati primarno istraživanje. Kada god je to moguće, prednost se daje sistematskom pregledu literature (koristeći naučne dokaze iz časopisa sa recenzijom i visokim impakt faktorom) (19).

Zlatni standard za ispitivanje bezbednosti i efektnosti je duplo-slepi randomizovani kontrolisani ogled (*doubl blind randomized controlled trial – RCT*). Ipak, nije ga moguće sprovesti za sve nove tehnologije, zbog brojnih prevashodno etičkih razloga. Kada je to slučaj, neophodno je osloniti se na najbolje alternativne izvore dokaza. Ovaj zadatak - nalaženja najboljeg izvora dokaza - olakšan je upotrebom opšte prihvaćenog koncepta nivoa dokaza (20).

Efikasnost (troškovi po jedinici efekta, ili, efekti po jedinici troškova) nove tehnologije se određuje ekonomskom evaluacijom. Postoji nekoliko vrsta ekonomskih analiza koje se mogu upotrebiti. To su analiza minimizacije troškova (*Cost - Minimization Analysis – CMA*); analiza odnosa troškova i efekata (*Cost - Effectiveness Analysis – CEA*); analiza odnosa troškova i (socijalne) koristi (*Cost – Utility Analysis – CUA*) i analiza odnosa troškova i dobiti (*Cost - Benefit Analysis - CBA*). Sve one zajedno se mogu označiti kao analize efikasnosti.

Ocena nove tehnologije uključuje potrebe zajednice, pravičnost, prikladnost i prihvatljivost, kao i moguće troškove. Nasuprot faze procene, ocena je više veština nego nauka. Ona zahteva donošenje odluka zasnovano na društvenim vrednostima. U ovoj fazi naročito su značajni doprinosi stručnjaka, samih korisnika i šire zajednice u celini (19).

Faza usvajanja i širenja posledično nastaje kada se dokaže da je nova tehnologija korisna, i pacijenti počinju da je zahtevaju, a lekari da je upotrebljavaju (ili obrnuto). U idealnom slučaju, nova tehnologija koja je procenjena i ocenjena, i za koju se smatra da je potencijalno korisna, biće na kontrolisani način usvojena i diseminovana unutar zdravstvenog sektora; dakle, kriterijumi za njenu primenu biće unapred doneti. U stvarnosti, nove tehnologije se najčešće prihvataju i diseminuju na prilično neorganizovan način.

Procena nove tehnologije trebalo bi da bude pre iterativni proces, nego jednokratna studija. *Evaluacija* pomaže da se to i osigura. Obuhvata praćenje i istraživanje tehnologije nakon njenog uvođenja. Uobičajeno je prikupljanje, bilo kvalitativnih i/ili kvantitativnih, podataka o neželjenim efektima i komplikacijama, prikladnosti i prihvatljivosti nove tehnologije u zajednici, s jedne, kao i merenje ishoda ostvarenih primenom nove tehnologije, s druge strane (21). Evaluacija je od velikog značaja jer će se najverovatnije obrasci oboljevanja i druge karakteristike populacije neizbežno promeniti korišćenjem tehnologije. Ova promena, svakako, može imati uticaja na jednom već ispitanu i dokazanu bezbednost, efektivnost, efektivnost i efikasnost. Pored toga, tokom početnih faza životnog ciklusa jedne tehnologije, znanje i veštine onih koji upotrebljavaju tu tehnologiju po pravilu je skromno. Vremenom, sa porastom nivoa znanja i veština, se uspostavlja ravnoteža između rizika i koristi u vezi sa novom tehnologijom.

1.2 Evropska mreža agencija za procenu zdravstvenih tehnologija (*EUnetHTA*)

2004. godine Evropska komisija *European Commission* i Veće ministara *Council of Ministers* odlučili su da stvaranje kapaciteta za procenu zdravstvenih tehnologija (HTA) predstavlja hitan politički prioritet. Sledeće godine, pod vođstvom Danskog centra za procenu zdravstvenih tehnologija *Danish center for Health Technology Assessment (DACEHTA)*, 35 HTA organizacija formiralo je Evropsku mrežu agencija za procenu zdravstvenih tehnologija *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*. EUnetHTA je tada definisala procenu zdravstvene tehnologije na sledeći način (22):

"Zdravstvena tehnologija predstavlja praktičnu primenu naučnog znanja u sistemu zdravstvene zaštite. Procena zdravstvene tehnologije (HTA) predstavlja multidisciplinarno polje analiza u oblasti zdravstvene politike koje proučavaju medicinske, društvene, etičke i ekonomske posledice razvoja, širenja i korišćenja zdravstvene tehnologije (22). Njen cilj je da obezbedi formulisanje sigurne, efektivne i efikasne zdravstvene politike koja je upućena na bolesnika i koja omogućava najbolju moguću ostvarivu zdravstvenu zaštitu stanovništvu. Uprkos njenim političkim

ciljevima, HTA mora biti uvek čvrsto zasnovana na istraživanjima i naučnim metodama."

Broj HTA organizacija je sada 64 (2008) i dalje raste.

1.3 Zdravstveni problem: ishemijska bolest srca

Izveštaj Svetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2004. godine o globalnom opterećenju bolestima označava ishemijsku bolest srca (IHD), nazvanu još i koronarna srčana (CHD) ili koronarna arterijska bolest (CAD), kao vodeći uzrok smrti u svetu (23). Ona predstavlja prvi od 136 definisanih uzroka smrtnosti, sa udelom od 12,2% u strukturi svih uzroka smrti. Isti izveštaj predviđa porast ove brojke na 14,2% do 2030. godine. U Srbiji, ishemijska bolest srca (IHD) takođe predstavlja vodeći uzrok smrti; izazivajući 17,9% svih smrtnih ishoda u zemlji - kod jednog od pet muškaraca i jedne od sedam žena. IHD predstavlja i najčešći uzrok prevremene smrti u Srbiji. Najveći porast očekivanog trajanja života na rođenju u Srbiji (2000-te godine) nastao bi eliminacijom mortaliteta od ishemijske bolesti srca (kod muškaraca za 2,4 godine i žena za 1,4 godine) (24).

Ishemijska bolest srca (IHD) nastaje slaganjem lipidnog (i drugog) materijala, na unutrašnjoj površini krvnog suda koji snabdeva srce krvlju, u vidu tzv. aterosklerotskog plaka. Ovaj proces je najčešće postepen, dovodi do suženja zahvaćenog krvnog suda - koronarne arterije i smanjenog protoka krvi kroz nju, što za posledicu ima lošu snabdevenost srčanog mišića kiseonikom. Bolest može biti tiha (bez simptoma) ili sa simptomima kao što je angina pectoris (bol u grudima). Kada se dotok krvi u arteriji potpuno zatvori dolazi do srčanog udara - infarkta koji oštećuje srce i ugrožava život bolesnika. Opterećenje ishemijskom bolesti srca veoma je značajno, jer bolest ograničava obavljanje uobičajenih dnevnih aktivnosti (kod angine pectoris), dovodi do trajnog invaliditeta ili čak iznenadne srčane smrti (kod infarkta miokarda).

1.4 Zdravstvena tehnologija: koronarni stentovi

1.4.1 Klasični metalni stentovi

Veliki broj različitih strategija lečenja je osmišljen radi kontrole simptoma ishemijske bolesti srca, kao i radi obnavljanja snabdevenosti srčanog mišića krvlju kod bolesnika sa suženim arterijskim krvnim sudovima, koje uključuju primenu lekova i/ili hiruške intervencije (*by pass* hirurgija). Razvijene su i manje invazivne metode perkutane koronarne intervencije - *percutaneous coronary intervention (PCI)* sa koršćenjem specijalne opreme koja se uvodi u bolesni krvni sud i dovodi do mesta suženja tankim kateterom. U slučaju primene perkutane transluminalne koronarne angioplastike *percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)* ili kraće nazvane balon dilatacije - *plain ballon angioplasty (PBA)*, mali duguljasti balon se naduvava na mestu plaka, efikasno sabijajući materijal deponovan na zidu suženog krvnog suda. Razvijene su i druge metode, sem PBA, koje uključuju uvođenje, takođe kroz krvni sud, različitih uređaja - za sečenje plaka ili zračenje, i/ili lasere koji su dostupni u nekim medicinskim ustanovama. Međutim, najčešće korišćeni uređaji u perkutanoj koronarnoj intervenciji koji se koriste zajedno sa PBA nazivaju se - koronarni stentovi (25).

Koronarni stentovi predstavljaju male proširive endoproteze, izgleda cevasto uvijene žice, koje se ugrađuju u zid krvnog suda otvorenog tokom PBA procedure na mestu suženja, kako bi se koronarna arterija održala otvorenom. Prvi proizvedeni stentovi su napravljeni isključivo od metala i stoga se nazivaju klasični metalni stentovi - *bare metal stent (BMS)*. Proceduralni uspeh implantacije ovih endoproteza je visok, stopa komplikacija je niska, i kod većine pacijenata usledi poboljšanje simptoma odmah nakon intervencije (26). Međutim, pojava re - suženja lečenog krvnog suda - tzv. restenoze, koja može da dovede i do ponovne intervencije, predstavlja značajno ograničenje PCI sa upotrebom stentova (27). Restenoza nakon implantacije stenta je složen proces i nastaje pretežno proliferacijom glatkih mišićnih ćelija u i oko implantiranog stenta (28). Stopa restenoze se kreće u rasponu između 20 i 50%, zavisno od veličine, lokacije i složenosti lezije (29).

1.4.2 Stentovi obloženi lekovima

U cilju poboljšanja rezultata i smanjenja stope restenoze, neprekidno se radi na unapređenju dizajna stenta novim tehnologijama sa lokalnim otpuštanjem lekova na mestu lečene stenozе koronarne arterije. Stentovi obloženi lekovima - *drug-eluting stents (DES)* oslobađaju antiproliferativne agense sa svoje površine u cilju ograničenja rasta glatkomišićnih ćelija oko stenta korišćenjem citotoksičnih, citostatskih i drugih različitih agenasa. Tri ključne stvari su, pri tom, vezane za upotrebu DES-a: dizajn stenta, lek koji se otpušta sa površine stenta i tip polimera koji se koristi za njegovo oblaganje (30).

Stentovi obloženi lekovima (DES) otpuštaju lek na različite načine, u zavisnosti od prisustva ili odsustva dodatnih premaza polimera na stentu. Najviše proučavani su DES koji su obloženi Sirolimusom ili Paklitakselom. Sirolimus (ranije poznat kao Rapamicin) je imunosupresivni agens koji smanjuje inflamaciju i sprečava ćelijsku proliferaciju. Postoji veliki broj analoga Sirolimusa, uključujući: everolimus, biolimus A9, takrolimus i zotarolimus (ABT-578). Paklitaksel je najčešće korišćen hemoterapeutski (antibiotski) agens koji inhibira deobu ćelija i ima minimalna antiinflamatorna svojstva. Molekularni analog Paklitaksela je is QP2/7-Hexanoyltaxol, koji funkcioniše na sličan način. Ostali korišćeni lekovi uključuju: dexamethasone, sintetički adrenokortikalni steroid koji smanjuje inflamaciju; actinomycin, koji inhibira ćelijsku proliferaciju; i 17 beta-Estradiol derivat hormona estrogena koji smanjuje hiperplaziju intime i ubrzava zarastanje endotela krvnog suda nakon povrede.

1.4.3 Upotreba stentova obloženih lekovima

Svaki DES ima svoj prateći dokument koji predstavlja uputstvo za upotrebu u kome se nalaze indikacije za koje određeni stent može biti korišćen. Indikacije mogu da se razlikuju medju različitim stentovima, a većina proizvoda precizira veličinu krvnog suda (prečnik i dužinu lezije) koji treba da se tretira i koja je u skladu sa njihovom *Conformité Européene (CE)* oznakom, tj. evropskom dozvolom za upotrebu. Ovaj dokument sadrži i podatke o neželjenim efektima i kontraindikacijama za upotrebu

DES-a. U principu, ne preporučuje se upotreba koronarnih stentova kod bolesnika kod kojih je kontraindikovana upotreba antiagregacione i/ili antikoagulantne terapije i kod bolesnika kod kojih je procenjeno da imaju leziju koja sprečava potpunu inflaciju balona i/ili pravilno postavljanje i implantaciju stenta.

Prvi DES koji je dobio odobrenje za upotrebu 2003. godine u SAD od strane Savezne administracije za lekove *Federal Drug Administration (FDA)*, je bio Cordis-ov CYPHER™ sirolimus- stent. Od tada su još tri stenta dobila odobrenje u SAD-u: Boston Scientific TAXUS™ paklitaksel- stent, MedTronic Endeavour™ zotarolimus stent i Xience V everolimus- stent (Tabela 1 i 2). U Evropi do danas, pored prethodno nabrojanih, registrovan je i veliki broj drugih stentova obloženih lekovima (Tabela 1-4) (30).

Tabela 1. Stentovi obloženi Taxane/srodnim komponentama

Lek koji se otpušta	Proizvođač	Stent	Status odobrenja za upotrebu	Naziv studije
<i>Taxane/srodne komponente</i>				
Paclitaxel	Cook	Supra G	Nije više u komercijalnoj upotrebi	ASPECT
Paclitaxel	Guidant	ACHIEVE: Multi-Link RX PENTA CSS	CE (nije namenjen komercijalnoj upotrebi)	DELIVER
Paclitaxel	Cook	V-Flex plus PTX	CE (nije namenjen komercijalnoj upotrebi)	ELUTES
Paclitaxel	Cook	Logic PTX	Nije više u komercijalnoj upotrebi	PATENCY
Paclitaxel	Boston Scientific	TAXUS NIRx-Express	CE; FDA	TAXUS I, TAXUS II (slow release cohort), TAXUS IV, TAXUS V, BASKET (PES), HAAMU-STENT, PASSION, SELECTION
Paclitaxel	Boston Scientific	TAXUS NIRx-Express	Stent sa umerenim oslobađanjem leka; razvijen samo u svrhe istraživanja	TAXUS II (moderate release cohort), TAXUS VI
Paclitaxel	AMG International	Pico Elite	CE	APPLAUSE
Paclitaxel	BioSensors	AXXION	CE	EAGLE
Paclitaxel	Quantum Medical/ Boston Scientific	QUANAM	Nije namenjen komercijalnoj upotrebi	SCORE

Prilagodjeno iz *Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes (Review); The Cochrane Collaboration*

Tabela 2. Stentovi obloženi Rapamycin/srodnim komponentama

Lek koji se otpusta	Proizvodjac	Stent	Status odobrenja za upotrebu	Naziv studije
<i>Rapamycin/srodne komponente</i>				
Sirolimus	Cordis	CYPHER BxVelocity	CE; FDA	C-SIRIUS, E-SIRIUS, RAVEL, SIRIUS, Ortolani, Pache, BASKET(SES), DECODE, DESSERT, DIABETES, Li2004, MISSION, PRISON II, SCANDSTENT, SCORPUS, SESAMI, SESSMART, STRATEGY, TYPHOON
Everolimus	Biosensors	Challenge S-stent	CE (nije više u komercijalnoj upotrebi)	FUTURE I, FUTURE II
Everolimus	Abbott	Xience V	CE; FDA	SPIRIT FIRST
Zotarolimus (ABT-578)	Medtronic	Endeavor	CE; FDA	ENDEAVOR II
Biolimus A9	BioSensors	BioMATRIX	CE	STEALTH
Tacrolimus	Sorin	Janus	CE	Han 2007, JUPITER II

Prilagodjeno iz *Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes (Review); The Cochrane Collaboration*

Tabela 3. Stentovi obloženi drugim komponentama

Lek koji se otpušta	Proizvođač	Stent	Status odobrenja za upotrebu	Naziv studije
<i>Drugi</i>				
Actinomycin	Guidant	Multi-Link Tetra	CE (nije namenjen komercijalnoj upotrebi)	ACTION
Dexamethasone	Abbott	Dexamet	CE	Konig
17 beta estradiol	X Cell Medical/OrbusNeichsGenous	Ethos	u studiji od 2006	ETHOS I

Prilagodjeno iz *Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes (Review); The Cochrane Collaboration*

Tabela 4. Ostali stentovi obloženi lekovima (DES) koji imaju CE oznaku

Lek koji se otpušta (grupa)	Lek koji se otpušta	Proizvođač	Stent
Taxane/srodne komponente	Paclitaxel	Intek	Apollo
	Paclitaxel	B.Braun	Coroflex Please
	Paclitaxel	Conor Medsystems	CoStar
	Paclitaxel	Sahajanand Medical Technologies	Infinium
	Paclitaxel	Balton	Luc Chopin
	Paclitaxel	Boston Scientific	Taxus Liberte (zamenice Taxus Express)
Rapamycin/srodne komponente	Biolimus A9	Terumo	Nobori
Drugi	Custom	Translumina (KiwiMed)	Yukon Choice

Prilagodjeno iz *Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes (Review); The Cochrane Collaboration*

1.4.4 Nedoumice oko upotrebe DES-a

1.4.4.1 Tromboza stenta

Krajem 2006. godine, na mnogim međunarodnim stručnim skupovima održana su predavanja koja upućuju na mogućnost povećanog rizika od kasne tromboze stenta kod bolesnika kojima je implantiran DES (31). Kako bi se razrešila ova nedoumica, FDA je održala hitan sastanak u decembru 2006. koji je rezultovao formiranjem novih preporuka o trajanju antiagregacione terapije nakon implantacije DES-a. Američko udruženje kardiologa u saradnji sa Američkim udruženjem za srce (*The American College of Cardiologists/American Heart Association*) izdalo je vodič za primenu perkutanih koronarnih intervencija (*percutaneous coronary intervention (PCI) guidelines*) (32) (koji je takođe podržan od Društva za kardiovaskularne angiografske intervencije i Britanskog društva za kardiovaskularne intervencije - *Society for Cardiovascular Angiography Interventions/ British Cardiovascular Intervention Society*) u kome se preporučuje produženje trajanja antiagregacione terapije pacijentima kojima je implantiran DES na najmanje 12 meseci. Nakon ovog vremena preporučuje se dalja procena potrebe za nastavkom terapije, uzimajući u obzir individualni rizik pacijenta sa DES-om od daljih srčanih događaja. Kod bolesnika kojima je implantiran BMS preporučeno trajanje antiagregacione terapije je od najmanje jednog do idealnih 12 meseci. Slične smernice, izdalo je i Evropsko udruženje kardiologa 2005. godine (33) u kojima se za pacijente sa implantiranim DES-om preporučuje 6-12 meseci trajanja antiagregacione terapije, a 3-4 nedelje za pacijente sa implantiranim BMS-om. Međutim, optimalno trajanje antiagregacione terapije ostaje i dalje nedoumica, a do tromboze stenta može doći i uprkos njenoj upotrebi.

Zbog toga se u novim smernicama o sprovođenju kliničkih studija vezanih za upotrebu DES-a, zahteva dugoročno praćenje sigurnosnih ishoda u svim studijama sa inače 12-mesečnim periodom praćenja, uz obavezno postojanje podataka 24-mesečnog praćenja kod većine pacijenta u vreme podnošenja prijave za dozvolu o upotrebi stenta na tržištu. Preporuka je zapravo od strane FDA da period praćenja pacijenata u studijama koje procenjuju upotrebu DES treba po protokolu produžiti na petogodišnji period praćenja (34).

Daljim razjašnjavanjem dokaza u vezi sa nedoumicama oko rizika od tromboze DES-a utvrđeno je, takodje, da je u sprovedenim kliničkim studijama sa upotrebom DES-a korišćen veliki broj različitih definicija za trombozu stenta. Zbog toga je, Konzorcijum za akademska istraživanja *Academic Research Consortium (ARC)* predložio novu definiciju tromboze stenta i uveo je kao standard koji obezbeđuje doslednost naučnog zaključivanja budućih studija. Predložena ARC definicija tromboze stenta identifikuje pacijente sa definitivnom/potvrđenom trombozom stenta, verovatnom i mogućom trombozom stenta u jasno definisanim vremenskim intervalima (rana, kasna i veoma kasna tromboza stenta) (35).

1.4.4.2 Isplativost zdravstvene tehnologije

Rane ekonomske analize (36,37) izvedene na podacima kliničkih studija, pokazale su da određeni tipovi stentova obloženih lekovima, pored toga što su klinički efektivni, predstavljaju i kost-efektivnu strategiju lečenja IHD u pojedinim ekonomskim sistemima. Međutim, nakon ovih, usledile su i druge ekonomske analize koje su ispitivale isplativost stentova obloženih lekovima van kliničkih studija, i u drugim zdravstvenim sistemima, podstaknute neodomicom o kost-efektivnosti DES-a u drugačijim situacijama finansiranja „stvarnog života“ van kliničkog ispitivanja. Analiza sprovedena od strane Jedinice za procenu zdravstvene tehnologije Kvebeka *Technology Assessment Unit, McGill University Health Centre, Quebec* (38) utvrdila je da DES ne predstavljaju isplativu tehnologiju i da bi njihova široka primena u lečenju ishemijske bolesti srca uvelikoj meri uticala na budžet bolnica.

Procene zdravstvene tehnologije izvršene u Velikoj Britaniji (39,40) sa korišćenjem podataka iz kliničkih studija ali i iz stvarne kliničke prakse Velike Britanije, zaključile su da je kod samo 5% bolesnika opravdana upotreba (tj. neophodno korišćenje) DES-a. Ovaj zaključak je bio zasnovan na tadašnjoj aktuelno većoj ceni DES-a u odnosu na BMS. Odluka o isplativosti određene tehnologije, medjutim, podložna je preispitivanju zaključaka koji zavise od analize promenljivih (uglavnom smanjenih) razlika u ceni ispitivanih tehnologija nakon nekog vremenskog perioda.

1.5 Važnost procene zdravstvene tehnologije

U SAD-u je u 2006. godini obavljeno oko 1.313.000 PCI procedura; od kojih je više od 70% izvedeno sa implantacijom DES-a (41). U Evropi je prijavljeno 769.766 procedura u 2004. godini, sa korišćenjem DES-a u 26% procedura (42). Evidentiran broj PCI u Velikoj Britaniji je 80.331u 2008. godini; od kojih se 92% završilo implantacijom stenta, a u 57% procedura je upotrebljen DES (43). U Srbiji je u 2010. godini izvedeno 10.010 PCI procedura; od čega je 94% završeno implantacijom stenta, a u 35% procedura je korišćen DES (44). Međutim, i pored široke upotrebe stentova obloženih lekovima u lečenju IHD, DES su trenutno dostupni samo po značajno većoj ceni u odnosu na BMS. Dodatni trošak korišćenja DES-a može biti opravdan smanjenjem stope ponovne revaskularizacije ciljane lezije tretirane arterije, ali, međutim, dodatni troškovi nove tehnologije mogu i ograničiti rasprostranjenost njihove primene na samo određene subpopulacije bolesnika. U Engleskoj i Velsu, aktuelni vodič Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izuzetnost *Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* na osnovu sprovedene procene zdravstvene tehnologije preporučuje upotrebu DES-a u lečenju ishemijske bolesti srca samo ukoliko je bolesna arterija promera (dijametra) manjeg od 3 mm ili je lezijom zahvaćeni deo arterije duži od 15 mm (tzv. visokorizične lezije za pojavu restenoze), pod uslovom da dodatni trošak DES-a u odnosu na BMS nije veći od £300 (45).

Cilj ovog istraživanja je procena zdravstvene tehnologije - koronarnih stentova koji se koriste u lečenju bolesti koja najviše doprinosi ukupnom opterećenju bolestima u Srbiji - ishemijskoj bolesti srca. Istraživanje sumira raspoložive naučne dokaze dugoročnog petogodišnjeg perioda praćenja kliničke efikasnosti DES-a procenjene smanjenjem stope srčanih događaja, sigurnosti DES-a procenjene pojavom kasne tromboze stenta i isplativosti primene DES-a u okviru našeg sistema zdravstvene zaštite.

3 CILJEVI

Ciljevi istraživanja su sledeći:

- Ispitati da li stentovi obloženi lekovima smanjuju rizik od ponovne revaskularizacije, u odnosu na klasične metalne stentove, u dugoročnom periodu praćenja;
- Ispitati da li stentovi obloženi lekovima imaju isti sigurnosni profil kao i klasični metalni stentovi;
- Proceniti troškove inicijalne procedure lečenja bolesnika sa stentovima, kao i ponovne revaskularizacije bolesnika sa in-stent restenozom;
- Uraditi ekonomsku analizu isplativosti perkutane koronarne revaskularizacije sa stentovima obloženim lekovima, u odnosu na klasične metalne stentove;
- Identifikovati raspoloživa sredstva, u okviru organizacione analize, koja predstavljaju postojeće resurse sistema zdravstvene zaštite za lečenje ishemijske bolesti srca metodama perkutane koronarne intervencije sa upotrebom stentova

3 METODE RADA

Procena zdravstvene tehnologije kao multidisciplinarni pristup u ovom istraživanju se sastoji iz tri dela:

- (1) sistematskog pregleda literature, u okviru koga je urađena meta analiza efektivnosti i sigurnosti koronarnih stentova;
- (2) analize isplativosti stentova obloženih lekovima, u odnosu na klasične metalne stentove, i
- (3) analize organizacionih aspekata uvođenja stentova obloženih lekovima.

3.1 Sistematski pregled literature

Formirana je posebna strategija pretraživanja sa ciljem da se pronađu publikacije koje razmatraju korišćenje stentova obloženih lekovima i klasičnih metalnih stentova u perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), sa posebnim osvrtom na stentove koji koriste sirolimus (rapamicin), paklitaksel ili zotarolimus kao antiproliferativni lek (Prilog I). Od baza podataka elektronske literature pretražene su: MEDLINE preko PubMed-a i Cochrane Library, i to - Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR). Svaka od navedenih baza podataka je posebno pretražena. Nema ograničenja u odnosu na jezik na kom je publikacija objavljena, dok je godina publikacije limitirana na 2000 – 2012, pošto su se koronarni stentovi obloženi lekovima pojavili na tržištu tek početkom 21. veka. Takođe su pretražene reference izdvojenih publikacija tokom elektronske pretrage, kako bi se pronašlo još publikacija od mogućeg značaja. Urađeno je i ručno pretraživanje skorašnjih brojeva časopisa iz oblasti lečenja koronarne bolesti radi pronalaženja eventualno novih publikacija koje još uvek nisu indeksirane u elektronskim bazama. Kao dodatak, urađeno je i ručno pretraživanje literature sa kardioloških kongresa. Takođe su pregledani Internet izvori namenjeni diseminaciji rezultata kardiovaskularnih studija (www.tctmd.com, www.theheart.org, www.clinicaltrialresults.org), uključujući i industrijski podržane vebstranice. Kontaktirani su i stručnjaci iz ove oblasti.

3.1.1 Kriterijumi za uključenje i isključenje iz studije

Pronađene publikacije su procenjivane za uključenje u studiju u dve faze, a sva neslaganja su razrešena diskusijom u svakoj fazi. Dva recenzenta su nezavisno pregledala sve naslove i sažetke i odabrala potencijalno relevantne publikacije. Kopije punih tekstova izabranih publikacija su pribavljene i procenjene nezavisno od strane dva recenzenta prema kriterijumima za uključenje u studiju.

Kriterijumi za uključenje:

Studije su smatrane podesnim za uključenje u studiju ukoliko zadovoljavaju sledeće kriterijume (Tabela 1):

Dizajn studije

- Randomizovane kontrolisane studije (RCT) i to dvostruko slepe

Populacija

- Bolesnici stariji od 18 godina sa koronarnom bolesti na nativnim koronarnim arterijama
- Bolesnici sa stabilnom anginom pektoris, akutnim koronarnim sindromom (ACS), koji uključuje akutni infarkt miokarda (AMI) (elevaciju ili depresiju ST segmenta, Q ili nonQ infarkt miokarda) i nestabilnu anginu pektoris, kao i bolesnici sa tzv. tihom ishemijom

Intervencija

Koronarni stentovi:

- Klasični metalni stentovi (BMS)
- Stentovi obloženi lekovima (DES):
 - Sirolimus (SES)
 - Paclitaxel (PES)
 - Zotarolimus (ZES)

ugrađeni kao elektivna procedura.

Poređenje

- Klasični metalni stentovi (BMS) u odnosu na stentove obložene lekovima (DES).

Ishodi

- Ispitivani su primarni ishodi: Studije su uključene ukoliko imaju podatke o jednom ili više sledećih kliničkih ishoda: smrt (ukupna, kardijalna, nekardijalna), akutni infarkt miokarda (Q i nonQ), revaskularizacija ciljne lezije (TLR) (koja podrazumeva perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) ili aortokoronarno premošćavanje - *bypass* hirurgiju (CABG)), revaskularizacija ciljne arterije (TVR), ili tromboza stenta (rana, kasna i veoma kasna).

Vreme

- Studije u trajanju od 5 godina

Definicija tromboze stenta: U cilju sprovođenja meta analize čiji je cilj ispitivanje sigurnosti DES u odnosu na BMS, gde je kao ishod posmatrana tromboza stenta, korišćene su dve definicije tromboze stenta: ranije korišćena definicija tromboze stenta prema protokolu (po kojoj je većina studija započeta) i skorije predložena Academic Research Consortium (ARC) definicija (46) (koju sadrži većina studija sa 5-ogodišnjim periodom praćenja).

Definicija tromboze stenta prema protokolu: Rana tromboza stenta, bilo da je akutna (u okviru 24 h) ili subakutna (između 24 h i 30 dana), je definisana prema protokolu kao angiografski dokumentovana okluzija ciljnog krvnog suda ili smrt/IM koji se dogodio u okviru 30 dana, a koji se ne može jasno povezati sa nekim drugim uzrokom sem sa okluzijom stenta. Definicija kasne tromboze stenta po protokolu je IM koji se dogodio nakon 30 dana posle inicijalne procedure na ciljnom krvnom sudu i angiografski je dokumentovan prisustvom tromba ili totalne okluzije ciljne lezije.

Academic Research Consortium (ARC) definicija tromboze stenta: ARC definicija sadrži jasno definisane vremenske intervale u kojima se desila tromboza: akutna tromboza (0 do 24h nakon implantacije stenta); subakutna tromboza (24h do 30 dana); kasna tromboza (30 dana do 1 godine) i veoma kasna tromboza stenta (1 do 5godine nakon ugradnje stenta). ARC definicija takođe uvodi 3 kategorije dokaza u

definisane tromboze stenta: potvrđena/definitivna, verovatna i moguća. “Potvrđena/definitivna” tromboza je definisana kao akutni koronarni sindrom sa simptomima, elektrokardiografskim promenama, ili dvostrukim uvećanjem kreatin fosfokinaze u kombinaciji sa ili angiografskom ili histopatološkom potvrdom tromboze stenta. “Verovatna” tromboza stenta je definisana kao bilo koji nerazjašnjeni smrtni ishod u okviru prvih 30 dana/nevezano od vremena proteklog od inicijalne procedure, ili bilo koji IM u odsustvu nekog drugog očiglednog uzroka koji je povezan sa dokumentovanom akutnom ishemijom područja ciljne arterije a bez angiografske potvrde tromboze stenta. “Moguća” tromboza stenta je definisana kao bilo koji nerazjašnjeni smrtni ishod nakon 30 dana od inicijalne procedure (47).

Kriterijumi za isključenje:

Studije su isključene na osnovu sledećih kriterijuma (Tabela 1):

Dizajn studije

- Otvorene studije
- Per – protokolanaliza

Populacija

- ne – nativne koronarne arterije
- primarna PCI
- lezija na glavnom stablu leve koronarne arterije

Intervencija

- stentovi obloženi drugim lekovima sem sirolimusa, paklitaksela ili zotarolimusa

Poređenja

- stentovi obloženi lekovima poređeni međusobno
- stentovi poređeni sa drugim perkutanim koronarnim intervencijama (balon angioplastika (PTCA), *by pass* hirurgija, aterektomija, rotablator, brahiterpija)

Ishodi

- publikacije koje izveštavaju o drugim ishodima (npr. samo intravaskularni ultrazvuk (IVUS) ili kvantitavna koronarna angiografija (QCA) bez kliničkih ishoda)

Vreme

- Studije u trajanju kraćem od 5 godina

Tabela 1. Kriterijumi za uključenje i isključenje publikacija koje razmatraju korišćenje BMS i DES u PCI

	Kriterijumi za uključenje*	Kriterijumi za isključenje
Dizajn studije	RCT dvostruko slepa	Otvorene studije Per-protokol analiza
Populacija	Stariji od 18 sa CAD na nativnim krvnim sudovima Bolesnici sa stabilnom anginom ili ACS	Ne-nativne koronarne arterije Primarna PCI “Glavno stablo”
Intervencija	DES : Sirolimus Paclitaxel Zotarolimus	DES koji nije sirolimus, paclitaxel ili zotarolimus
Poređenje	DES vs.BMS	Međusobno poređenje DES Stent vs. druge PCI intervencije
Ishodi	Smrt: ukupna, kardijalna inekardijalna Akutni infarkt miokarda: Q i nonQ Revaskularizacija ciljne lezije Revaskularizacija ciljne arterije Tromboza: rana, kasna i veoma kasna	Publikacije sa drugim ishodima (tj. IVUS ili QCA bez merenja kliničkih ishoda)
Vreme	5 godina	Kraće od 5 godina

*Svi kriterijumi moraju biti zadovoljeni; RCT Randomizovana kontrolisana studija; CAD Koronarna arterijska bolest; DES Stentovi obloženi lekovima; BMS Klasični metalni stentovi; ACS Akutni koronarni sindrom; PCI Perkutana koronarna intervencija; IVUS Intravaskularni ultrazvuk; QCA Kvantitativna koronarna angiografija

3.1.2 Dobijanje podataka

Ekstrakcija podataka iz publikacija je urađena od strane dva recenzenta. Podaci su nezavisno vađeni od strane jednog recenzenta, a zatim ih je kontrolisao drugi recenzent. Podaci su unošeni u prethodno definisan upitnik koji sadrži informacije o karakteristikama studija, kriterijumima za uključenje i isključenje iz studije, demografskim osobinama bolesnika i komorbiditetima, karakteristikama lečenih arterija i lezija i kliničkim ishodima. Podaci koji su dobijeni iz više različitih izvora, a odnose se na jednu studiju upisivani su u jedan upitnik (Prilog II).

3.1.3 Procena kvaliteta studija

Dva recenzenta su nezavisno uradila evaluaciju kvaliteta metoda rada uključenih primarnih studija korišćenjem Džadad skale za randomizovane kliničke studije (48) (Prilog III).

3.1.4 Statistička analiza

3.1.4.1 Deskriptivna statistika

Podaci dobijeni iz publikacija su prikazani u formi apsolutnih i relativnih brojeva – procenata bolesnika sa određenom karakteristikom ili događajem. Ukoliko je u publikaciji prikazan samo procenat određene varijable, izračunat je apsolutni broj bolesnika sa datom karakteristikom ili događajem. Za prikazivanje numeričkih varijabli korišćena je aritmetička sredina sa standardnom devijacijom.

3.1.4.2 Meta analiza

Meta-analiza je urađena u saglasnosti sa pravilima prihvaćenim od strane Cochrane Collaboration - Cochrane Reviewer's Handbook (49).

Za svaki ishod je urađena meta analiza i izračunat unakrsni odnos šansi (OR) efekta stentova obloženih lekovima (DES) u odnosu na klasične metalne stentove

(BMS). U svakoj meta analizi urađen je Kohrejnov Q test heterogenosti i merena je neravnomernost efekata intervencije kroz odabrane studije (I^2 ; procenat ukupne varijanse kroz studije koji je nastao zbog heterogenosti pre nego zbog slučajnosti). Korišćena su dva metoda sumiranja podataka: Mantel-Henšel-ov model fiksiranih i slučajnih efekata (opisan od strane DerSimoniana i Lairda) (50). Prvi je korišćen za sumiranje ishoda koji se tiču efikasnosti intervencija, a drugi za sumiranje ishoda koji se tiču sigurnosti intervencija. Pošto su ovi drugi ishodi retki, meta analiza može potceniti pravi efekat DES u odnosu na BMS, pa je zbog toga korišćen metod izračunavanja Pitovog unakrsnog odnosa šansi koji je najmanje pristrasan i ima najveću moć sumiranja rezultata od svih metoda koji se trenutno koriste (51). Za svaki ishod je nacrtan poseban *forest plott* koji prikazuje vrednosti unakrsnog odnosa zajedno sa 95% intervalom poverenja. Prisustvo publikacione pristrasnosti je ispitano korišćenjem grafičke metode - *funnel plotta*. Statistička analiza je urađena korišćenjem programa Rev Manager (Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2003).

3.2 Analiza isplativosti DES vs BMS

U okviru ekonomske analize isplativosti formiran je analitički model odlučivanja kako bi se odredili petogodišnji troškovi i ishodi lečenja bolesnika koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) koja uključuje ugradnju stentova. Pri tom su poređene dve mogućnosti lečenja: 1) PCI sa klasičnim metalnim stentovima (BMS) i 2) PCI sa stentovima obloženim lekovima (DES).

3.2.1 Ugao gledišta i vremenski okvir

Analiza je rađena iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje, a vremenski period obuhvata pet godina nakon urađene intervencije.

3.2.2 Ispitivana populacija

Analiza je rađena na populaciji bolesnika sa koronarnom bolesti, koji imaju jednu novu leziju na nativnim koronarnim arterijama, identifikovanim kroz sistematski pregled i meta-analizu.

3.2.3 Analitički model odlučivanja

Klinički putevi koji prate primenu DES i BMS tokom PCI razmatranisu korišćenjem modela stabla odlučivanja. Model obuhvata četiri moguća klinička puta nakon PCI sa ugradnjom stenta:

- bez revaskularizacije,
- perkutana koronarna revaskularizacija (PCI) sa stentom,
- perkutana koronarna revaskularizacija bez stenta (PBA) i
- hiruška revaskularizacija miokarda (CABG).

Svaki klinički put ima različite troškove i kliničke ishode. Verovatnoća prolaska kroz svaki put se razlikuje u odnosu na primenjenu inicijalnu proceduru.

3.2.4 Izvori podataka

U modelu su korišćeni različiti izvori podataka, uključujući podatke dobijene iz stvarne kliničke prakse, zajedno sa podacima dobijenim iz randomizovanih kliničkih studija uključenih u sistematski pregled i meta-analizu. Ulazni parametri modela su klasifikovani u sledeće kategorije:

- ulazne varijable verovatnoće ponovne revaskularizacije,
- ulazne varijable troškova lečenja i
- ulazne varijable socijalne koristi.

3.2.4.1 Verovatnoća ponovne revaskularizacije

Ulazne varijable verovatnoće ponovne revaskularizacije korišćene u modelu dobijene su iz studija uključenih u sistematski pregled i meta-analizu. Ove varijable uključuju verovatnoću ponovne revaskularizacije bilo kog tipa, zajedno sa proporcijom mogućih tipova revaskularizacije (PCI sa stentom, PCI bez stenta i CABG). Model pretpostavlja da je tip ponovne revaskularizacije nezavisan od vrste primenjene inicijalne procedure, tj. pretpostavlja da je proporcija svakog tipa revaskularizacije ista za DES i BMS grupu.

3.2.4.2 Troškovi korišćenja zdravstvene zaštite

Troškovi korišćenja zdravstvene zaštite klasifikovani su kao a) troškovi inicijalne procedure, uključujući troškove stenta i b) troškovi ponovne revaskularizacije nakon inicijalne PCI. Cene troškova lečenja preuzete su iz zvaničnog troškovnika Klinike za kardiologiju i Klinike za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije i predstavljaju troškove koje Republički fond za zdravstveno osiguranje plaća davaocima navedenih usluga.

Troškovi inicijalne procedure: Model pretpostavlja da su troškovi inicijalne PCI hospitalizacije identični za DES i BMS grupe osim za trošak implantiranog stenta/ova. Zbog toga su samo troškovi stenta uključeni u troškove inicijalne procedure. Ukupni troškovi stenta su računati u odnosu na prosečnu cenu jednog stenta i prosečan broj implantiranih stentova po bolesniku tj. leziji u inicijalnoj proceduri. Cena DES stenta predstavlja prosečnu cenu DES stentova koji se koriste u Srbiji, izračunatu u odnosu na njihovo relativno učešće na tržištu. Cena BMS stenta predstavlja jedinstvenu cenu klasičnog stenta na tržištu. Prosečan broj implantiranih stentova tokom inicijalne procedure je dobijen iz studija uključenih u sistematski pregled i meta-analizu, i isti je za oba korišćena tipa stenta. Inicijalni trošak procedure, prema tipu stenta, izračunat je množenjem troška pojedinačnog stenta i prosečnog broja stentova korišćenih tokom inicijalne procedure.

Troškovi ponovne revaskularizacije: Troškovi su izračunati za tri tipa revaskularizacije uključena u model, PCI sa stentom, PCI bez stenta (PBA) i CABG. Ovi troškovi se sastoje prvenstveno od bolničkih troškova udruženih sa revaskularizacionim procedurama, i ne zavise od inicijalno primenjene procedure (DES ili BMS). Bolnički troškovi za PBA predstavljaju troškove koje Fond za zdravstveno osiguranje plaća davaocima (Klinika za kardiologiju KC Srbije), za elektivno sprovedenu proceduru. Ukupan trošak stenta je dodat na trošak PBA procedure u proračunu troškova revaskularizacije sa ugradnjom stenta. Ukupan trošak stenta u ponovnoj revaskularizaciji izračunat je u odnosu na prosečnu cenu jednog stenta i prosečan broj implantiranih stentova po bolesniku tj. leziji u ponovnoj revaskularizaciji. Obzirom da ne postoje podaci o proporcionalnoj zastupljenosti različitih tipova stentova u ponovnoj revaskularizacionoj proceduri, model je pretpostavio 100% upotrebu DES u ponovnoj PCI sa ugradnjom stenta, imajući u vidu da će pri tretiranju restenotičnih lezija biti upotrebljena efikasnija procedura. Proračun prosečnog broja stentova je baziran na podacima dobijenim iz odabranih studija uključenih u meta-analizu. Ukupan trošak stenta u ponovnoj revaskularizacionoj proceduri baziran je dakle na prosečnom trošku stenta i prosečnom broju stentova implantiranih u ponovnoj revaskularizacionoj proceduri, uz pretpostavku o 100% - oj implantaciji DES stentova. Trošak CABG procedure predstavlja trošak koji Fond za zdravstveno osiguranje plaća pružaocima usluga (Klinika za kardiohirurgiju KC Srbije).

3.2.4.3 Kvalitet života

Kvalitet života kvantifikovan je kao očekivani broj kvalitetom prilagođenih godina života (QALY) za svaku ispitivanu grupu tokom petogodišnjeg vremenskog okvira predviđenog u modelu. Predviđena su dva različita uticaja ponovne revaskularizacije na kvalitet života koja su obuhvaćena u QALY proračunu: 1) uticaj simptoma angine pektoris na kvalitet života pre revaskularizacione procedure i 2) uticaj vremena oporavka na kvalitet života posle revaskularizacione procedure. Vrednosti koristi (*Utility*) koje obuhvataju ove uticaje dobijene su iz *Arterial Revascularization Therapy Studies (ARTS)* (52). Ukupan broj QALY tokom jedne godine izračunat je na osnovu ovih uticaja i korišćen u ekonomskom modelu odlučivanja (53).

3.2.5 Ishodi analize isplativosti

Troškovi uključeni u model obuhvataju troškove inicijalne procedure, zajedno sa troškovima ponovne revaskularizacije u 1, 2, 3, 4 i 5-oj godini posle inicijalne PCI i prikazani su za svaku godinu praćenja kumulativno tokom petogodišnjeg perioda praćenja od inicijalne revaskularizacione procedure.

Klinički ishodi uključuju očekivani broj revaskularizacija i očekivane na kvalitet prilagođene godine života u toku 1, 2, 3, 4 i 5-e godine posle inicijalne PCI, i prikazani su, takođe, za svaku godinu praćenja kumulativno tokom petogodišnjeg perioda praćenja od inicijalne revaskularizacione procedure.

Dva ishoda analize isplativosti su računata i izražena u vidu *koeficijenta rastuće isplativosti (ICER)* prema formuli (54):

$$ICER = (C_{DES} - C_{BMS}) / (E_{DES} - E_{BMS})$$

gde E predstavlja efektivnost, a C troškove, kao:

- 1) rastući troškovi po izbegnutoj revaskularizaciji – u analizi *troškova i efekata* i
- 2) rastući troškovi po dobijenom QALY – u analizi *troškova i socijalne (društvene) koristi*.

Kao dodatak odlučivanju u analizi isplativosti pored koeficijenta rastuće isplativosti (ICER) izračunata je i *rastuća neto novčana korist (INMB)* prema formuli (55, 56):

$$\Delta NMB = \Delta E * WTP - \Delta C$$

gde E predstavlja efektivnost, C troškove i WTP granicu socijalno prihvatljive isplativosti.

3.2.6 Analiza senzitivnosti

Senzitivnost odnosno osetljivost prikazanog ekonomskog modela odlučivanja DES vs BMS na nesigurnosti vezane za tačkaste procene ulaznih parametara modela testirana je analizom senzitivnosti.

Probabilistička analiza senzitivnosti (PSA) (57,58): U ovom pristupu, umesto tačkastih ocena, parametrima u modelu pridružene su raspodele verovatnoća. Simulacionim tehnikama su istovremeno izvlačeni slučajni uzorci iz ovih distribucija i generisani rezultujući prosečni troškovi i efekti dve ispitivane strategije lečenja (59). Za potrebe PSA urađeno je 1000 Monte Carlo simulacija. Beta distribucija pridružena je svim varijablama koje su ograničene vrednostima 0 i 1 (npr. utility values). Dircheletova distribucija je pridružena svim varijablama koje su kategorijalne i koje imaju više od dve kategorije (npr. tip revaskularizacije) (60). Ostalim varijablama pridružene su Gamma ili Normalna raspodela.

Ispitivana nesigurnost odlučivanja u modelu korišćenjem PSA prikazana je u formi: 1) ICE dijagrama rasipanja i 2) krive verovatnoće prihvatanja troškova i efekata (CEAC) (61). Na dijagramu rasipanja prikazani su tačkasti parovi podataka koji predstavljaju rastuće troškove i efekte dobijene simulacionim tehnikama poređenja DES vs BMS. Na grafikonu je obeležen i 95% interval poverenja (oblika elipse). Kriva verovatnoće prihvatanja troškova i efekata (CEAC) korišćena je za prikazivanje verovatnoće kost-efektivnosti primene DES-a u odnosu različite granične vrednosti socijalno prihvatljivog troška po izbegnutoj revaskularizaciji ili dobijenom QALY.

Jednosmerna/univarijantna analiza senzitivnosti (62): Robustnost modela prema pretpostavkama o mogućim vrednostima ulaznih parametra modela testirana je univarijantnom analizom senzitivnosti. Ulazni parametri modela koji su obuhvaćeni univarijantnom analizom senzitivnosti su: broj stentova/po pacijentu u inicijalnoj i ponovnoj revaskularizacionoj proceduri, razlika u efektivnosti DES vs BMS merena stopom ponovne revaskularizacije, razlika u kvalitetu života nastala zbog čekanja na *by pass* hirurgiju bolesnika kojima je potrebna ponovna revaskularizaciona procedura, relativna zastupljenost *by pass* hirurgije u ukupnoj stopi ponovne revaskularizacije, inicijalna cena stenta i cena *by pass* hirurgije. Radi lakšeg poređenja rezultati jednosmerne analize senzitivnosti prikazani su grafički Tornado dijagramom (referenca). Tornado dijagram predstavlja skup jednosmernih analiza senzitivnosti prikazanih na jednom grafikonu, gde je za svaku varijablu uključenu u analizu generisan jedan horizontalni stubić. Očekivana (tj. rastuća) vrednost ispitivane varijable u analizi senzitivnosti prikazana je na horizontalnoj osi, tako da svaki stubić predstavlja opseg očekivanih (tj. rastućih) vrednosti koje nastaju variranjem varijable na koju se odnose.

Široki stubić prikazuje varijablu koja ima veliki potencijalni efekat na očekivanu vrednost modela. Grafikon je nazvan Tornado dijagram prema rasporedu stubića poredanih tako da se najširi stubić (sa potencijalno najvažnijom nesigurnošću tačkaste ocene) nalazi na vrhu, a najuži na dnu grafikona, što daje levkasti izgled grafikonu.

Dizajn i sve analize analitičkog modela stabla odlučivanja sprovedene su korišćenjem TreeAge Pro Suite 2009 softverskog paketa koji u sebi sadrži i modul za izvođenje ekonomskih analiza iz domena zdravstvene zaštite (TreeAge Software with HealthCare Module, Inc., Williams-town, Massachusets)

3.3 Analiza organizacionih aspekata

Pod organizacionim aspektima podrazumevano je prepoznavanje raspoloživih sredstava, i to kako materijalnih sredstava, tako i profesionalnih veština i znanja, koja predstavljaju postojeće resurse sistema zdravstvene zaštite za lečenje ishemijske bolesti srca metodama perkutane koronarne intervencije sa upotrebom stentova (PCI).

4 REZULTATI

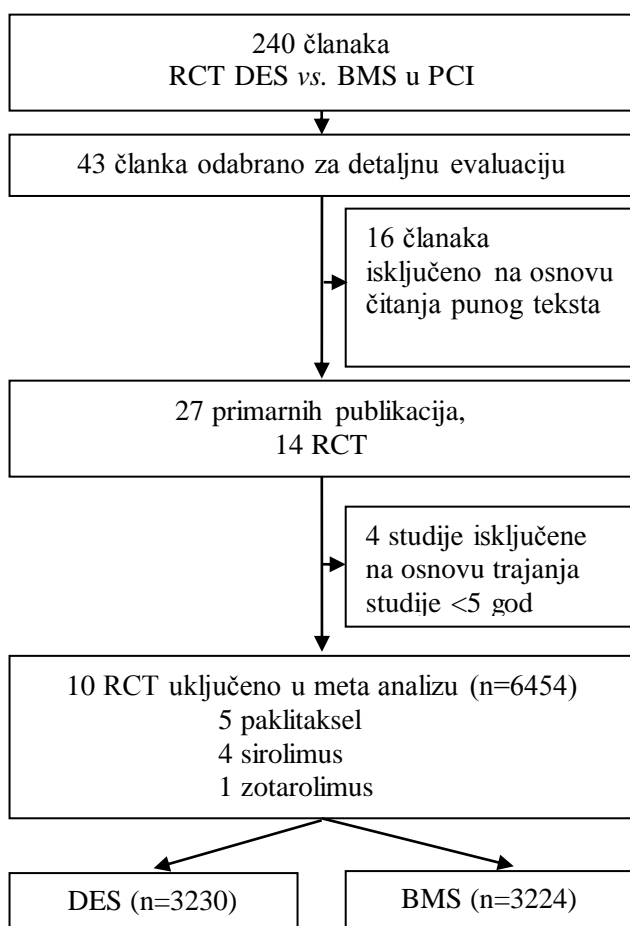
4.1 Sistematski pregled literature

Prema kriterijumima za uključenje, primenom strategije pretraživanja (Prilog I) formirane sa ciljem da se pronađu publikacije koje razmatraju korišćenje stentova obloženih lekovima i klasičnih metalnih stentova u perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), sa posebnim osvrtom na stentove koji koriste sirolimus, paklitaksel ili zotarolimus kao antiproliferativni lek, identifikovano je 10 randomizovanih kliničkih studija sa ukupno 6454 bolesnika uključenih u meta analizu. Proces odabira publikacija je započeo sa 240 pronađenih citata (Grafikon 1). Nakon odbacivanja duplikata i početnog pregleda naslova i abstrakata došlo se do 85 jedinstvenih citata. Dalji pregled naslova i sažetaka je identifikovao 26 članaka koji sadrže kliničke podatke koji se odnose na korišćenje DES u poređenju sa BMS. Još 17 citata je dobijeno ručnom pretragom literature. Svi citati koji su potencijalno sadržali podatke o korišćenju DES u poređenju sa BMS su pribavljeni u verziji punog teksta. Isključenih radova iz dalje evaluacije na bazi čitanja punog teksta je bilo 16. Od ovih članaka, 7 studija je bilo randomizovano ali ne i slepo, 6 članaka su bile subanalize sa drugim ishodima ili subanalize već uključenih studija, 1 studija je opisivala poređenje DES sa DES, 1 članak nije bio primarni izveštaj kliničke studije i 1 članak nije bio randomizovana studija, što je zaključeno na osnovu čitanja punog teksta radova. Pregled punog teksta prikupljenih radova je identifikovao 27 primarnih publikacija koje se sastoje od 14 jedinstvenih primarnih studija. Deset studija - RAVEL (63), SIRIUS, SIRIUS – E, SIRIUS – C (64-66) studije, TAXUS I, II, IV, V i VI studije (67-71) i ENDEAVOR II (72) su imale unapred određeno dugoročno praćenje uključenih ispitanika od 5 godina i uključene su u meta-analizu, dok se u drugim studijama protokolom definisano praćenje završilo nakon 9 meseci (73), jedne godine (74) i 2 godine (75,76).

U pet studija (TAXUS I, TAXUS II, TAXUS IV, TAXUS V i TAXUS VI) (67-71) je korišćen paklitaksel stent, u 4 sirolimus stent (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS) (63-66), dok je u jednoj studiji korišćen zotarolimus stent (ENDEAVOR) (72). Još sedam publikacija je izveštavalo o dugoročnom praćenju bolesnika sa Paklitaksel stentom (podaci dugoročnog praćenja TAXUS studija) (77-83), osam o dugoročnom

praćenju bolesnika sa Sirolimus stentom (podaci dugoročnog praćenja RAVEL i SIRIUS studija) (84-91), dok je jedna publikacija izveštavala o dugoročnom praćenju bolesnika sa Zotarolimus stentom (podaci dugoročnog praćenja ENDEAVOR II studije) (92).

Grafikon 1. Flowchart odabira studija (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima; PCI Perkutana koronarna intervencija; RCT Randomizovana kontrolisana studija)



4.1.1 Karakteristike i kvalitet odabranih studija

Karakteristike odabranih studija i uključenih bolesnika: Od januara 2000. godine do marta 2004. godine, bolesnici sa jednom novom (de-novo) ili restenotičnom lezijom (samo u TAXUS I studiji) (67) na nativnim koronarnim arterijama različitog dijametra i dužine su uključeni u izabrane studije. Karakteristike odabranih studija prikazane su u Tabeli 2. Od randomizovanih bolesnika, kod 3230 bolesnika je ugrađen DES, dok je kod 3224 bolesnika implantiran BMS. Zbirne demografske karakteristike, prateća oboljenja i karakteristike obrađivanih lezija bolesnika uključenih u odabrane studije prikazani su u Tabeli 3, dok je prikaz karakteristika uključenih bolesnika po pojedinačnim studijama dat u Prilogu IV. Proceduralni i follow – up angiografski rezultati prikazani su u Prilogu V.

Tabela br.2. Karakteristike studija uključenih u meta – analizu DES vs. BMS

Studija	n	Geografska lokacija	Platforma stenta	Kinetika leka	Referentni dijametar	Dužina lezije	Max br. lezija	5 god praćenje (%)	Praćenje angiografija n (%)
Sirolimus – stent									
RAVEL	238	Global	Bx Velocity	Slow	2.5–3.5	<18	1	94.5%	6 mes; 211 (88.7%)
SIRIUS	1058	USA	Bx Velocity	Slow	2.5–3.5	15–30	1	96.9%	8 mes; 703 (66.4%)
E-SIRIUS	352	Europe	Bx Velocity	Slow	2.5–3.0	15–32	1	97.7%	8 mes; 308 (87.5%)
C-SIRIUS	100	Canada	Bx Velocity	Slow	2.5–3.0	15–32	1	98.0%	8 mes; 88 (88.0%)
Paclitaxel – stent									
TAXUS-I	61	Germany	NIRx	Slow	3.0–3.5	≤12	1	100.0%	6 mes; 59 (96.7%)
TAXUS-II	536	Global	NIRx	Slow/moderate	3.0–3.5	≤12	1	95.0%	6 mes; 520 (97.0%)
TAXUS-IV	1314	USA	Express	Slow	2.5–3.75	10–28	1	95.0%	9 mes; 559 (42.5%)
TAXUS-V	1156	USA	Express2	Slow	2.25–4.0	10–46	1	95.2%	9 mes; 990 (85.6%)
TAXUS-VI	446	Europe	Express2	Moderate	2.5–3.75	18–40	1	95.7%	9 mes; 417 (93.5%)
Zotarolimus – stent									
ENDEAVOR II	1193	Global	Driver	Slow	2.25-3.5	14-27	1	97.1%	8 mes; 531 (88.5%)

Tabela 3. Osnovne karakteristike ispitivane populacije uključene u meta – analizu DES vs. BMS

Varijabla	SES	BMS	PES	BMS	ZES	BMS
Starost, god	61.9±11.1	61.9±10.7	62.4±10.8	62.2±10.6	61.6±10.5	61.9±10.5
Muški pol, n/N (%)	629/878(71.6)	622/870(71.5)	1271/1755(72.4)	1278/1758(72.7)	461/597(77.2)	449/596(75.3)
Dijabetes, n/N (%)	195/878(22.2)	233/868(26.8)	408/1755(23.2)	419/1758(23.8)	108/595(18.2)	132/595(22.2)
Dijabetes tp insulinom, n/N (%)	51/878(5.8)	62/868(7.1)	127/1729(7.3)	138/1730(8.0)	NR	NR
Hipertenzija, n/N (%)	557/873(63.8)	548/866(63.3)	1217/1755(69.3)	1191/1754(67.9)	NR	NR
Hiperlipidemija, n/N (%)	613/866(70.8)	617/859(71.8)	1230/1744(70.5)	1237/1751(70.6)	476/591(80.5)	455/592(76.9)
Pušenje, n/N (%)	183/862(21.2)	210/858(24.5)	413/1742(23.7)	401/1749(22.9)	207/587(35.3) [†]	207/588(35.2) [†]
Koronarna arterija, n/N (%)						
LAD	408/875(46.6)	407/872(46.7)	733/1744(42.0)	730/1752(41.7)	255/590(43.2)	281/591(47.5)
Cx	181/875(20.7)	181/872(20.8)	444/1744(25.5)	419/1752(23.9)	132/590(22.4)	125/591(21.2)
RCA	254/875(29.0)	254/872(29.1)	560/1744(32.1)	592/1752(33.8)	203/590(34.4)	185/591(31.3)
LM	3/875(0.3)	3/872(0.3)	NA	NA	NA	NA
Venski graft	0/875	1/872(<0.1)	NA	NA	NA	NA
Referentni dijametar, mm	2.72±0.45	2.72±0.48	2.74±0.51	2.74±0.51	2.74±0.48	2.76±0.49
Min luminalni dijametar, mm	0.94±0.37	0.93±0.36	0.91±0.35	0.91±0.37	0.83±0.34	0.84±0.35
Dijametar stenozе, %	65.2±11.9	65.7±11.6	67.0±10.9	66.8±11.5	69.7±10.8	69.5±11.0
Dužina lezije, mm	13.8±5.7	13.9±5.9	15.1±7.9	15.1±8.0	14.05±5.57	14.38±5.73
Broj stentova	1.42±0.69	1.39±0.61	1.21±0.48	1.19±0.46	1.13	1.12
Ukupna dužina stenta, mm	22.9±9.0	22.5±8.1	24.4±11.2	24.1±11.1	23.4	23.4

* Numerički podaci su prikazani kao x ±SD; NA nije primenljivo; NR nema podataka; [†] pušenje je prikazano kao pozitivna istorija pušenja

Antiagregaciona terapija: Intraproceduralno korišćenje glikoprotein IIb/IIIa inhibitora je bilo različito u ispitivanim studijama. Bolesnici su otpušteni sa preporukom uzimanja aspirina i klopidogrela tokom različitih vremenskih perioda (dok su neki bolesnici dobijali tiklopidin i cilostazol). Tačna terapijska doza i trajanje terapije prikazano je u Tabeli 4.

Tabela 4. Antiagregaciona farmakoterapija u RCT studijama uključenim u meta-analizu

Studija	Aspirin		Klopidogrel	
	Doza	Trajanje	Doza	Trajanje
RAVEL	100mg dnevno	neograničeno	75 mg dnevno [†]	2 meseca
SIRIUS	325 mg dnevno	nije naznačeno	75 mg dnevno	3 meseca
ESIRIUS	100mg dnevno	neograničeno	75 mg dnevno [†]	2 meseca
CSIRIUS	81/325mg dnevno	neograničeno	75 mg dnevno	2 meseca
TAXUS I	>80mg dnevno	12 meseci	75 mg dnevno	6 meseci
TAXUS II	75 mg dnevno	neograničeno	75mg dnevno [†]	6 meseci
TAXUS IV	325 mg dnevno	neograničeno	75 mg dnevno	6 meseci
TAXUS V	325 mg dnevno	neograničeno	75 mg dnevno	≥6 meseci
TAXUS VI	≥75mg dnevno	≥6 meseci	75 mg dnevno	≥6 meseci
ENDEAVOR II	≥75mg dnevno	neograničeno	75 mg dnevno	3 meseca

[†] ili tiklopidin 250 mg 2xdnevno

Kvalitet studija: Procena kvaliteta studija je rađena prema *Džadad* skali. Sve uključene studije su imale 4 ili 5 poena od maksimalno 5 mogućih poena. U svim studijama je rađena analiza kako je nameravana (*ITT analysis*), sve su saopštavale odustajanje od tretmana određenog randomizacijom i sve su završile dugoročni period praćenja od 5 godina uz gubitak bolesnika u toku praćenja < 10%.

4.1.2 Publikaciona pristrasnost

Prisustvo publikacione pristrasnosti ispitivano je za svaki ishod zasebno konstruisanjem odgovarajućeg levkastog dijagrama (*funnel plot-a*). Konstruisani

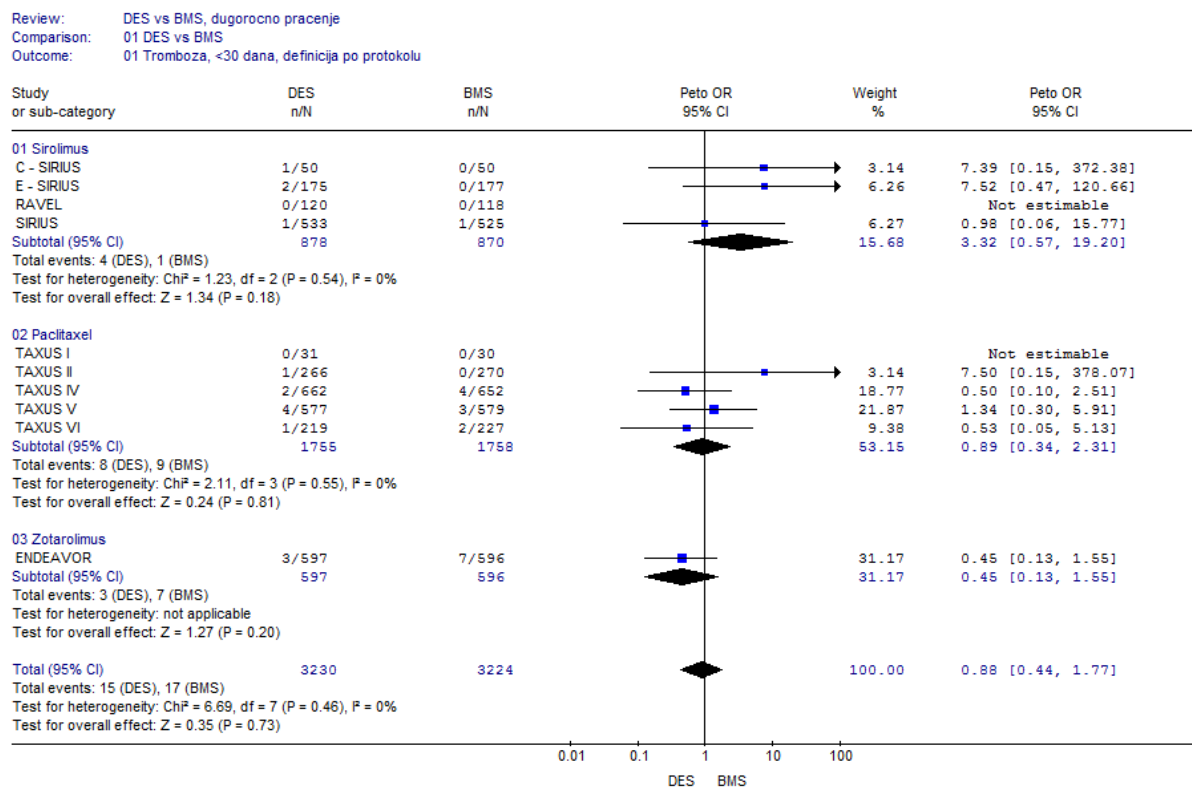
levkasti dijagrami ne pokazuju prisustvo publikacione pristrasnosti (detaljnije u Prilogu VI).

4.1.3 Uporedna analiza sigurnosti DES vs BMS

4.1.3.1 Tromboza

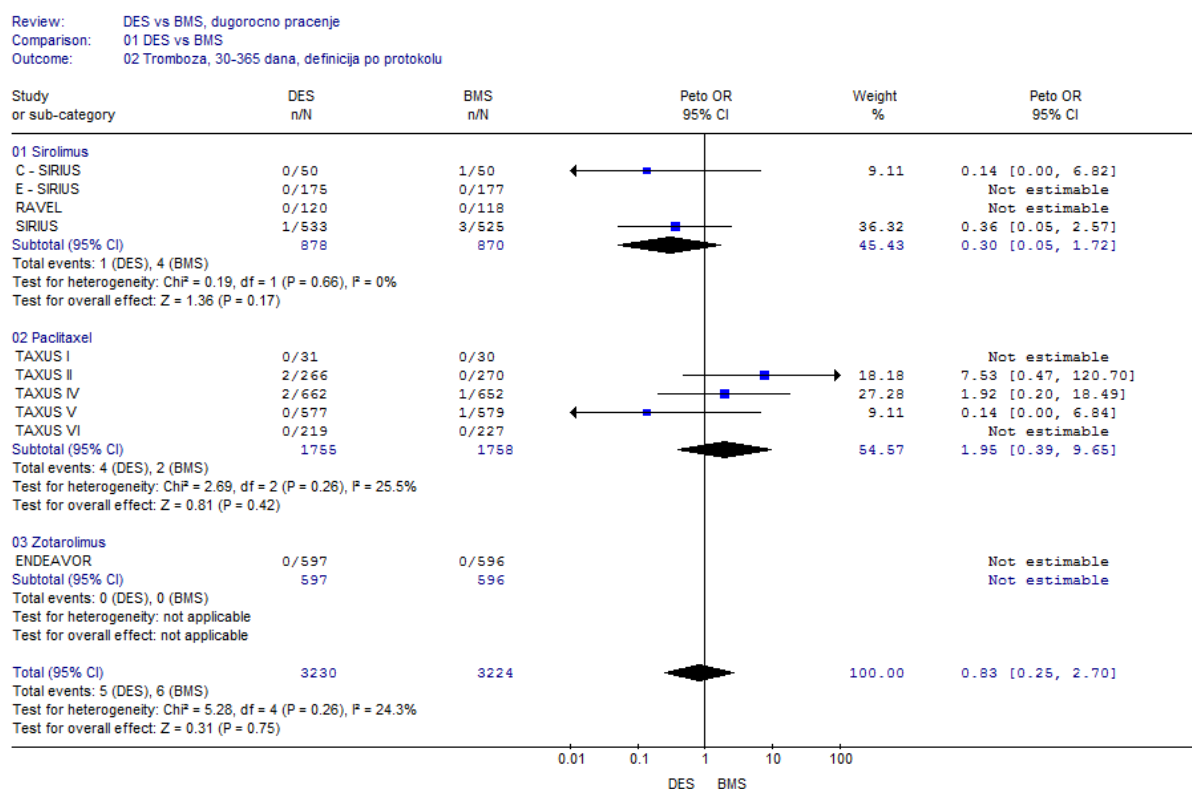
Prema protokol definiciji: Incidenca rane tromboze stenta (za događaje do 30 dana nakon inicijalne procedure) nezavisno od tipa stenta je 0.50%. Incidence su 0.46% za DES i 0.53% za BMS. Rezultati meta – analize rane tromboze stenta prema protokol definiciji prikazani su Grafikonom 2. Za trombozu stenta ≤ 30 dana nakon inicijalne procedure OR je 0.88 (95% CI: 0.44–1.77). Ne postoji razlika u incidenci rane tromboze kod bolesnika lečenih DES u poređenju sa bolesnicima lečenim BMS ($p > 0.05$).

Grafikon 2. Meta analiza rane tromboze stenta DES vs. BMS prema protokol definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Kasna tromboza stenta (koja se javila od 30 dana do 1 godine nakon ugradnje stenta) je bila retka. Nekoliko studija nisu prijavile ni jedan događaj u poređenim grupama. Incidenca kasne tromboze stenta nezavisno od tipa stenta je 0.17%. Incidence su 0.15% za DES i 0.19% za BMS. Rezultati meta – analize kasne tromboze stenta prema protokol definiciji prikazani su Grafikonom 3. Ne postoji razlika u incidenci kasne tromboze kod bolesnika lečenih DES u poređenju sa bolesnicima lečenim BMS ($p>0.05$ za oba ishoda). Za trombozu stenta od 30-og dana do 1 godine praćenja nakon ugradnje stenta OR iznosi 0.83 (95% CI: 0.25–2.70).

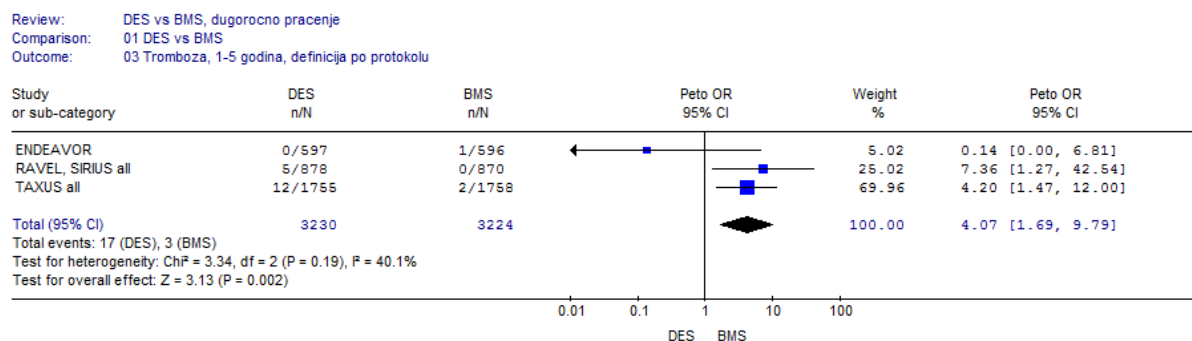
Grafikon 3. Meta analiza kasne tromboze stenta DES vs. BMS prema protokol definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Incidenca veoma kasne tromboze stenta (koja se javila od 1 do 5 godine nakon ugradnje stenta) nezavisno od tipa stenta je 0.31%. Incidence veoma kasne tromboze su 0.53% za DES i 0.09% za BMS. Postoji statistički značajna razlika u incidenci veoma kasne tromboze stenta definisane prema protokol definiciji ($p=0.002$). Vrednost OR za

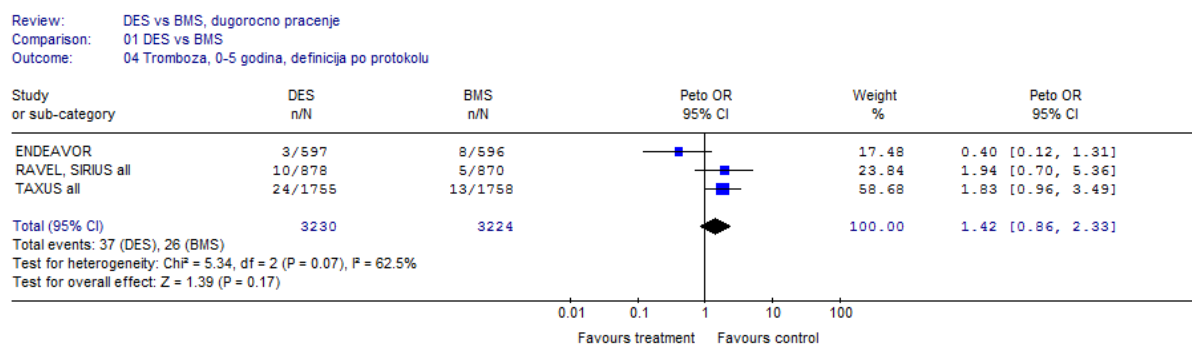
veoma kasnu trombozu stenta prema protokol definiciji iznosi 4.07 (95%CI: 1.69-9.79) (Grafikon 4).

Grafikon 4. Meta analiza veoma kasne tromboze stenta DES vs. BMS prema protokol definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Ukupna incidenca tromboze stenta u petogodišnjem periodu praćenja nezavisno od tipa stenta je 0.98%. Incidence su 1.14% za DES i 0.81% za BMS. Ne postoji statistički značajna razlika u ukupnoj incidenci tromboze stenta definisane prema protokol definiciji u petogodišnjem periodu praćenja ($p > 0.05$). Zbirna vrednost OR za petogodišnju trombozu stenta prema protokol definiciji prikazana je na Grafikonu 5 i iznosi 1.42 (95%CI: 0.86-2.33). Studije koje su ispitivale stent sa lekom Sirolimus nemaju publikovane podatke o trombozi stenta po protokolu za 5 godina praćenja, tako da su u meta – analizu ušli podaci četvorogodišnjeg praćenja ovih studija.

Grafikon 5. Meta analiza petogodišnje tromboze stenta DES vs. BMS prema protokol definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Prema ARC definiciji: Incidence rane, kasne, veoma kasne i ukupne petogodišnje tromboze stenta bazirane na novoj ARC definiciji tromboze prikazane su u Tabeli 5. Radi lakšeg poređenja, uporedno su prikazane i incidence tromboze prema protokolu. TAXUS VI studija nema publikovane podatke o trombozi stenta prema ARC definiciji, tako da ova studija nije ušla u meta-analizu tromboze stenta prema ARC definisanim kategorijama tromboze, dok ENDEAVOR studija nema publikovane podatke o ARC kategoriji definitivne tromboze, već samo definitivne+verovatne tromboze.

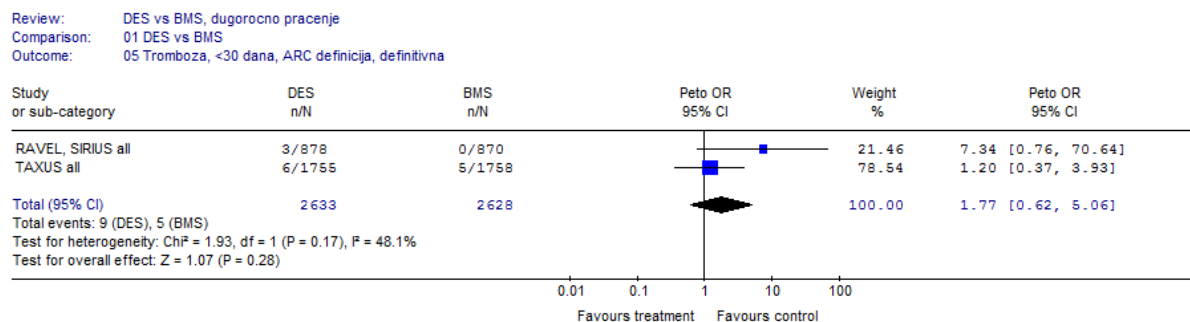
Tabela 5. Incidence rane, kasne, veoma kasne i ukupne petogodišnje tromboze stenta prema protokolu i ARC definiciji

Definicija	Rana, n (%)		Kasna, n (%)		Veoma kasna, n (%)		Ukupna, n (%)	
	(<30 dana)		(>30 dana do 1 god)		(1-5 god)		(0-5 god)	
	DES	BMS	DES	BMS	DES	BMS	DES	BMS
ARC definitivna	9(0.3)	5(0.2)	4(0.1)	9(0.3)	16(0.6)	16(0.6)	29(1.1)	30(1.1)
ARC verovatna	3(0.1)	7(0.3)	3(0.1)	5(0.2)	7(0.3)	10(0.4)	15(0.6)	27(1.0)
ARC defin+verov	6(0.5)	12(0.6)	7(0.2)	14(0.5)	23(0.9)	26(0.9)	44(1.5)	57(1.9)
Protokol	15(0.5)	17(0.5)	5(0.1)	6(0.2)	17(0.5)	3(0.1)	37(1.1)	26(0.8)

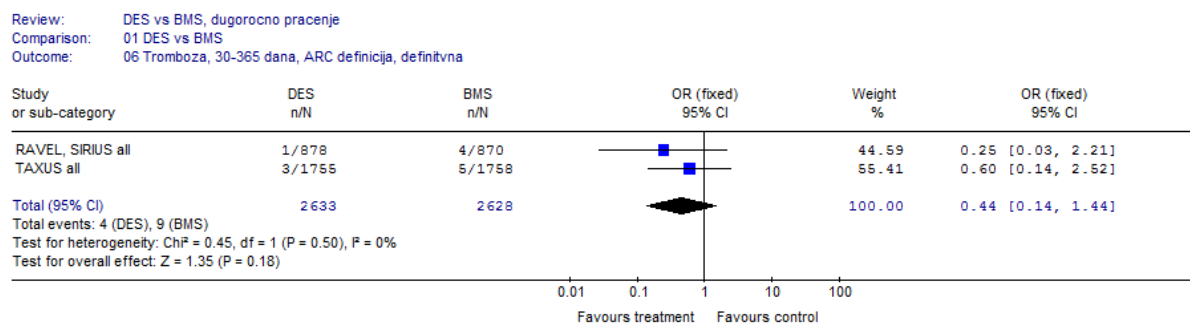
BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima

Analiza studija prema različitim definicijama tromboze rezultirala je i različitim vrednostima incidenci (Tabela 5). Zbirni OR za ranu, kasnu, veoma kasnu i ukupnu petogodišnju trombozu stenta definisanu prema novoj ARC definiciji tromboze prikazan je na Grafikonima 6–9 za definitivnu trombozu stenta i na Grafikonima 10–13 za definitivnu+verovatnu trombozu. Ne postoji statistički značajna razlika u incidence tromboze stenta prema ispitivanim vremenskim intervalima ni u jednoj kategoriji nove ARC definicije ($p>0.05$).

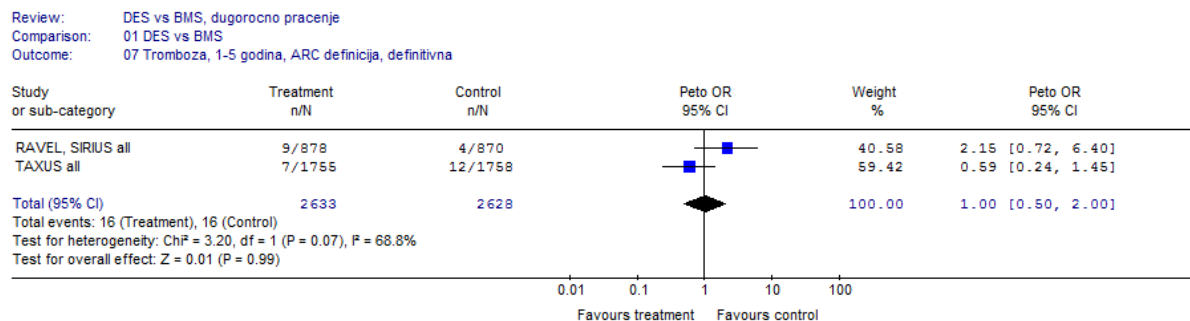
Grafikon 6. Meta analiza rane definitivne tromboze stenta DES vs. BMS prema ARC definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



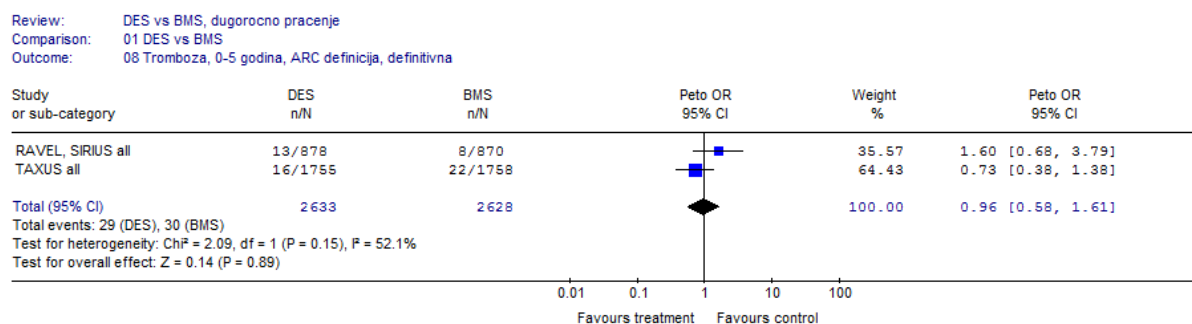
Grafikon 7. Meta analiza kasne definitivne tromboze stenta DES vs. BMS prema ARC definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



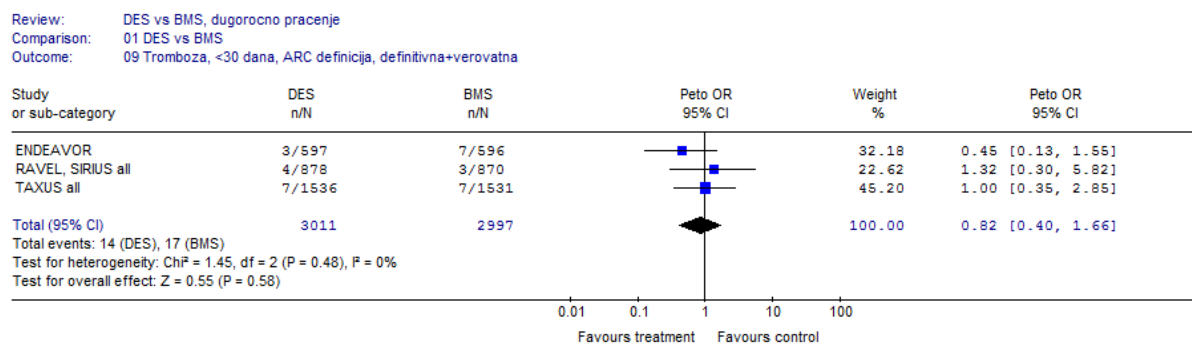
Grafikon 8. Meta analiza veoma kasne definitivne tromboze stenta DES vs. BMS prema ARC definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



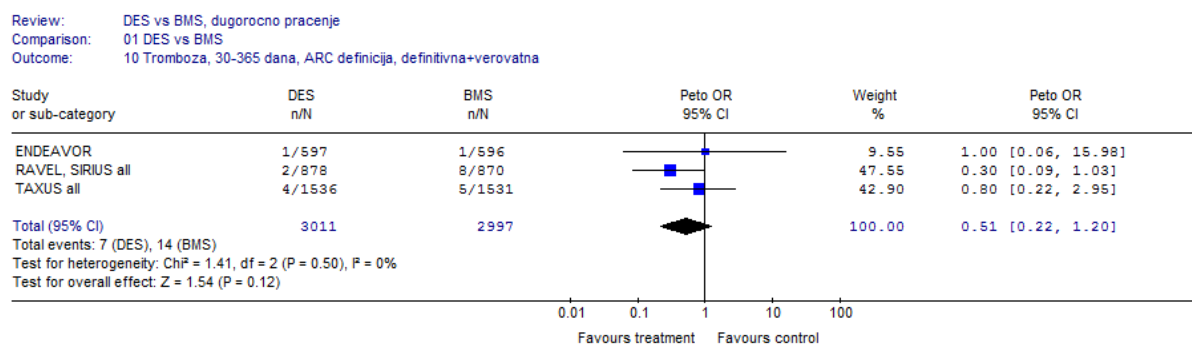
Grafikon 9. Meta analiza petogodišnje definitivne tromboze stenta DES vs. BMS prema ARC definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



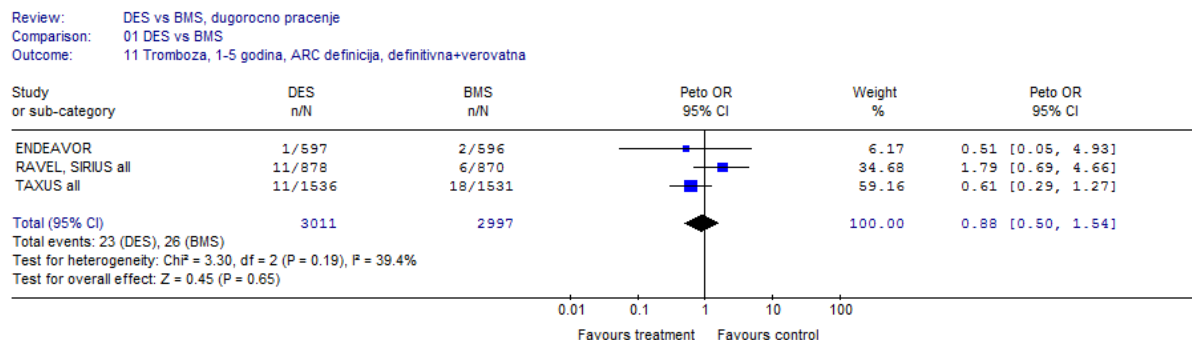
Grafikon 10. Meta analiza rane definitivne+verovatne tromboze stenta DES vs. BMS prema ARC definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



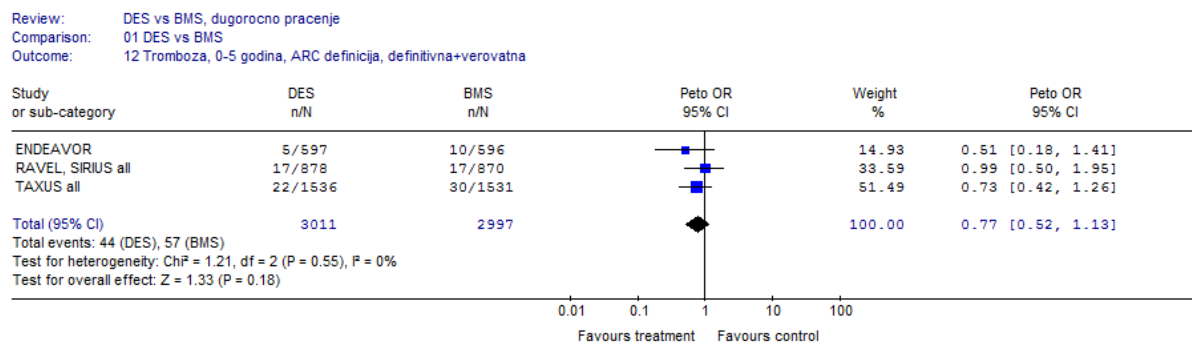
Grafikon 11. Meta analiza kasne definitivne+verovatne tromboze stenta DES vs. BMS prema ARC definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Grafikon 12. Meta analiza veoma kasne definitivne+verovatne tromboze stenta DES vs. BMS prema ARC definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Grafikon 13. Meta analiza petogodišnje definitivne+verovatne tromboze stenta DES vs. BMS prema ARC definiciji (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



4.1.3.2 Mortalitet

Incidence opšteg mortaliteta, srčanog i ne – srčanog mortaliteta u randomizovanim duplo slepim kontrolisanim studijama koje porede sirolimus, paklitaksel i zotarolimus stentove sa klasičnim metalnim stentovima u toku prve godine, i u petogodišnjem vremenskom intervalu nakon ugradnje stenta prikazane su u Tabeli 7 i 8.

Tabela 7. Incidence opšteg mortaliteta, srčanog i ne – srčanog mortaliteta u randomizovanim duplo slepim kontrolisanim studijama koje porede sirolimus, paklitaxel i zotarolimus stentove sa klasičnim metalnim stentovima u toku prve godine nakon ugradnje stenta

Studija	Praćenje (mes)	Mortalitet pacijenata lečenih DES i BMS (%)				
		Grupa	n	Opšti n(%)	Srčani n(%)	Ne – srčani n(%)
Sirolimus						
RAVEL	12	SES	120	2 (1.7)	0 (0)	2 (1.7)
		BMS	118	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)
SIRIUS	12	SES	533	7 (1.3)	3 (0.5)	4 (0.8)
		BMS	525	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.4)
E-SIRIUS	9	SES	175	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)
		BMS	177	1 (0.6)	0 (0)	0 (0.6)
C-SIRIUS	9	SES	50	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		BMS	50	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Paclitaxel						
TAXUS I	12	PES	31	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		BMS	30	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TAXUS II MR	12	PES	135	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		BMS	134	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TAXUS II SR	12	PES	131	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		BMS	136	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.5)
TAXUS IV	12	PES	662	15 (2.4)	9 (1.4)	6 (1.0)
		BMS	652	14 (2.2)	10 (1.6)	4 (0.6)
TAXUS V	9	PES	577	7 (1.3)	3 (0.5)	4 (0.7)
		BMS	579	8(1.4)	5 (0.9)	3 (0.5)
TAXUS VI	9	PES	219	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		BMS	227	4 (1.8)	2 (0.9)	2 (0.9)
Zotarolimus						
ENDEAVOR II	12	ZES	597	8 (1.4)	6 (1.0)	2 (0.3)
		BMS	596	4 (0.7)	4 (0.7)	0 (0)

SES Sirolimus stentovi; PES Paklitaxel stentovi; ZES Zotarolimus stentovi; BMS Klasični metalni stentovi

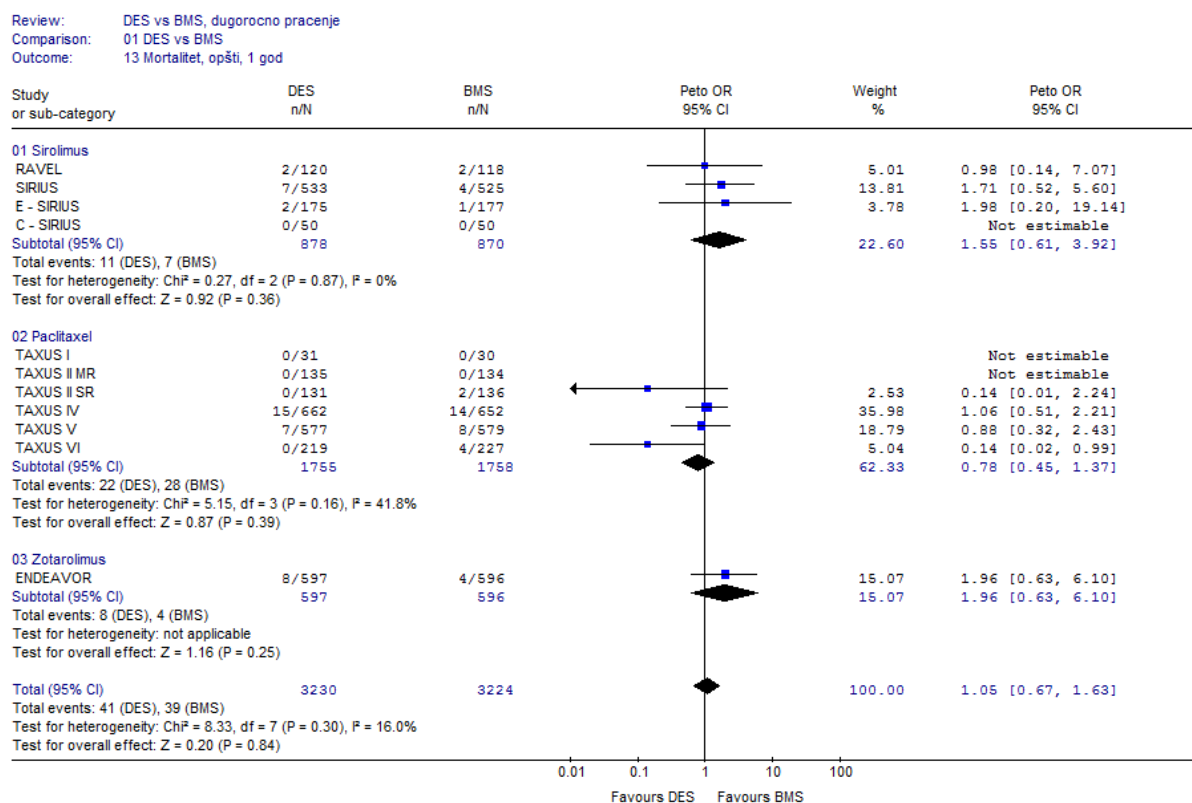
Tabela 8. Incidence opšteg mortaliteta, srčanog i ne – srčanog mortaliteta u randomizovanim duplo slepim kontrolisanim studijama koje porede sirolimus, paklitaxel i zotarolimus stentove sa klasičnim metalnim stentovima u toku pet godina nakon ugradnje stenta

Studija	F-up (mes)	Mortalitet pacijenata lečenih DES i BMS (%)				
		Grupa	n	Opšti n(%)	Srčani n(%)	Ne – srčani n(%)
Sirolimus						
RAVEL, SIRIUS, E –, C – SIRIUS	5	SES	878	76 (8.9)	37 (4.4)	39 (4.7)
		BMS	870	69 (8.2)	32 (3.9)	37 (4.5)
Paclitaxel						
TAXUS SR+MR	5	PES	1755	145(8.3)	66(3.8)	79(4.5)
		BMS	1758	137(7.8)	58(3.3)	79(4.5)
TAXUS SR I, II, IV, V	5	PES	1401	129 (9.8)	58 (4.5)	71 (5.5)
		BMS	1397	120 (9.1)	49 (3.8)	71 (5.6)
TAXUS MR	5	PES	354	16 (4.5)	8 (2.3)	8 (2.3)
		BMS	361	17 (4.8)	9 (2.5)	8 (2.2)
TAXUS II MR	5	PES	135	7 (5.2)	2 (1.6)	5 (3.7)
		BMS	134	6 (4.5)	2 (1.5)	4 (3.0)
TAXUS VI MR	5	PES	219	9 (4.2)	6 (2.8)	3 (1.4)
		BMS	227	11 (4.9)	7 (3.2)	4 (1.8)
Zotarolimus						
ENDEAVOR II	5	ZES	597	36 (6.2)	18 (3.1)	18 (3.1)
		BMS	596	44 (7.6)	21 (3.6)	23 (4.0)

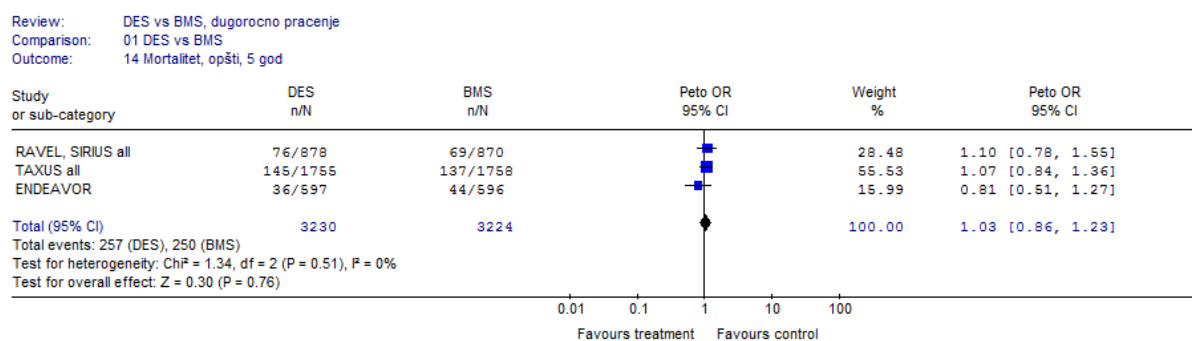
SES Sirolimus stentovi; PES Paklitaxel stentovi; ZES Zotarolimus stentovi; BMS Klasični metalni stentovi

Opšti mortalitet: Incidenca opšteg mortaliteta u prvoj godini praćenja nakon ugradnje stenta je 1,21% za BMS i 1,27% DES, dok je u petogodišnjem vremeskom intervalu 7,75% za BMS i 7,96% DES. Meta–analiza opšteg mortaliteta u prvoj godini od ugradnje stenta, kao i ukupnog petogodišnjeg opšteg mortaliteta prikazana je na Grafikonima 14 i 15. Nije nađena statistički značajna razlika u opštem mortalitetu između DES i BMS ni u jednom poređenom vremeskom intervalu ($p>0,05$ za oba ishoda).

Grafikon 14. Meta analiza opšteg mortaliteta u prvoj godini od ugradnje stenta DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

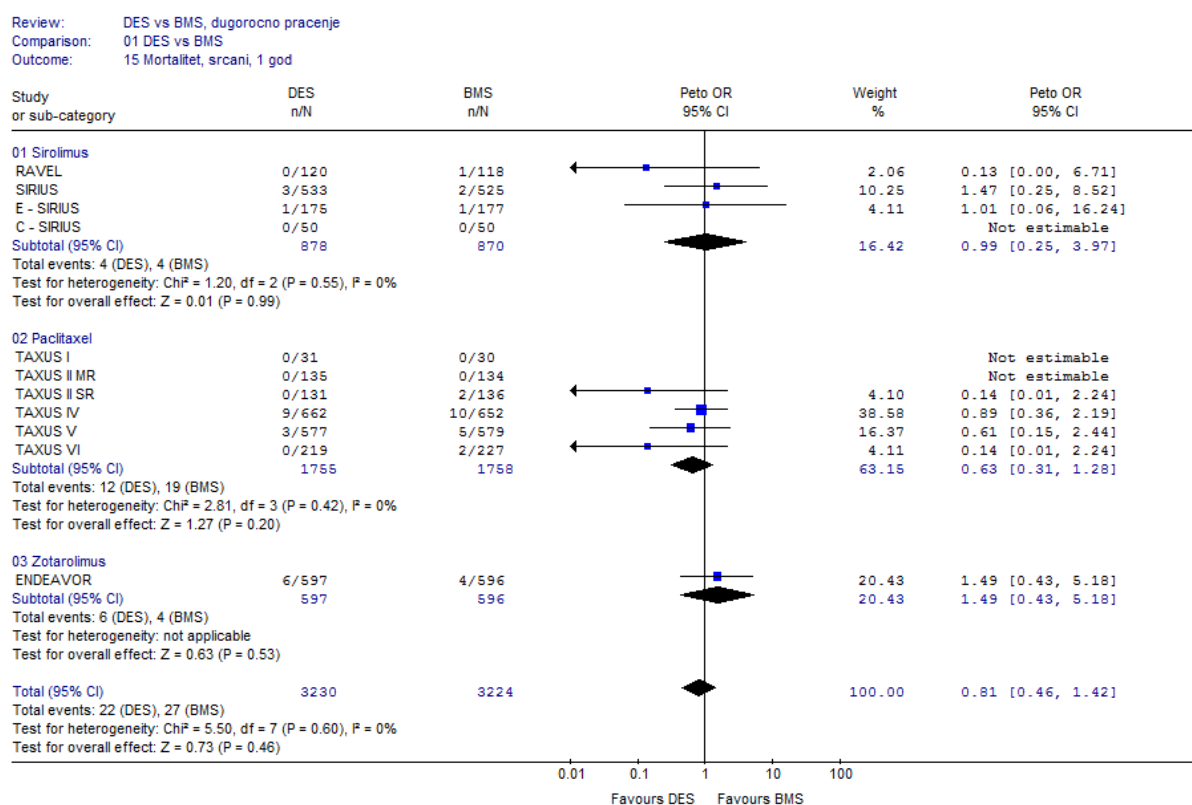


Grafikon 15. Meta analiza ukupnog petogodišnjeg opšteg mortaliteta DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

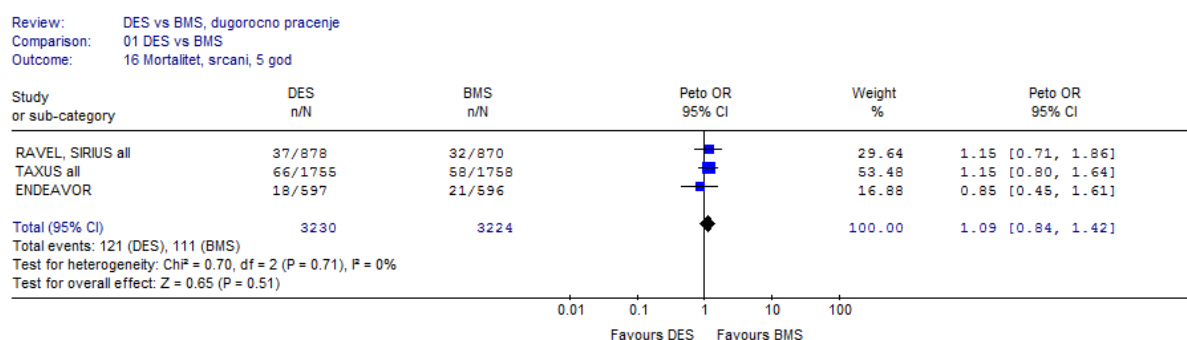


Srčani mortalitet: Incidenca srčanog mortaliteta u prvoj godini praćenja nakon ugradnje stenta je 0,84% za BMS i 0,68% DES, dok je u petogodišnjem vremenskom intervalu 3,44% za BMS i 3,75% DES. Meta-analiza srčanog mortaliteta u prvoj godini od ugradnje stenta, kao i ukupnog petogodišnjeg srčanog mortaliteta prikazana je na Grafikonima 16 i 17. Nije nađena statistički značajna razlika u srčanom mortalitetu između DES i BMS ni u jednom poređenom vremenskom intervalu ($p > 0,05$ za oba ishoda).

Grafikon 16. Meta analiza srčanog mortaliteta u prvoj godini od ugradnje stenta DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

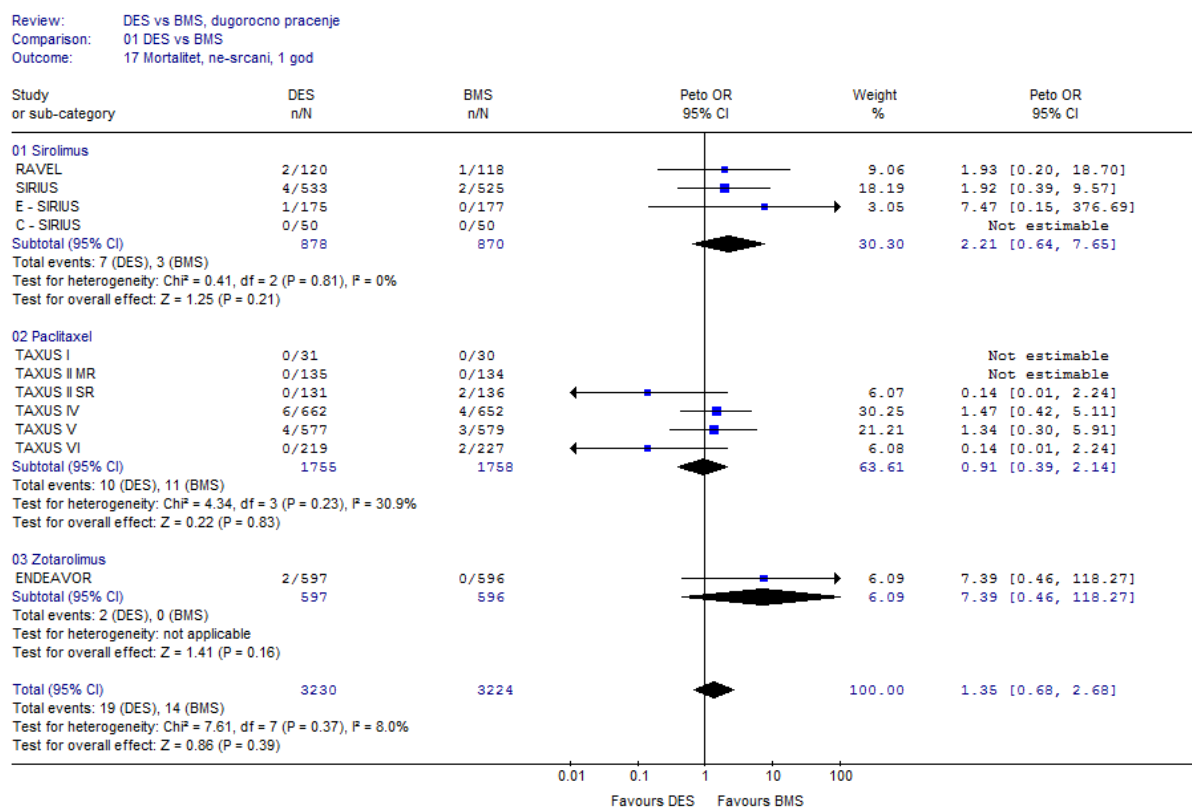


Grafikon 17. Meta analiza ukupnog petogodišnjeg srčanog mortaliteta DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

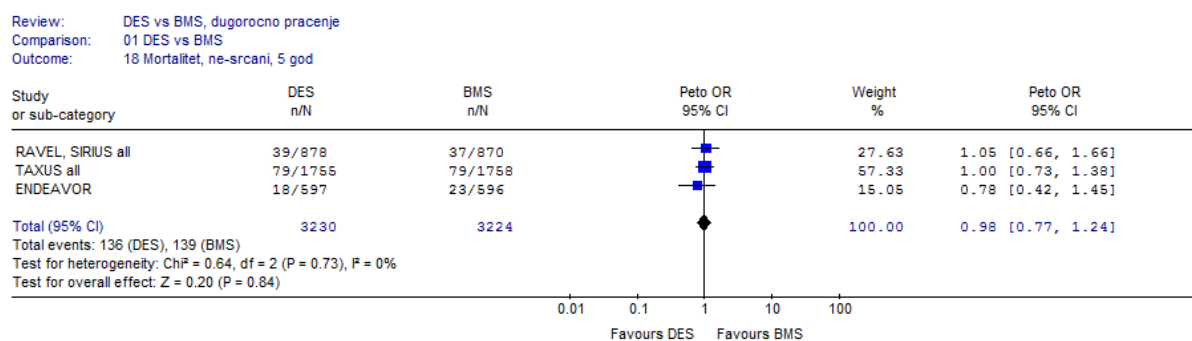


Mortalitet drugih uzroka, sem srca: Incidenca mortaliteta od drugih uzroka, sem srca, u prvoj godini praćenja nakon ugradnje stenta je 0,43% za BMS i 0,59% DES, dok je u petogodišnjem vremeskom intervalu 4,31% za BMS i 4,21% DES. Meta–analiza ne–srčanog mortaliteta u prvoj godini od ugradnje stenta, kao i ukupnog petogodišnjeg ne–srčanog mortaliteta prikazana je na Grafikonima 18 i 19. Nije nađena statistički značajna razlika u ne–srčanom mortalitetu između DES i BMS ni u jednom poređenom vremeskom intervalu ($p > 0,05$ za oba ishoda).

Grafikon 18. Meta analiza ne–srčanog mortaliteta u prvoj godini od ugradnje stenta DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Grafikon 19. Meta analiza ukupnog petogodišnjeg ne–srčanog mortaliteta DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



4.1.3.3 Infarkt miokarda

Incidence ukupnog infarkta miokarda, Q infarkta miokarda i non-Q infarkta miokarda u randomizovanim duplo slepim kontrolisanim studijama koje porede sirolimus, paklitaxel i zotarolimus stentove sa klasičnim metalnim stentovima u toku

jedne godine, i u petogodišnjem vremenskom intervalu nakon ugradnje stenta prikazane su u Tabeli 9 i 10.

Tabela 9. Incidence infarkta miokarda u randomizovanim duplo slepim kontrolisanim studijama koje porede sirolimus, paklitaksel i zotarolimus stentove sa klasičnim metalnim stentovima u toku jedne godine nakon ugradnje stenta

Studija	Praćenje (mes)	Infarkt miokarda pacijenata lečenih DES i BMS (%)				
		Grupa	n	IM n(%)	Q IM n(%)	nonQ IM n(%)
Sirolimus						
RAVEL	12	SES	120	4 (3.4)	2 (1.7)	2 (1.7)
		BMS	118	5 (4.2)	1 (0.8)	4 (3.4)
SIRIUS	12	SES	533	16 (3.0)	4 (0.8)	12 (2.3)
		BMS	525	18 (3.4)	2 (0.4)	16 (3.0)
E-SIRIUS	9	SES	175	8 (4.6)	2 (1.1)	6 (3.4)
		BMS	177	4 (2.3)	0 (0)	4 (2.3)
C-SIRIUS	9	SES	50	1 (2.0)	0 (0)	1 (2.0)
		BMS	50	2 (2.4)	0 (0)	2 (2.4)
Paclitaxel						
TAXUS I	12	PES	31	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		BMS	30	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TAXUS II MR	12	PES	135	5 (3.8)	2 (1.5)	3 (2.3)
		BMS	134	7 (5.4)	1 (0.8)	6 (4.6)
TAXUS II SR	12	PES	131	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)
		BMS	136	7 (4.3)	2 (1.5)	5 (3.8)
TAXUS IV	12	PES	662	23 (3.6)	5 (0.8)	18 (2.7)
		BMS	652	31 (4.9)	2 (0.3)	29 (4.6)
TAXUS V	9	PES	577	30 (5.4)	3 (0.5)	27 (4.8)
		BMS	579	26 (4.6)	1 (0.2)	25 (4.4)
TAXUS VI	9	PES	219	18 (8.2)	3 (1.4)	15 (6.8)
		BMS	227	14 (6.2)	3 (1.3)	11 (4.8)
Zotarolimus						
ENDEAVOR II	12	ZES	597	16 (2.7)	2 (0.3)	14 (2.4)
		BMS	596	23 (3.9)	5 (0.8)	18 (3.1)

SES Sirolimus stentovi; PES Paklitaksel stentovi; ZES Zotarolimus stentovi; BMS Klasični metalni stentovi

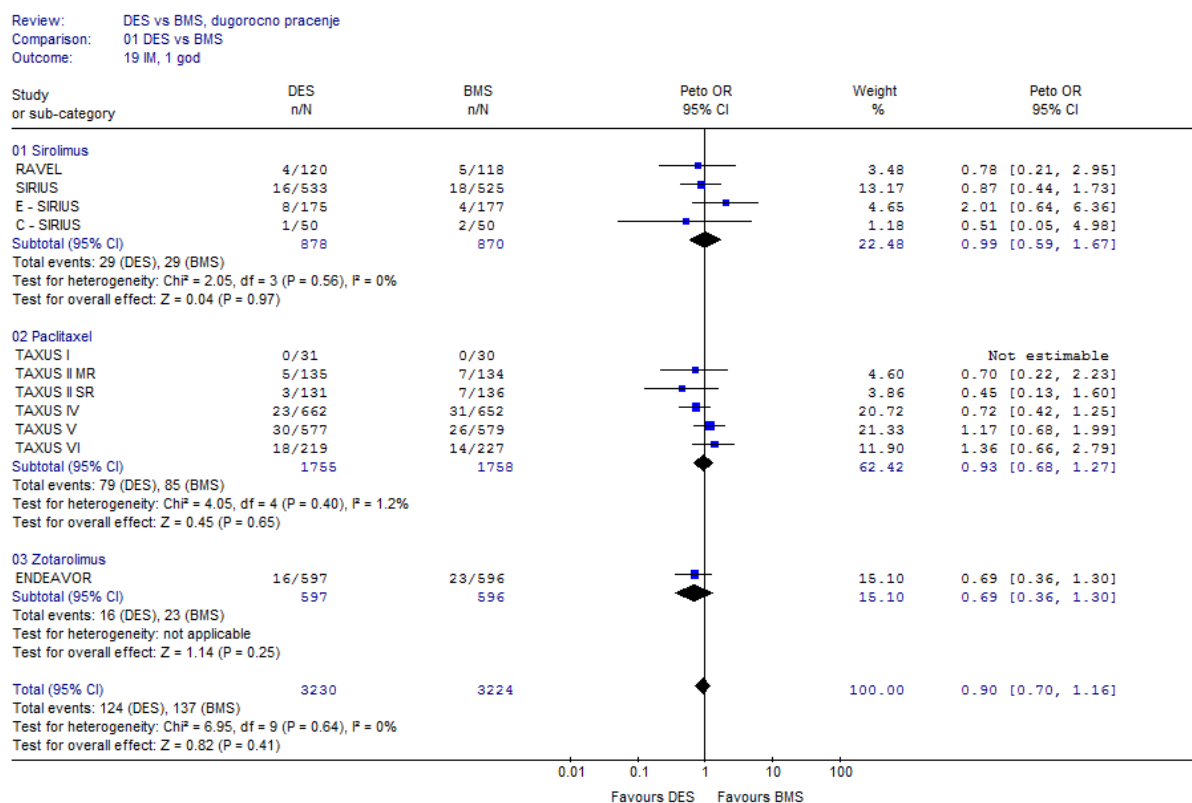
Tabela 10. Incidence infarkta miokarda u randomizovanim duplo slepim kontrolisanim studijama DES vs BMS u toku pet godina nakon ugradnje stenta

Studija	F-up (mes)	Infarkt miokarda pacijenata lečenih DES i BMS (%)				
		Grupa	n	IM n(%)	Q IM n(%)	nonQ IM n(%)
Sirolimus						
RAVEL, SIRIUS, E -, C - SIRIUS	5	SES	878	67 (7.9)	21 (2.5)	48 (5.7)
		BMS	870	58 (6.8)	13 (1.6)	46 (5.4)
Paclitaxel						
TAXUS SR+MR	5	PES	1755	133(7.6)	30(1.7)	105(6.0)
		BMS	1758	116(6.6)	20(1.1)	99(5.6)
TAXUS SR I, II, IV, V	5	PES	1401	102 (7.7)	21 (1.6)	83 (6.2)
		BMS	1397	89 (6.6)	14 (1.1)	78 (5.8)
TAXUS MR	5	PES	354	31 (8.8)	9 (2.6)	22 (6.2)
		BMS	361	27 (7.6)	6 (1.7)	21 (5.9)
TAXUS II MR	5	PES	135	7 (5.3)	4 (3.1)	3 (2.2)
		BMS	134	9 (7.1)	3 (2.3)	6 (4.9)
TAXUS VI MR	5	PES	219	24 (11.2)	5 (2.3)	19 (8.9)
		BMS	227	18 (8.2)	3 (1.4)	15 (6.8)
Zotarolimus						
ENDEAVOR II	5	ZES	597	22(3.8)	2(0.3)	20(3.5)
		BMS	596	28(4.8)	7(1.2)	21(3.6)

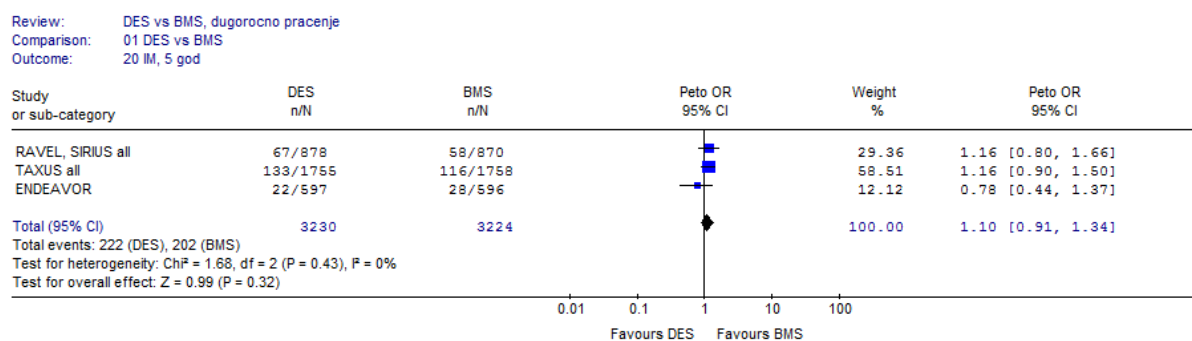
SES Sirolimus stentovi; PES Paklitaksel stentovi; ZES Zotarolimus stentovi; BMS Klasični metalni stentovi

Incidenca infarkta miokarda u prvoj godini praćenja nakon ugradnje stenta je 4,25% za BMS i 3,84% DES, dok je u petogodišnjem vremeskom intervalu 6,27% za BMS i 6,87% DES. Meta-analiza infarkta miokarda u prvoj godini od ugradnje stenta, kao i ukupne petogodišnje incidence IM prikazana je na Grafikonima 20 i 21. Nije nađena statistički značajna razlika u incidence IM između DES i BMS ni u jednom poređenom vremenskom intervalu ($p > 0,05$ za oba ishoda).

Grafikon 20. Meta analiza infarkta miokarda u prvoj godini od ugradnje stenta DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Grafikon 21. Meta analiza ukupnog petogodišnjeg infarkta miokarda DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



4.1.4 Usporedna analiza efektivnosti DES vs. BMS

Efektivnost PCI procedure sa ugradnjom stenta merena je incidencom revaskularizacije ciljne lezije (TLR) i ciljne arterije (TVR) kao najvažnijih kliničkih

ishoda u periodu od 12 meseci nakon inicijalne procedure (Tabela 11) i sa produženim periodom praćenja od 5 godina (Tabela 12). Kumulativne incidence TLR i TVR po godinama praćenja prikazane su u Tabeli 13 i 14. Efektivnost je merena i zbirnom incidencom glavnih neželjenih srčanih događaja (MACE) u toku ispitivanog perioda praćenja (Tabela 11 i 12).

Tabela 11. Incidence TLR, TVR i MACE kliničkih ishoda u randomizovanim duplo slepim kontrolisanim studijama DES vs BMS u toku jedne godine nakon ugradnje stenta

Studija	Praćenje (mes)	Klinički ishodi pacijenata lečenih DES i BMS (%)				
		Grupa	n	TLR n(%)	TVR n(%)	MACE n(%)
Sirolimus						
RAVEL	12	SES	120	0(0.0)	1(0.8)	7(5.8)
		BMS	118	27(22.9)	28(23.8)	34(28.8)
SIRIUS	12	SES	533	26(4.9)	38(7.1)	44(8.3)
		BMS	525	106(20.2)	120(22.9)	122(23.2)
E-SIRIUS	9	SES	175	7(4.0)	7(4.0)	14(8.0)
		BMS	177	37(20.9)	40(22.6)	40(22.6)
C-SIRIUS	9	SES	50	2(4.0)	2(4.0)	2(4.0)
		BMS	50	0(0.0)	1(0.8)	7(5.8)
Paclitaxel						
TAXUS I	12	PES	31	0(0)	1(3)	1(3)
		BMS	30	3(10)	3(10)	3(10)
TAXUS II MR	12	PES	135	5(3.8)	9(6.9)	13(9.9)
		BMS	134	21(16.0)	25(19.1)	28(21.4)
TAXUS II SR	12	PES	131	6(4.7)	13(10.1)	14(10.9)
		BMS	136	17(12.9)	21(15.9)	29(22.0)
TAXUS IV	12	PES	662	29(4.4)	47(7.1)	71(10.8)
		BMS	652	98(15.1)	111(17.1)	130(20.0)
TAXUS V	9	PES	577	48(8.6)	58(12.1)	84(15.0)
		BMS	579	89(15.7)	98(17.3)	120(21.2)
TAXUS VI	9	PES	219	15(6.8)	20(9.1)	36(16.4)
		BMS	227	43(18.9)	44(19.4)	51(22.5)
Zotarolimus						
ENDEAVOR II	12	ZES	597	35(5.9)	44(7.5)	52(8.8)
		BMS	596	77(13.1)	83(14.1)	92(15.6)

SES Sirolimus stentovi; PES Paklitaksel stentovi; ZES Zotarolimus stentovi; BMS Klasični metalni stentovi

Tabela 12. Incidence TLR, TVR i MACE kliničkih ishoda u randomizovanim duplo slepim kontrolisanim studijama koje porede sirolimus, paklitaksel i zotarolimus stentove sa klasičnim metalnim stentovima u toku pet godina nakon ugradnje stenta

Studija	F-up (mes)	Klinički ishodi pacijenata lečenih DES i BMS (%)				
		Grupa	n	TLR n(%)	TVR n(%)	MACE n(%)
Sirolimus						
RAVEL, SIRIUS, E -, C - SIRIUS	5	SES	878	80 (9.6)	127 (15.2)	185 (21.5)
		BMS	870	207 (24.7)	252 (30.1)	289 (34.1)
Paclitaxel						
TAXUS SR+MR	5	PES	1755	199(11.3)	324(18.5)	470(26.8)
		BMS	1758	355(20.2)	448(25.5)	589(33.6)
TAXUS SR I, II, IV, V	5	PES	1401	162 (12.3)	265 (20.1)	403 (29.9)
		BMS	1397	284 (21.0)	366 (27.3)	492 (36.0)
TAXUS MR	5	PES	354	37 (10.5)	59 (16.8)	87 (24.7)
		BMS	361	72(19.9)	82/ (23.0)	97 (27.2)
TAXUS II MR	5	PES	135	6 (4.5)	12 (9.0)	20 (15.1)
		BMS	134	24(18.4)	30 (22.5)	36 (27.6)
TAXUS VI MR	5	PES	219	31 (14.6)	47 (22.2)	67 (31.3)
		BMS	227	47 (21.4)	52 (23.7)	61 (27.8)
Zotarolimus						
ENDEAVOR II	5	ZES	597	43(7.4)	62 (10.7)	89 (15.4)
		BMS	596	95(16.3)	117 (20.1)	143 (24.6)

SES Sirolimus stentovi; PES Paklitaksel stentovi; ZES Zotarolimus stentovi; BMS Klasični metalni stentovi

Tabela 13. Kumulativne incidence TLR kliničkog ishoda u randomizovanim duplo slepim kontrolisanim studijama koje porede sirolimus, paklitaksel i zotarolimus stentove sa klasičnim metalnim stentovima u toku pet godina nakon ugradnje stenta

Studija	Grupa	n	1 god, n (%)	2 god, n (%)	3 god, n (%)	4 god, n (%)	5 god, n (%)
Revaskularizacija ciljne lezije (TLR)							
RAVEL, SIRIUS, E -, C - SIRIUS	SES	878	35 (4.0)	44 (5.0)	53 (6.0)	66 (7.8)	80 (9.6)
	BMS	870	179 (20.5)	186 (21.4)	195 (22.4)	202 (23.6)	207 (24.7)
	Δ		0.16	0.16	0.16	0.16	0.15
TAXUS SR+MR	PES	1755	103 (5.9)	140 (8.0)	158 (9.0)	166 (10.1)	199 (11.4)
	BMS	1758	271 (15.4)	316 (18.0)	334 (19.0)	338 (20.0)	355 (20.2)
	Δ		0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
ENDEAVOR II	ZES	597	35 (5.9)	39 (6.5)	43 (7.4)	43 (7.4)	43 (7.4)
	BMS	596	77 (13.1)	80 (13.5)	83 (14.0)	89 (16.1)	95(16.5)
	Δ		0.07	0.07	0.07	0.09	0.09
Ukupno	Δ_{ukupno}		0.11	0.11	0.11	0.11	0.10

SES Sirolimus stentovi; PES Paklitaksel stentovi; ZES Zotarolimus stentovi; BMS Klasični metalni stentovi

Tabela 14. Kumulativne incidence TVR kliničkog ishoda u randomizovanim duplo slepim kontrolisanim studijama koje porede sirolimus, paklitaksel i zotarolimus stentove sa klasičnim metalnim stentovima u toku pet godina nakon ugradnje stenta

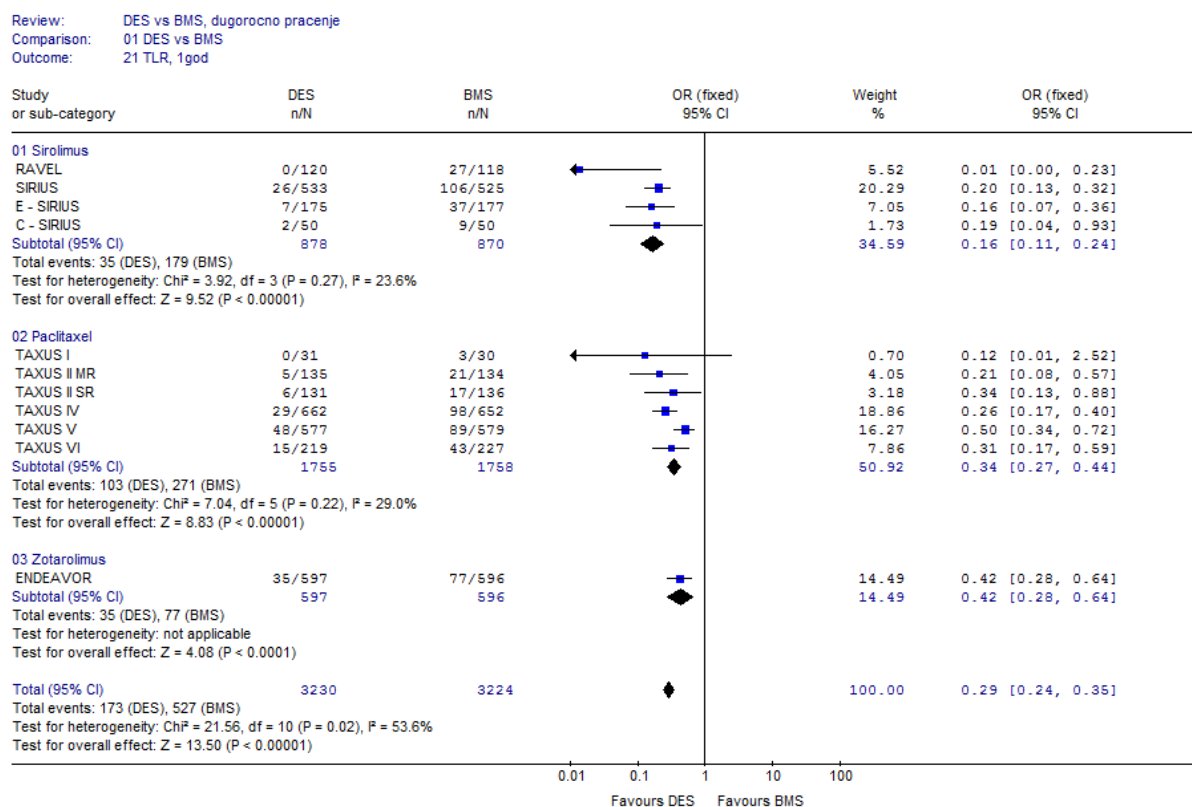
Studija	Grupa	n	1 god, n (%)	2 god, n (%)	3 god, n (%)	4 god, n (%)	5 god, n (%)
Revaskularizacija ciljne arterije (TVR)							
RAVEL, SIRIUS, E -, C - SIRIUS	SES	878	48 (5.5)	70 (7.0)	79 (9.0)	102 (12.1)	127 (15.2)
	BMS	870	197 (22.6)	204 (23.5)	217 (25.0)	235 (27.5)	252 (30.1)
	Δ		0.17	0.16	0.16	0.15	0.15
TAXUS SR+MR	PES	1755	148 (8.4)	211 (12.0)	246 (14.0)	268 (17.0)	324 (18.5)
	BMS	1758	302 (17.2)	378 (21.5)	413 (23.5)	432 (24.6)	448 (25.5)
	Δ		0.09	0.09	0.09	0.08	0.07
ENDEAVOR II	ZES	597	44 (7.5)	48(8.1)	58(9.8)	62 (10.4)	69 (11.7)
	BMS	596	83 (14.1)	107(18.0)	119(20.0)	122 (21.5)	129 (21.7)
	Δ		0.07	0.10	0.10	0.10	0.10
Ukupno	Δ_{ukupno}		0.11	0.11	0.11	0.11	0.10

SES Sirolimus stentovi; PES Paklitaksel stentovi; ZES Zotarolimus stentovi; BMS Klasični metalni stentovi

4.1.4.1 Revaskularizacija ciljne lezije (TLR)

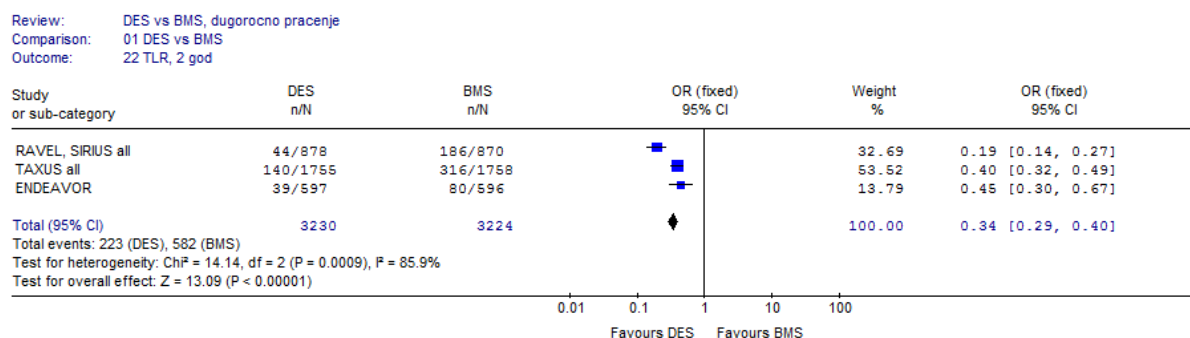
Jednogodišnji TLR: RAVEL, SIRIUS, TAXUS I, II, IV, VI i ENDEAVOR II studije imaju podatke za TLR u 12 – mesečnom periodu praćenja, dok SIRIUS – E i – C i TAXUS V imaju podatke za 9 – mesečni period praćenja. 16,35% ispitanika sa BMS-om i 5,36% bolesnika sa DES-om ima TLR u jednogodišnjem periodu praćenja. Apsolutna redukcija rizika za TLR je 10,99% (95% CI: 9,50-12,48%). Meta-analiza uključenih kliničkih studija pokazuje statistički značajnu prednost DES u odnosu na BMS u jednogodišnjem preživljavanju bez TLR posle intervencije ($p < 0,001$): OR=0.29 (95% CI: 0.24-0.35) (Grafikon 22). Četiri velike randomizovane duplo slepe kontrolisane studije, SIRIUS, TAXUS IV, TAXUS V i ENDEAVOR imaju najveći težinski koeficijent u proceni TLR: 20,29%, 18,86%, 16,27% i 14,49%. Broj bolesnika (NNT) kojima bi trebalo implantirati DES umesto BMS, da bi se dobila jedna dodatna godina života bez TLR kod jednog pacijenta iznosi 10 (95% CI: 8.0-10.5).

Grafikon 22. Meta analiza jednogodišnjeg TLR za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

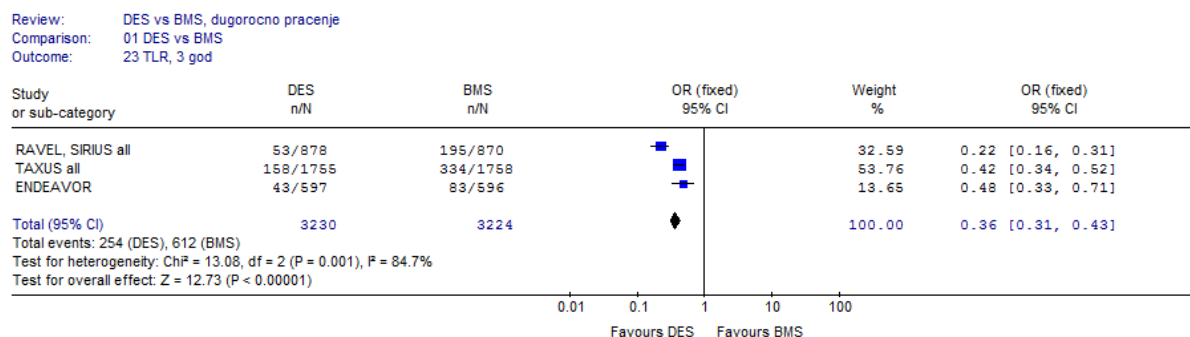


Petogodišnje praćenje: Sve uključene studije imaju podatke za TLR u petogodišnjem periodu praćenja -20,38% ispitanika sa BMS-om i 9,97% bolesnika sa DES-om ima TLR u petogodišnjem periodu praćenja. Apsolutna redukcija rizika za TLR je 10,41% (95% CI: 8,68-12,12%). Meta-analiza uključenih kliničkih studija pokazuje statistički značajnu prednost DES u odnosu na BMS u petogodišnjem preživljavanju bez TLR posle intervencije (Grafikon 23 – 26) ($p < 0,001$ za sve ishode): OR za petogodišnji period praćenja je 0.43 (95%CI: 0.37-0.50) (Grafikon 26). Veći težinski koeficijent nose TAXUS studije, 53.15%, dok RAVEL i SIRIUS studije imaju 31.94% težinski koeficijent. Broj bolesnika (NNT) kojima bi trebalo implantirati DES umesto BMS, da bi se dobilo pet dodatnih godina života bez TLR kod jednog pacijenta iznosi 10 (95% CI 8,2-11,5).

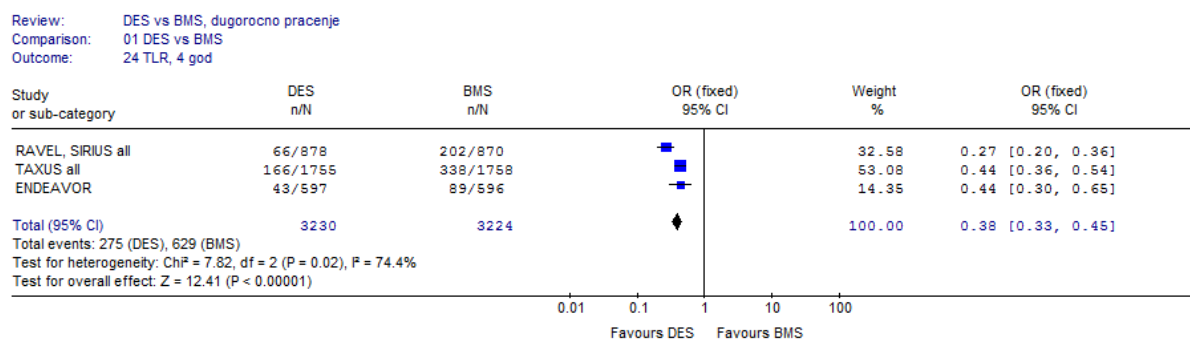
Grafikon 23. Meta analiza dvogodišnjeg TLR za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



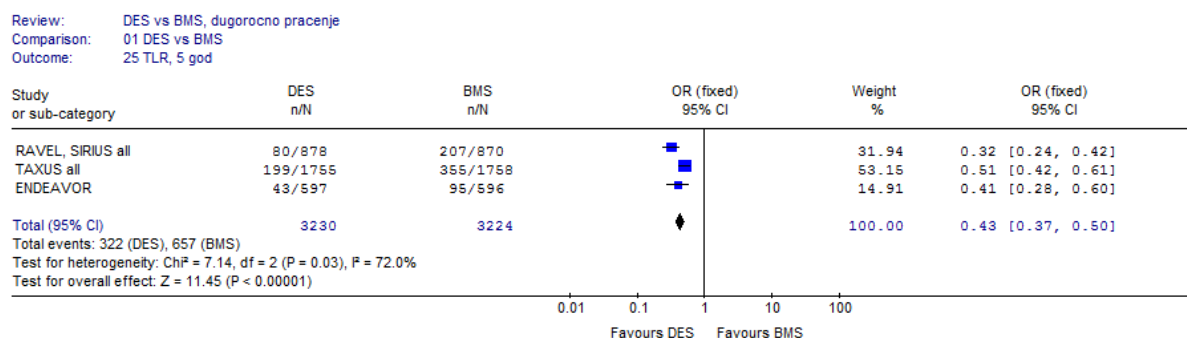
Grafikon 24. Meta analiza trogodišnjeg TLR za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Grafikon 25. Meta analiza četvorogodišnjeg TLR za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



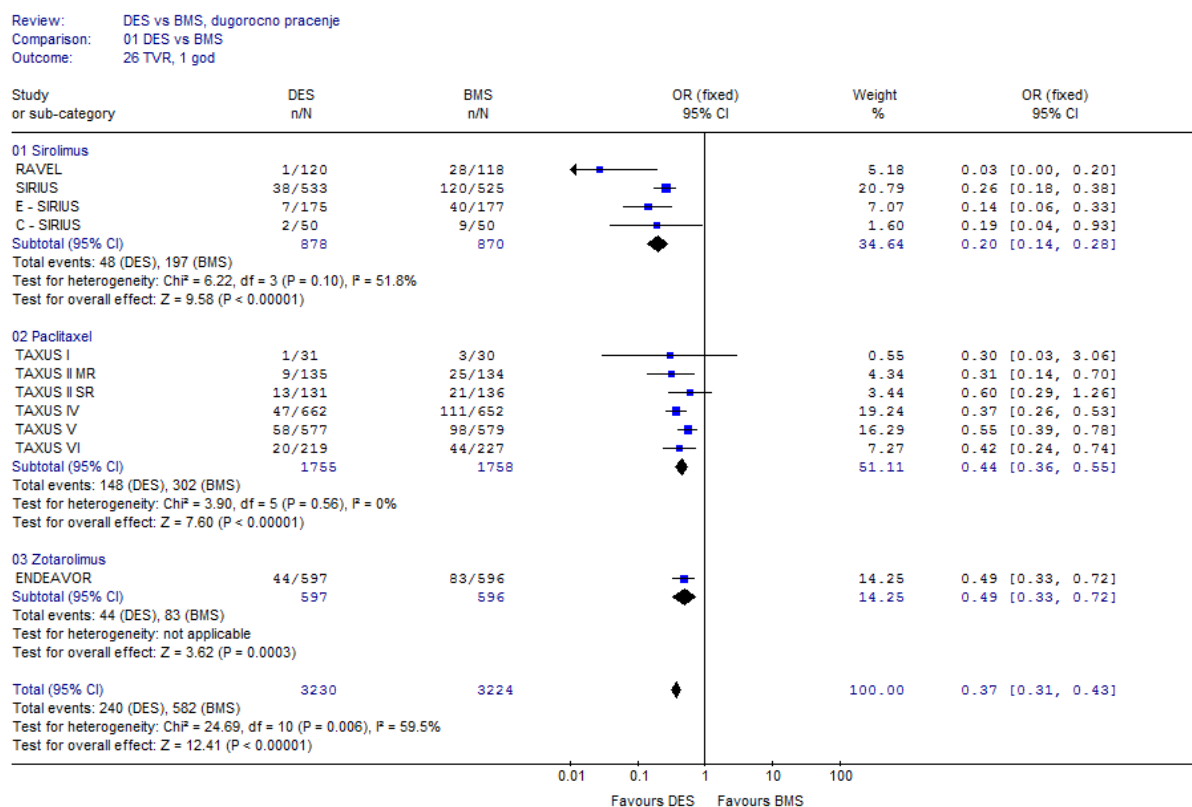
Grafikon 26. Meta analiza petogodišnjeg TLR za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



4.1.4.2 Revaskularizacija ciljne arterije (TVR)

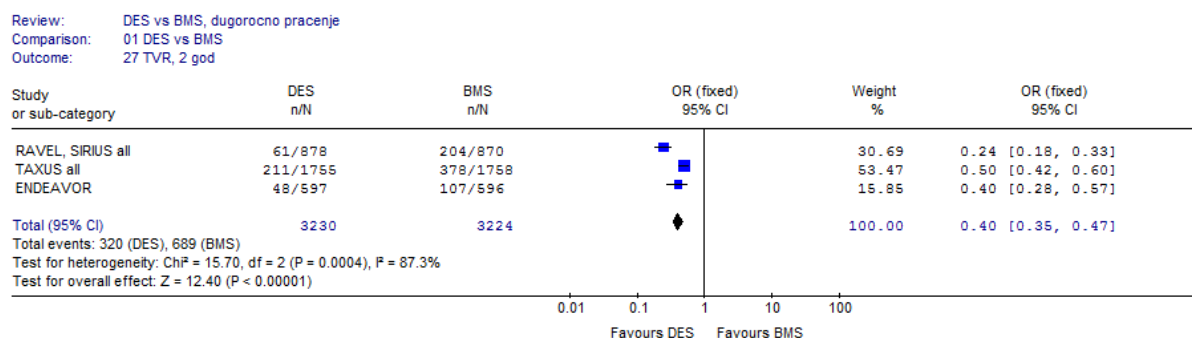
Jednogodišnji TVR: RAVEL, SIRIUS, TAXUS I, II, IV, VI i ENDEAVOR II studije imaju podatke za TVR u 12 – mesečnom periodu praćenja, dok SIRIUS – E i – C i TAXUS V imaju podatke za 9 – mesečni period praćenja. 18,05% ispitanika sa BMS-om i 7,43% bolesnika sa DES-om ima TVR u jednogodišnjem periodu praćenja. Apsolutna redukcija rizika za TVR je 10,62% (95%CI: 9,02-12,23%). Meta-analiza uključenih kliničkih studija pokazuje statistički značajnu prednost DES u odnosu na BMS u jednogodišnjem preživljavanju bez TVR posle intervencije (p<0,001): OR=0.37 (95%CI: 0.31-0.43) (Grafikon 27). Četiri velike randomizovane duplo slepe kontrolisane studije, SIRIUS, TAXUS IV, TAXUS V i ENDEAVOR imaju najveći težinski koeficijent u proceni TVR: 20,79%, 19,24%, 16,29% i 14,25%. Broj bolesnika (NNT) kojima bi trebalo implantirati DES umesto BMS, da bi se dobila jedna dodatna godina života bez TVR kod jednog pacijenta iznosi 10 (95% CI: 8.2-11.1).

Grafikon 27. Meta analiza jednogodišnjeg TVR za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

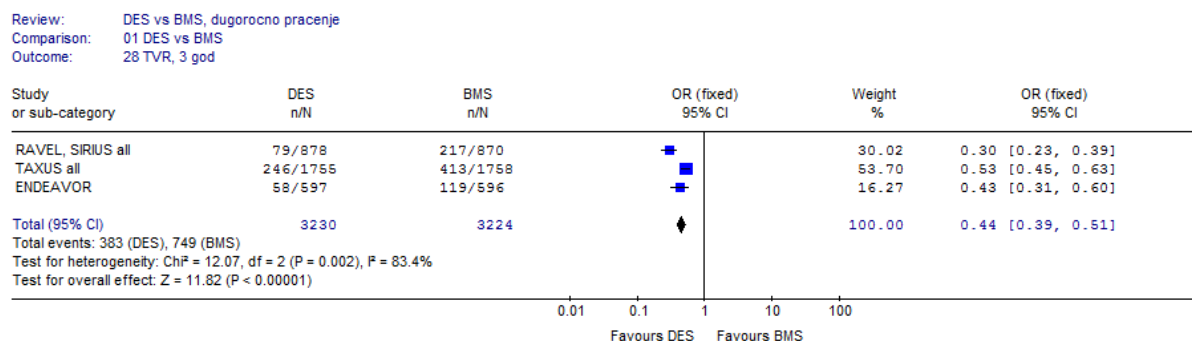


Petogodišnji TVR: Sve uključene studije imaju podatke za TVR u petogodišnjem periodu praćenja -25,34% ispitanika sa BMS-om i 15,88% bolesnika sa DES-om ima TVR u petogodišnjem periodu praćenja. Apsolutna redukcija rizika za TVR je 9,46% (95% CI: 7,50-11,42%). Meta-analiza uključenih kliničkih studija pokazuje statistički značajnu prednost DES u odnosu na BMS u petogodišnjem preživljavanju bez TVR posle intervencije. Postoji statistički značajna razlika u zbirnim stopama TVR između DES i BMS u petogodišnjem vremenskom intervalu (Grafikon 28–31) ($p < 0,001$ za sve ishode): OR u petogodišnjem praćenju je 0.55 (95% CI: 0.49-0.62) (Grafikon 31). Veći težinski koeficijent nose TAXUS studije, 53.27%, dok RAVEL i SIRIUS studije imaju 30.29% težinski koeficijent. Broj bolesnika (NNT) kojima bi trebalo implantirati DES umesto BMS, da bi se dobilo pet dodatnih godina života bez TLR kod jednog pacijenta iznosi 11 (95% CI 8,8-13,3).

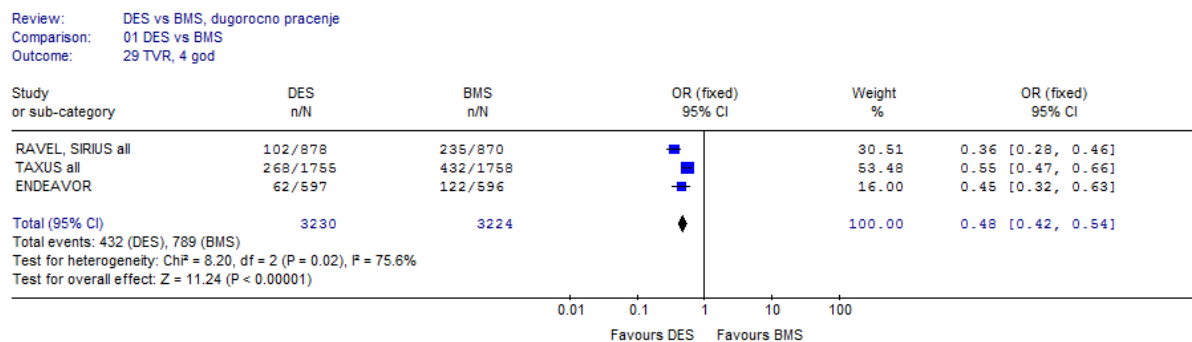
Grafikon 28. Meta analiza dvogodišnjeg TVR za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



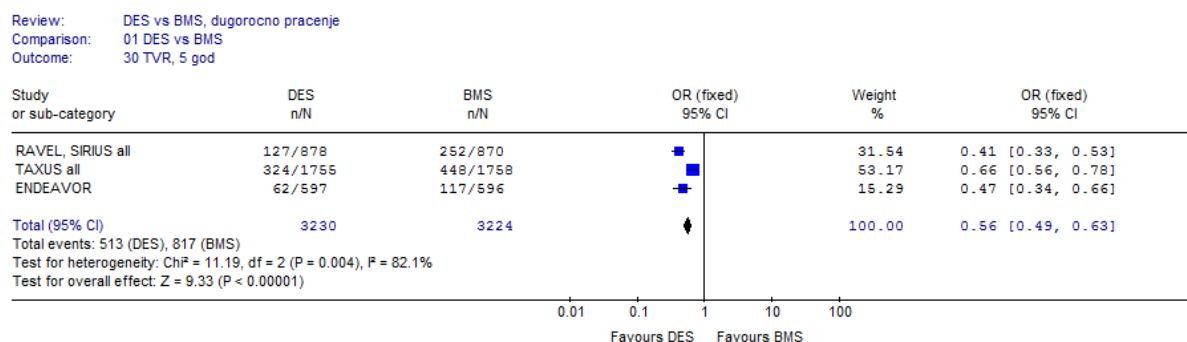
Grafikon 29. Meta analiza trogodišnjeg TVR za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Grafikon 30. Meta analiza četvorogodišnjeg TVR za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Grafikon 31. Meta analiza petogodišnjeg TVR za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

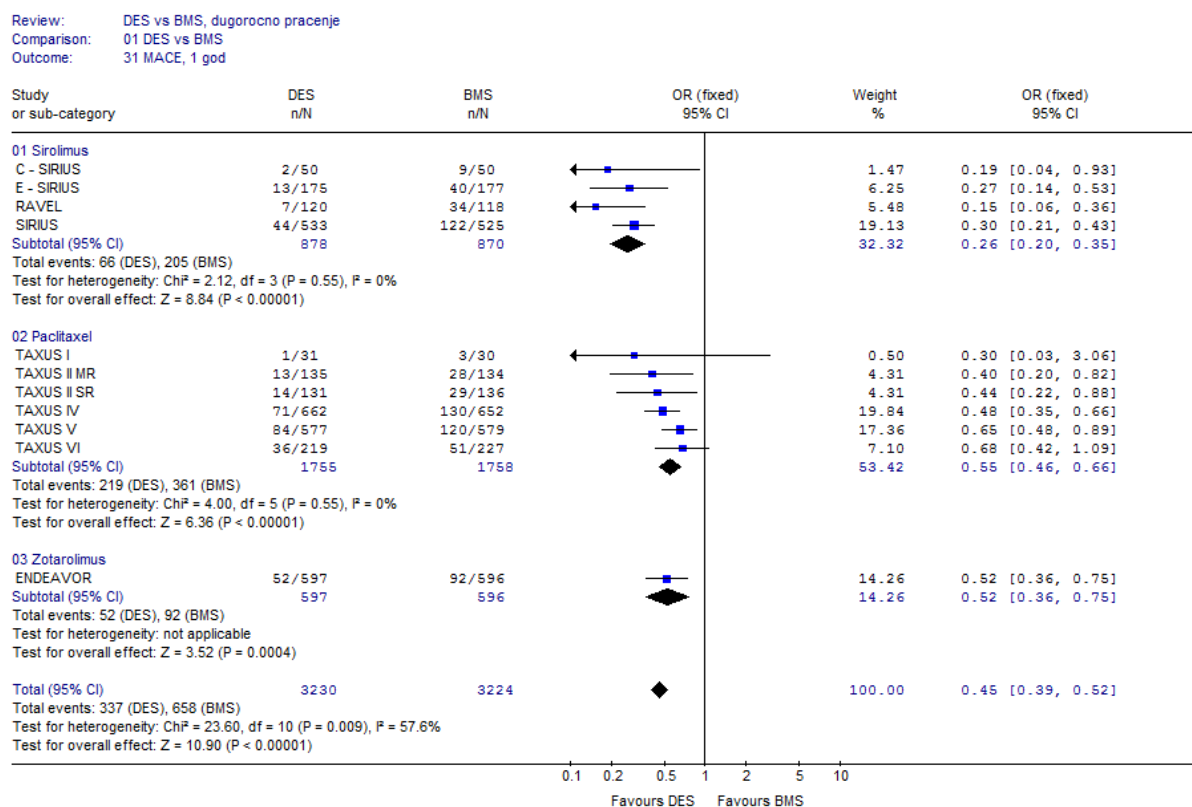


4.1.4.3 MACE

Glavni neželjeni srčani događaji koji su korišćeni u definisanju MACE u studijama uključenim u meta – analizu prikazani su u Prilogu VII.

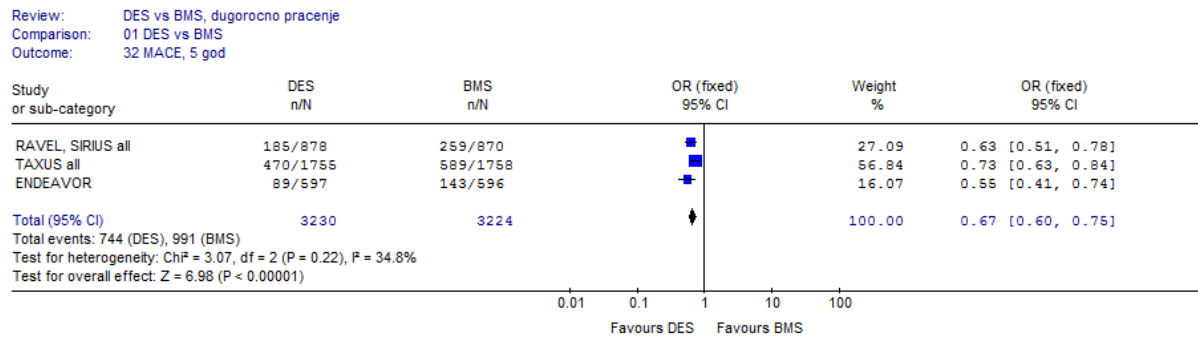
Jednogodišnji MACE: Sve uključene studije imaju podatke za MACE u jednogodišnjem periodu praćenja -20,41% ispitanika sa BMS-om i 10,43% bolesnika sa DES-om ima MACE u jednogodišnjem periodu praćenja. Apsolutna redukcija rizika za MACE je 9,98% (95%CI: 8,23-11,72%). Meta-analiza uključenih kliničkih studija pokazuje statistički značajnu prednost DES u odnosu na BMS u jednogodišnjem preživljavanju bez MACE posle intervencije ($p < 0,001$): OR je 0.45 (95%CI: 0.39-0.52) (Grafikon 32). Četiri velike randomizovane duplo slepe kontrolisane studije, TAXUS IV, SIRIUS, TAXUS V i ENDEAVOR imaju najveći težinski koeficijent u proceni MACE: 19,84%, 19,13%, 17,36% i 14,26%. Broj bolesnika (NNT) kojima bi trebalo implantirati DES umesto BMS, da bi se dobila jedna dodatna godina života bez MACE kod jednog pacijenta iznosi 11 (95% CI: 8,5-12,1).

Grafikon 32. Meta analiza jednogodišnjeg MACE za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Petogodišnji MACE: Sve uključene studije imaju podatke za MACE u petogodišnjem periodu praćenja -30,74% ispitanika sa BMS-om i 23,03% bolesnika sa DES-om ima MACE u petogodišnjem periodu praćenja. Apsolutna redukcija rizika za MACE je 7,70% (95%CI: 5,50-9,86%). Meta-analiza uključenih kliničkih studija pokazuje statistički značajnu prednost DES u odnosu na BMS u petogodišnjem preživljavanju bez MACE posle intervencije ($p < 0,001$): OR je 0.65 (95%CI: 0.57-0.73) (Grafikon 33). Veći težinski koeficijent nose TAXUS studije, 46.97%, dok RAVEL i SIRIUS studije imaju 34.63% težinski koeficijent. Broj bolesnika (NNT) kojima bi trebalo implantirati DES umesto BMS, da bi se dobilo pet dodatnih godina života bez MACE kod jednog pacijenta iznosi 13 (95% CI 10,1-18,0).

Grafikon 33. Meta analiza petogodišnjeg MACE za DES vs. BMS (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)



Radi bolje preglednosti zbirni prikaz veličine efekta po ispitivanim ishodima u uporednoj analizi sigurnosti i efektivnosti DES vs BMS dat je u Tabeli 15.

Tabela 15. Zbirni prikaz veličine efekta po ispitivanim ishodima u uporednoj analizi sigurnosti i efektivnosti DES vs BMS

Ishod	br studija	br ispitanika	Statistički metod	Veličina efekta OR i 95% CI
01 Tromboza, <30 dana, protokol	10	6454	Peto OR	0.88 [0.44, 1.77]
02 Tromboza, 30-365 dana, protokol	10	6454	Peto OR	0.83 [0.25, 2.70]
03 Tromboza, 1-5 godina, protokol	3	6454	Peto OR	4.07 [1.69, 9.79]
04 Tromboza, 0-5 godina, protokol	3	6454	Peto OR	1.42 [0.86, 2.33]
05 Tromboza, <30 dana, ARC definitivna	2	5261	Peto OR	1.77 [0.62, 5.06]
06 Tromboza, 30-365 dana, ARC definitivna	2	5261	Peto OR	0.46 [0.16, 1.37]
07 Tromboza, 1-5 godina, ARC definitivna	2	5261	Peto OR	1.00 [0.50, 2.00]
08 Tromboza, 0-5 godina, ARC definitivna	2	5261	Peto OR	0.96 [0.58, 1.61]
09 Tromboza, <30 dana, ARC def+verovatna	3	6008	Peto OR	0.82 [0.40, 1.66]
10 Tromboza, 30-365 dana, ARC def+verovatna	3	6008	Peto OR	0.51 [0.22, 1.20]
11 Tromboza, 1-5 godina, ARC def+verovatna	3	6008	Peto OR	0.88 [0.50, 1.54]
12 Tromboza, 0-5 godina, ARC def+verovatna	3	6008	Peto OR	0.77 [0.52, 1.13]
13 Mortalitet, opšti, 1 god	11	6454	Peto OR	1.05 [0.67, 1.63]
14 Mortalitet, opšti, 5 god	3	6454	Peto OR	1.03 [0.86, 1.23]
15 Mortalitet, srcani, 1 god	11	6454	Peto OR	0.81 [0.46, 1.42]
16 Mortalitet, srcani, 5 god	3	6454	Peto OR	1.09 [0.84, 1.42]
17 Mortalitet, ne-srcani, 1 god	11	6454	Peto OR	1.35 [0.68, 2.68]
18 Mortalitet, ne-srcani, 5 god	3	6454	Peto OR	0.98 [0.77, 1.24]
19 IM, 1 god	11	6454	Peto OR	0.90 [0.70, 1.16]
20 IM, 5 god	3	6454	Peto OR	1.10 [0.91, 1.34]
21 TLR, 1god	11	6454	OR (fixed)	0.29 [0.24, 0.35]
22 TLR, 2 god	3	6454	OR (fixed)	0.34 [0.29, 0.40]
23 TLR, 3 god	3	6454	OR (fixed)	0.36 [0.31, 0.43]
24 TLR, 4 god	3	6454	OR (fixed)	0.38 [0.33, 0.45]
25 TLR, 5 god	3	6454	OR (fixed)	0.43 [0.37, 0.50]
26 TVR, 1 god	11	6454	OR (fixed)	0.37 [0.31, 0.43]
27 TVR, 2 god	3	6454	OR (fixed)	0.40 [0.35, 0.47]
28 TVR, 3 god	3	6454	OR (fixed)	0.44 [0.39, 0.51]
29 TVR, 4 god	3	6454	OR (fixed)	0.48 [0.42, 0.54]
30 TVR, 5 god	3	6454	OR (fixed)	0.56 [0.49, 0.63]
31 MACE, 1 god	11	6454	OR (fixed)	0.45 [0.39, 0.52]
32 MACE, 5 god	3	6454	OR (fixed)	0.67 [0.60, 0.75]

4.2 Analiza isplativosti

4.2.1 Ugao gledišta i vremenski okvir

Rezultati ekonomske analize isplativosti rađene iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje su prikazani za svaku godinu praćenja kumulativno tokom petogodišnjeg perioda praćenja od inicijalne revaskularizacione procedure.

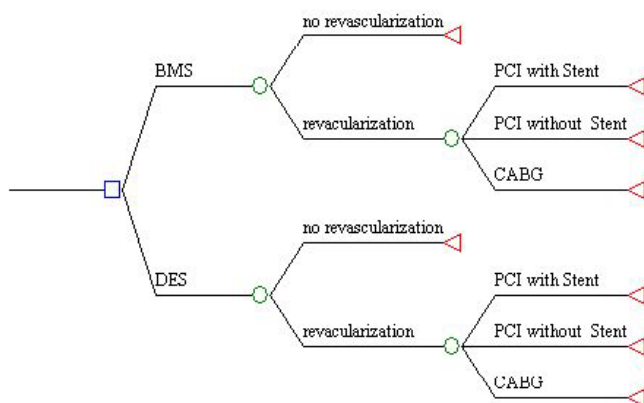
4.2.2 Ispitivana populacija

Osnovne kliničke i angiografske karakteristike ispitivane populacije prikazane su u Tabeli 1 i 2 poglavlja *Sistematski pregled i meta-analiza*. Detaljne karakteristike date su u Prilogu IV i V.

4.2.3 Analitički model odlučivanja

Struktura modela odlučivanja koji obuhvata četiri moguća klinička puta nakon inicijalne revaskularizacione procedure sa ugradnjom stenta (bez revaskularizacije, PCI sa stentom, PCI bez stenta i CABG) prikazana je na Grafikonu 34. Detalji strukture analitičkog modela odlučivanja za bolesnike sa implantiranim stentom dati su u Prilogu VIII.

Grafikon 34. Struktura analitičkog modela odlučivanja za bolesnike sa stentom



4.2.4 Izvori podataka

4.2.4.1 Verovatnoća ponovne revaskularizacije

Incidence ponovne revaskularizacije tokom petogodišnjeg perioda praćenja nakon inicijalne revaskularizacione procedure prikazane su u Tabeli 13 poglavlja *Sistematski pregled i meta-analiza*, i obuhvataju incidence ponovne revaskularizacije bilo kog tipa korišćene u ekonomskom modelu odlučivanja. Proporcija mogućih tipova revaskularizacije (PCI sa stentom, PCI bez stenta i CABG) u okviru ponovne revaskularizacione procedure dobijena sistematskim pregledom literature iznosi 0,87 za PCI i 0,13 za CABG. U okviru ponovne PCI procedure korišćena je pretpostavka o zastupljenosti PBA (PCI bez stenta) od 0,20 (53).

4.2.4.2 Troškovi korišćenja zdravstvene zaštite

Troškovi inicijalne procedure: Tabela 16 prikazuje troškove inicijalne revaskularizacione procedure korišćene u modelu odlučivanja. Trošak inicijalne revaskularizacione procedure obuhvata trošak implantiranog stenta (direktni troškovi) pomnožen sa prosečnim brojem implantiranih stentova u studijama obuhvaćenim sistematskim pregledom. Proračun troška inicijalne procedure baziran je na rezultatima meta-analize o nepostojanju značajne razlike u bolničkim komplikacijama inicijalne procedure i pretpostavci o identičnoj raspoređenosti indirektnih troškova (ostali troškovi sem ugradnje stenta) u obe ispitivane strategije lečenja (DES i BMS). Prosečan broj od 1,25 stentova implantiran je u obe ispitivane grupe. Razlika troškova inicijalne procedure DES vs BMS iznosi €750 i potiče od inicijalno veće cene implantacije DES u odnosu na BMS (€600).

Tabela 16. Troškovi stenta, prosečan broj stentova/bolesniku i troškovi inicijalne procedure prema ispitivanim strategijama lečenja

Tip stenta	Trošak(€)	Inicijalni br. stentova	Trošak inicijalne procedure (€)*
BMS	300	1,25	375
DES	900	1,25	1125
Razlika (DES-BMS)	600	0	750

Troškovi ponovne revaskularizacije: Troškovi su izračunati za tri tipa revaskularizacije uključena u ekonomski model odlučivanja nakon inicijalne PCI sa ugradnjom stenta: ponovna PCI bez stenta, ponovna PCI sa stentom i CABG. Cena PCI bez stenta i cena CABG iznose €1380 i €2793, dok cena PCI sa implantacijom stenta varira u odnosu na tip korišćenog stenta i broj implantiranih stentova/po bolesniku. Tabela 17 prikazuje troškovnik medicinskih intervencija uključenih u ponovnu revaskularizacionu proceduru.

Tabela 17. Cenovnik medicinskih intervencija uključenih u ponovnu revaskularizacionu proceduru

Medicinska intervencija	Trošak €
PCI bez stenta (PBA)	€1380
PCI sa stentom†	[Cena stenta; n stenta rePCI]+PBA
BMS	€300
DES	€900
CABG	€2793

†Korišćeni ekonomski model odlučivanja pretpostavlja 100% upotrebu DES u ponovnoj PCI sa ugradnjom stenta (detalji u poglavlju Metod)

4.2.4.3 Kvalitet života

Kvalitet života kvantifikovan kao očekivan broj QALY izračunat je za svaki klinički put modela odlučivanja. Vrednosti koristi korišćene u modelu odlučivanja, dobijene iz *Arterial Revascularization Therapy Studies (ARTS)* studije, prikazane su u Tabeli 18. U ovoj studiji, 1205 bolesnika je randomizovano na lečenje implantacijom stenta ili *by pass* hirurgijom, i praćeno je tokom jedne godine. Za proračun prosečnih vrednosti koristi tokom ispitivanog vremena (početak, 1-, 6- i 12-i mesec) korišćen je EQ-5D upitnik.

Tabela 18. EQ-5D vrednosti koristi dobijene u ARTS studiji

	Početak	1 mesec	6 mesec	12 mesec
Stent	0,69	0,84	0,86	0,86
CABG	0,68	0,78	0,86	0,87

Na osnovu ovih podataka smatrano je da je korist za simptome angine pektoris 0,69 (početna vrednost), dok je pretpostavka da je korist za zdravog pacijenta 0,86 (vrednost 12 meseci nakon ugradnje stenta u ARTS studiji). Ukupan broj QALYa tokom jedne godine korišćen u ekonomskom modelu odlučivanja izračunat je na osnovu ovih uticaja u studiji Bowen-a (53). Bowen i saradnici su uzimajući u obzir navedene vrednosti koristi iz ARTS studije, prosečno vreme čekanja na revaskularizaciju i dodatno vreme trajanja simptoma angine pektoris pre stavljanja na listu čekanja (podaci dobijeni iz stvarne kliničke prakse) izračunali ukupan broj QALY tokom jedne godine, za svaki klinički put (Tabela 19). Razlike u vrednosti QALY za PCI i CABG odlikavaju razlike u vrednostima koristi kroz vreme primećeno u ARTS studiji.

Tabela 19. Jednogodišnji QALY prema kliničkim putevima u modelu odlučivanja

	Bez revaskularizacije	PCI sa/bez stenta	CABG
QALY	0,86	0,82	0,80

4.2.5 Analiza isplativosti

4.2.5.1 Analiza troškova i efekata

Rezultati analize troškova i efekata prikazani su u Tabeli 20. Tabela prikazuje očekivane troškove i stope revaskularizacije za svaku ispitivanu opciju lečenja (BMS i DES) zajedno sa rastućim troškovima po izbegnutoj revaskularizaciji (€/revask). Rezultati su prikazani za svaku godinu praćenja kumulativno tokom petogodišnjeg perioda praćenja od inicijalne revaskularizacione procedure. Ishod analize troškova i efekata prikazan je u vidu koeficijenta rastuće isplativosti (ICER). ICER u prikazanom ekonomskom modelu odlučivanja predstavlja bolest – specifičnu statistiku koja utvrđuje da li su povećani troškovi inicijalne revaskularizacione procedure zbog implantacije DES-a umesto BMS- nadomešteni uštedom u troškovima perioda praćenja nastalim zbog redukcije potrebe za ponovnom revaskularizacionom procedurom. Vrednost ICER zapravo predstavlja količinu novca koju treba potrošiti da bi se izbegla jedna ponovna revaskularizaciona procedura (u posmatranom vremenskom intervalu). Vrednost ICER u prvoj godini nakon inicijalne revaskularizacione procedure procenjena je na 4.350€/revask i ne menja se u četvorogodišnjem vremenskom intervalu. Vrednost ICER za petogodišnji period praćenja iznosi 5.032€/revask.

Tabela 20. Rezultati analize troškova i efekata u ekonomskom modelu DES vs BMS

Godina	Troškovi (€)		Incidenca revaskularizacije		Kumulativni rastući troškovi	Kumulativni rastući efekti	ICER €/revask
	BMS	DES	BMS	DES	€	revask	
1	770	1248	0,16	0,05	478	0,11	4.350
2	819	1297	0,18	0,07	478	0,11	4.350
3	844	1322	0,19	0,08	478	0,11	4.350
4	869	1347	0,20	0,09	478	0,11	4.350
5	869	1372	0,20	0,10	503	0,10	5.032

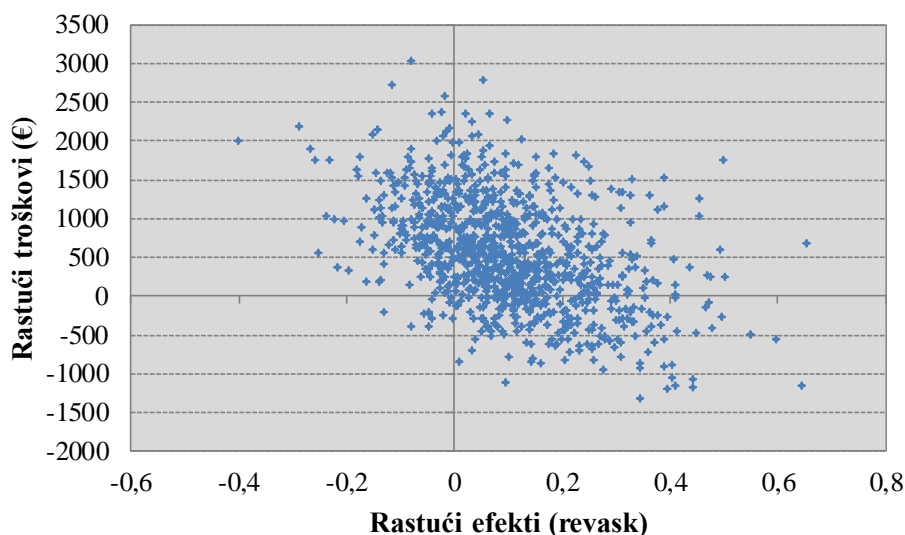
Probabilistička analiza senzitivnosti: Rezultati analize troškova i efekata dobijene korišćenjem probabilističke analize senzitivnosti (PSA) prikazani su u Tabeli 21. Prosečni rezultati analize troškova i efekata dobijeni probabilističkom analizom senzitivnosti su vrlo slični prethodno prikazanim rezultatima determinističke analize.

Tabela 21. Rezultati analize troškova i efekata dobijeni korišćenjem PSA u ekonomskom modelu DES vs BMS

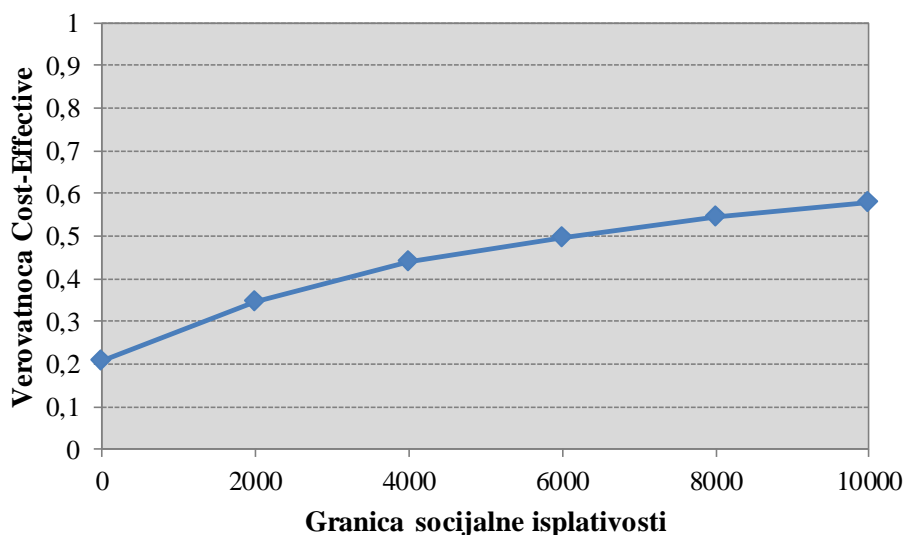
Godina	Troškovi (€)		Incidenca revaskularizacije		Kumulativni rastući troškovi	Kumulativni rastući efekti	ICER €/revask
	BMS	DES	BMS	DES	€	revask	
1	785	1.275	0,16	0,05	490	0,11	4.454
2	831	1.312	0,18	0,07	481	0,11	4.372
3	836	1.309	0,19	0,08	473	0,11	4.300
4	883	1.354	0,20	0,09	471	0,11	4.282
5	893	1.380	0,20	0,10	487	0,10	5.870

Uticaj nesigurnosti ulaznih parametara na odlučivanje u modelu grafički je prikazano ICE dijagramom rasipanja (Grafikon 35). Rezultati su bazirani na 1.000 Monte Carlo simulacija podataka petogodišnjeg perioda praćenja. Detaljna analiza ICE dijagrama prikazana je u Prilogu IX. Procena verovatnoće kost-efektivnosti DES pri različitim graničnim vrednostima prihvatanja socijalne isplativosti prikazana je krivom verovatnoće prihvatanja troškova i efekata (CEAC) na Grafikonu 36. Pri granici socijalno prihvatljive isplativosti od 10.000€/revask verovatnoća da je DES kost-efektivna procedura iznosi 0,578 odnosno 57,8%, dok za granicu 5.000€/revask verovatnoća da je DES kost-efektivna procedura iznosi 0,457 odnosno 47,5%.

Grafikon 35. ICE dijagram rasipanja u petogodišnjem ekonomskom modelu troškova i efekata DES vs BMS zasnovan na 1.000 Monte Carlo simulacija



Grafikon36. Kriva verovatnoće prihvatanja troškova i efekata u petogodišnjem ekonomskom modelu troškova i efekata DES vs BMS bazirana na 1.000 Monte Carlo simulacija



Jednosmerna analiza senzitivnosti: Rezultati jednosmerne analize senzitivnosti pokazuju da implantacija DES umesto BMS varira u procenjenim troškovima po izbegnutoj revaskularizaciji od scenarija da je DES dominantna strategija lečenja (sa uštedom u troškovima kada je cena stenta umanjena za 50%) do dodatnog troška od 6.907 €/revask kada je broj stentova/po pacijentu u inicijalnoj proceduri povećan za

25%. Rezultati jednosmerne analize senzitivnosti različitih pretpostavki ulaznih parametara petogodišnjeg ekonomskog modela prikazani su u Tabeli 22.

Tabela 22. Rezultati jednosmerne analize senzitivnosti u petogodišnjem ekonomskom modelu troškova i efekata DES vs BMS

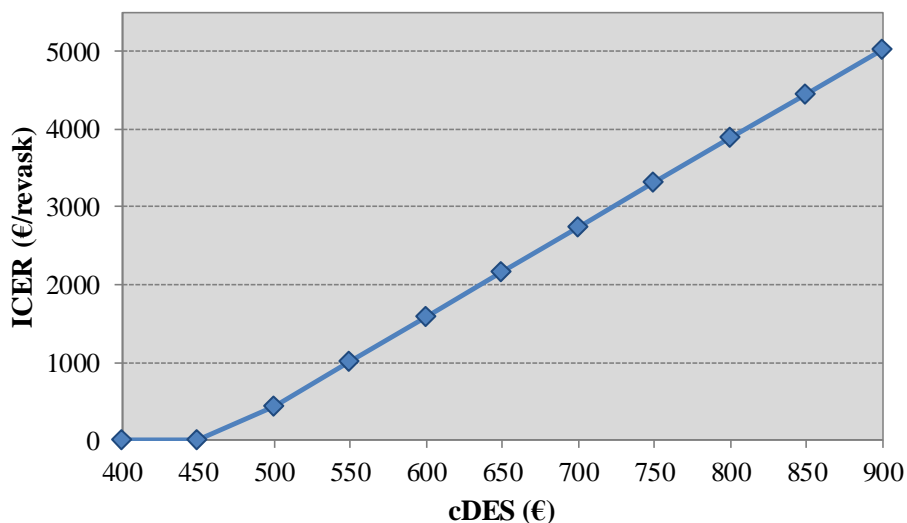
Varijabla	ICER (€/revask)
<i>Početna analiza</i>	5.032
Prosečan broj stentova/pacijentu u inicijalnoj proceduri	
povećan za 25%	6.907
smanjen za 25%	3.157
Prosečan broj stentova/pacijentu u TLR	
povećan za 25%	4.806
smanjen za 25%	5.258
Incidenca TLR	
Sirolimus	2.532
Paclitaxel	5.865
Zotarolimus	5.865
QALY za CABG	
smanjen za 5%	NA
smanjen za 10%	NA
Incidenca CABG	
povećana za 50%	5.028
smanjena za 50%	5.036
Trošak DES	
smanjen za 25%	2.445
smanjen za 50%	dominira DES
Trošak CABG	
povećan za 25%	4.941
povećan za 50%	4.850

Detalji jednosmerne analize senzitivnosti na promenljive troškove primene DES-a u petogodišnjem ekonomskom modelu prikazani su u Tabeli 23. Koeficijent rastuće isplativosti izražen u €/revask u funkciji troška DES prikazan je Grafikonom 37.

Tabela 23. Detalji jednosmerne analize senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i efekata DES vs BMS prema promenljivom trošku DES

Cena DES	Stent	Trošak (€)	Rastući trošak (€)	ICER (€/revask)
400	DES	697	/	Dominira
	BMS	768		
450	DES	764	/	Dominira
	BMS	778		
500	BMS	788	43	434
	DES	832		
550	BMS	798	101	1.009
	DES	899		
600	BMS	808	158	1.583
	DES	967		
650	BMS	818	216	2.158
	DES	1034		
700	BMS	828	273	2.733
	DES	1102		
750	BMS	838	331	3.308
	DES	1169		
800	BMS	849	388	3.882
	DES	1237		
850	BMS	859	446	4.457
	DES	1304		
900	BMS	869	503	5.032
	DES	1372		

Grafikon 37. Detalji jednosmerne analize senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i efekata DES vs BMS prema promenljivom trošku DES



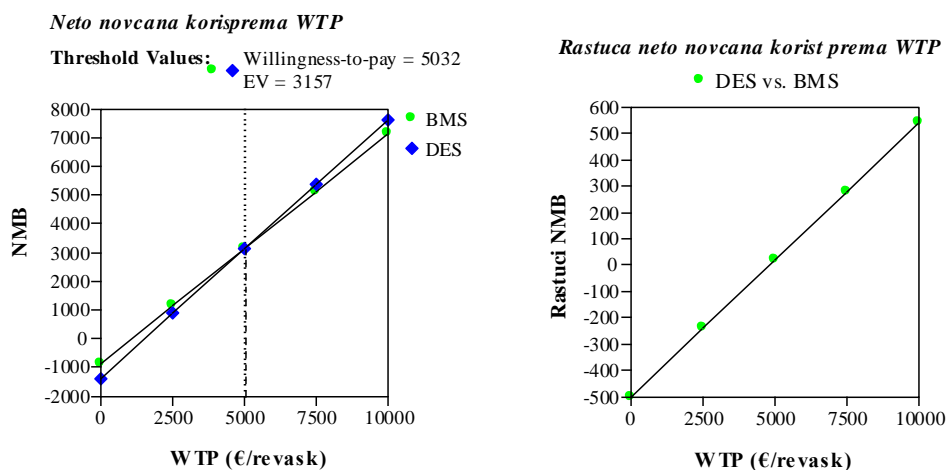
Neto novčana korist (NMB): Vrednosti neto novčane koristi za DES i BMS u funkciji različitih granica socijalno prihvatljivog troška po izbegnutoj revaskularizaciji u petogodišnjem ekonomskom modelu prikazani su u Tabeli 24 i Grafikonu 38a). Rastuća vrednost neto novčane koristi u funkciji različitih granica socijalno prihvatljivog troška po izbegnutoj revaskularizaciji je procenjena primenom probablističke analize senzitivnosti (PSA) i prikazana na Grafikonu 38b.

Tabela 24. Neto novčana korist za DES i BMS u funkciji različitih granica socijalno prihvatljivog troška po izbegnutoj revaskularizaciji u petogodišnjem ekonomskom modelu

Stent	Neto novčana korist (NMB) prema WTP			
	2.500€	5.000€	7.500€	10.000€
BMS	1131	3131	5131	7131
DES	878	3128	5378	7628
Razlika	-253	-3	247	497

WTP granica socijalne prihvatljivosti plaćanja po izbegnutoj revaskularizaciji; BMS klasični metalni stentovi; DES stentovi obloženi lekovima

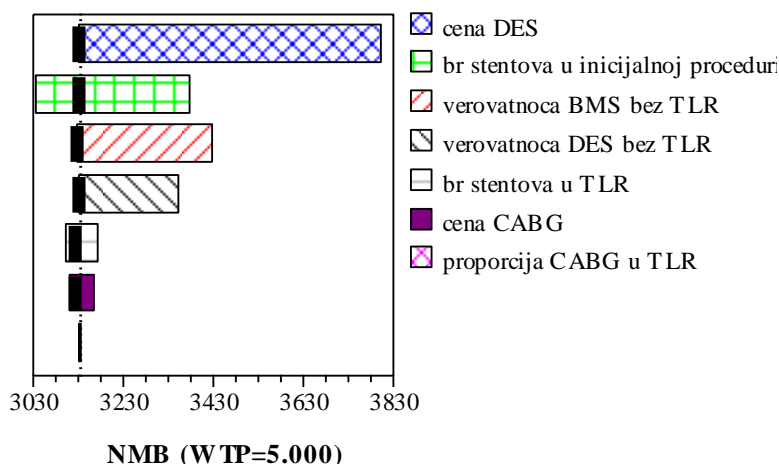
Grafikon 38. Neto novčana korist (NMB) u funkciji različitih granica socijalno prihvatljivog troška (WTP) po izbegnutoj revaskularizaciji u petogodišnjem ekonomskom modelu: a) NMB za DES i BMS u funkciji različitih WTP; b) rastuća NMB za DES vs BMS u funkciji različitih WTP dobijena korišćenjem PSA



Skup urađenih jednosmernih analiza senzitivnosti u petogodišnjem ekonomskom modelu troškova i efekta DES vs BMS prikazan je grafički Tornado dijagramom (Grafikon 39). Vrednosti horizontalnih stubića ispitivanih varijabli na horizontalnoj osi predstavljaju *neto novčanu korist* svake ispitivane varijable u jednosmernoj analizi senzitivnosti. Cena DES-a ima najveću vrednost neto novčane koristi i najviše doprinosi nesigurnosti ekonomskog modela odlučivanja, zatim broj stentova/pacijentu u inicijalnoj revaskularizacionoj proceduri, razlika u efektivnosti DES vs BMS merena stopom ponovne revaskularizacije (tj. verovatnoća ponovne revaskularizacije kod bolesnika sa BMS i verovatnoća ponovne revaskularizacije kod bolesnika sa DES), zatim broj stentova/pacijentu u ponovnoj revaskularizacionoj proceduri, dok razlika u kvalitetu života nastala zbog čekanja na *by pass* hirurgiju bolesnika kojima je potrebna ponovna revaskularizaciona procedura, relativna zastupljenost *by pass* hirurgije u ukupnoj stopi ponovne revaskularizacije i cena *by pass* hirurgije nemaju veliki uticaj na promenu vrednosti modela. Detalji raspona vrednosti varijabli ispitivanih u analizi senzitivnosti dati su u Prilogu X.

Grafikon 39. Tornado dijagram jednosmerne analize senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i efekata DES vs BMS

*Tornado dijagram
DES vs BMS*



4.2.5.2 Analiza troškova i socijalne koristi

Rezultati analize troškova i socijalne koristi prikazani su u Tabeli 25. Tabela prikazuje očekivane troškove i QALYs za svaku ispitivanu opciju lečenja (BMS i DES) zajedno sa rastućim troškovima po dobijenom QALY (€/QALY). Rezultati su prikazani za svaku godinu praćenja kumulativno tokom petogodišnjeg perioda praćenja od inicijalne revaskularizacione procedure. Ishod analize troškova i socijalne koristi prikazan je u vidu koeficijenta rastuće isplativosti (ICER). Vrednost ICER u analizi troškova i socijalne koristi predstavlja količinu novca koju treba uložiti da bi se dobila jedna kvalitetna godina života (u posmatranom vremenskom intervalu). Vrednost ICER u prvoj godini nakon inicijalne revaskularizacione procedure procenjena je na 133.435 €/QALY i ne menja se u četvorogodišnjem vremenskom intervalu. Vrednost ICER za petogodišnji period praćenja se uvećava i iznosi 154.350 €/QALY.

Tabela 25. Rezultati analize troškova i socijalne koristi u ekonomskom modelu odlučivanja DES vs BMS

Godina	Troškovi (€)		QALYs		Kumulativni rastući troškovi	Kumulativni rastući QALYs	ICER
	BMS	DES	BMS	DES	€	QALY	€/QALY
1	770	1248	0,8448	0,8484	478	0,0036	133.435
2	819	1297	0,8441	0,8477	478	0,0036	133.435
3	844	1322	0,8438	0,8474	478	0,0036	133.435
4	869	1347	0,8435	0,8471	478	0,0036	133.435
5	869	1372	0,8435	0,8467	503	0,0033	154.350

Probabilistička analiza senzitivnosti: Rezultati analize troškova i socijalne koristi dobijene korišćenjem probabilističke analize senzitivnosti (PSA) prikazani su u Tabeli 26. Prosečni rezultati analize troškova i i socijalne koristi dobijeni probabilističkom analizom senzitivnosti (PSA) su vrlo slični prethodno prikazanim rezultatima determinističke analize.

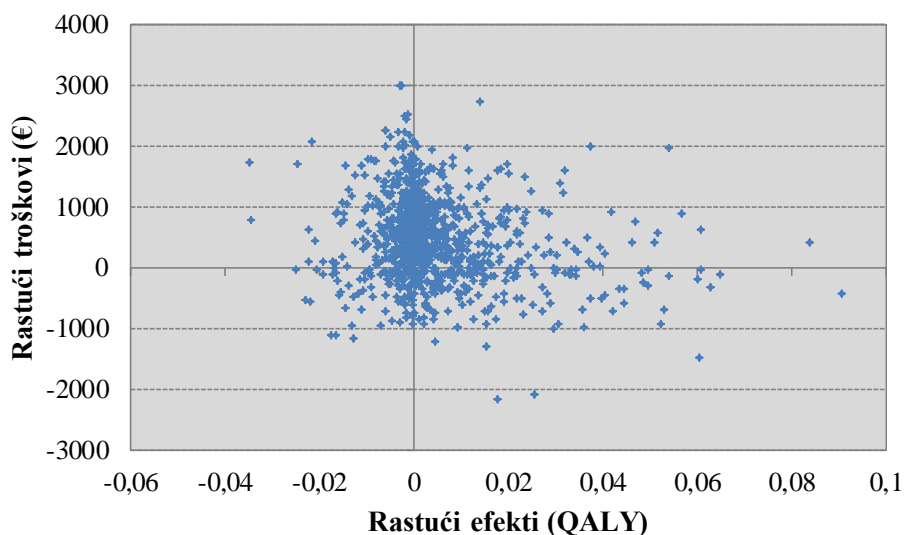
Tabela 26. Rezultati analize troškova i socijalne koristi dobijeni korišćenjem PSA u ekonomskom modelu odlučivanja DES vs BMS

Godina	Troškovi (€)		QALYs		Kumulativni rastući troškovi	Kumulativni rastući QALYs	ICER
	BMS	DES	BMS	DES	€	QALY	€/QALY
1	773	1.215	0,8448	0,8485	442	0,0037	119.459
2	840	1.319	0,8429	0,8473	479	0,0044	108.863
3	856	1.350	0,8429	0,8470	494	0,0041	120.488
4	864	1.359	0,8434	0,8472	495	0,0038	130.263
5	886	1.349	0,8420	0,8464	463	0,0044	105.227

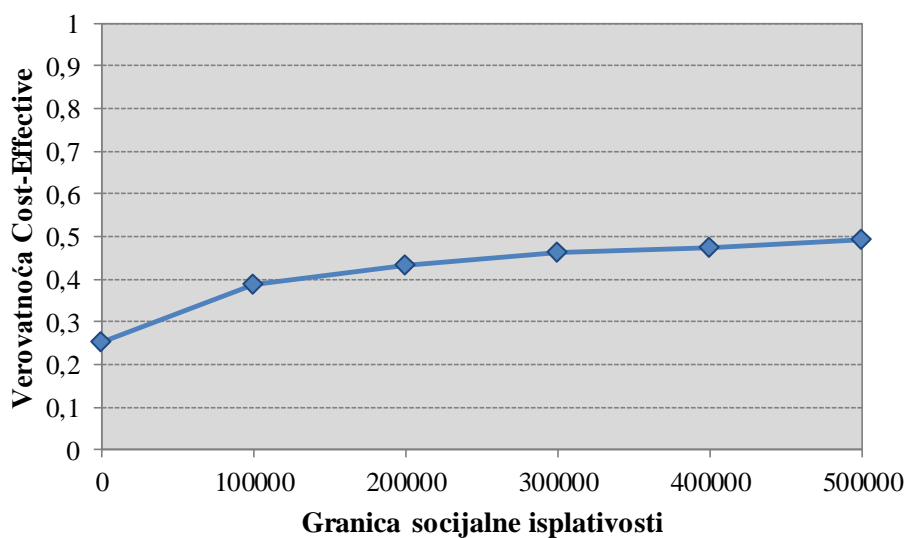
Uticaj nesigurnosti ulaznih parametara na odlučivanje u modelu grafički je prikazano ICE dijagramom rasipanja (Grafikon 40). Rezultati su zasnovani na 1.000 Monte Carlo simulacija podataka petogodišnjeg perioda praćenja. Detaljna analiza ICE dijagrama prikazana je u Prilogu XI. Procena verovatnoće kost-efektivnosti DES pri različitim graničnim vrednostima prihvatanja socijalne isplativosti prikazana je krivom

prihvatanja troškova i efekata (CEAC) na Grafikonu 41. Pri granici socijalne prihvatljivosti plaćanja od €50.000 za QALY verovatnoća da je DES kost-efektivna procedura iznosi 30%, dok za granicu od €100.000 za QALY verovatnoća da je DES kost-efektivna procedura iznosi 40%.

Grafikon 40. ICE dijagram rasipanja u petogodišnjem ekonomskom modelu troškova i efekata DES vs BMS baziran na 1.000 Monte Carlo simulacija



Grafikon41. Kriva verovatnoće prihvatanja troškova i efekata u petogodišnjem ekonomskom modelu bazirana na 1000 Monte Carlo simulacija



Jednosmerna analiza senzitivnosti: Rezultati jednosmerne analize senzitivnosti pokazuju da implantacija DES umesto BMS varira u procenjenim troškovima po izbegnutoj revaskularizaciji od scenarija da je DES dominantna strategija lečenja (sa uštedom u troškovima kada je cena stenta umanjena za 50%) do dodatnog troška od 211.865 €/QALY kada je broj stentova/ po pacijentu u početnoj proceduri povećan za 25%. Rezultati jednosmerne analize senzitivnosti različitih pretpostavki ulaznih parametara petogodišnjeg ekonomskog modela prikazani su u Tabeli 27.

Tabela 27. Rezultati jednosmerne analize senzitivnosti u petogodišnjem ekonomskom modelu troškova i socijalne koristi DES vs BMS

Varijabla	ICER (€/QALY)
<i>Početna analiza</i>	154.350
Prosečan broj stentova/pacijentu u inicijalnoj proceduri	
povećan za 25%	211.865
smanjen za 25%	96.835
Prosečan broj stentova/pacijentu u TLR	
povećan za 25%	147.414
smanjen za 25%	161.286
Incidencija TLR	
Sirolimus	77.663
Paclitaxel	179.912
Zotarolimus	179.912
QALY za CABG	
smanjen za 5%	133.117
smanjen za 10%	117.019
Incidencija CABG	
povećana za 50%	151.504
smanjena za 50%	157.303
Trošak DES	
smanjen za 25%	75.013
smanjen za 50%	dominira DES

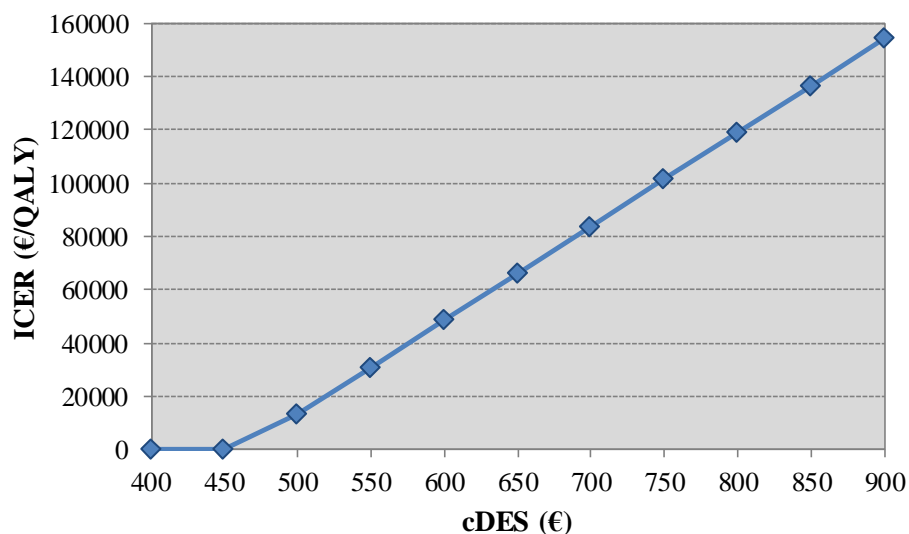
Trošak CABG	
povećan za 25%	151.566
povećan za 50%	148.781

Detalji jednosmerne analize senzitivnosti na promenljive troškove primene DES-a u petogodišnjem ekonomskom modelu prikazani su u Tabeli 28. Koeficijent rastuće isplativosti izražen u €/QALY u funkciji troška DES prikazan je Grafikonom 42.

Tabela 28. Detalji jednosmerne analize senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i socijalne koristi DES vs BMS prema promenljivom trošku DES

Cena DES	Stent	Trošak (€)	Rastući trošak (€)	ICER (€/QALY)
400	DES	697	/	Dominira
	BMS	768		
450	DES	764	/	Dominira
	BMS	778		
500	BMS	788	43	13.307
	DES	832		
550	BMS	798	101	30.937
	DES	899		
600	BMS	808	158	48.568
	DES	967		
650	BMS	818	216	66.198
	DES	1034		
700	BMS	828	273	83.829
	DES	1102		
750	BMS	838	331	10.1459
	DES	1169		
800	BMS	849	388	119.089
	DES	1237		
850	BMS	859	446	136.720
	DES	1304		
900	BMS	869	503	154.350
	DES	1372		

Grafikon 42. Detalji jednosmerne analize senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i socijalne koristi DES vs BMS prema promenljivom trošku DES



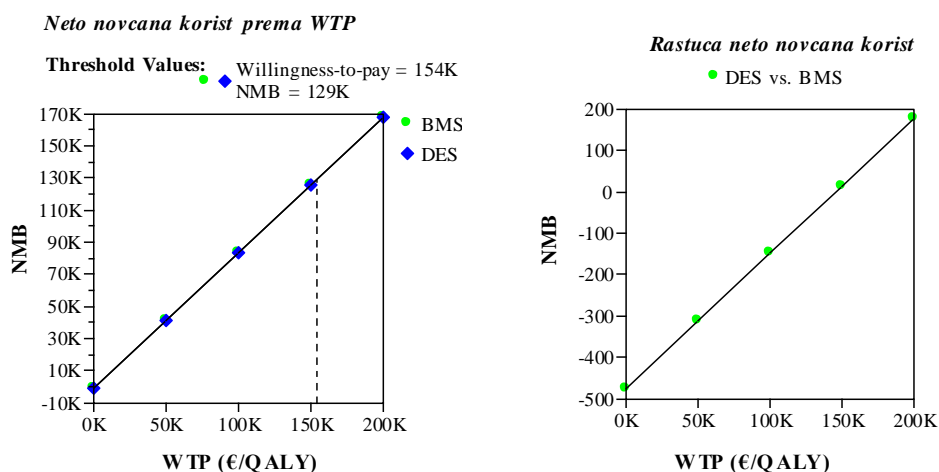
Neto novčana korist (NMB): Vrednosti neto novčane koristi za DES i BMS u funkciji različitih granica socijalno prihvatljivog troška po dobijenom QALY u petogodišnjem ekonomskom modelu prikazani su u Tabeli 29 i Grafikonu 43a. Rastuća vrednost neto novčane koristi u funkciji različitih granica socijalno prihvatljivog troška po dobijenom QALY procenjena primenom probabilističke analize senzitivnosti (PSA) je prikazana na Grafikonu 43b.

Tabela 29. Neto novčana korist za DES i BMS u funkciji različitih granica socijalno prihvatljivog troška po QALY u petogodišnjem ekonomskom modelu

Stent	Neto novčana korist (NMB) prema WTP			
	50.000€	100.000€	150.000€	200.000€
BMS	41.305	83.479	125.653	167.827
DES	40.965	83.302	125.639	167.976
Razlika	-340	-177	-14	149

WTP granica socijalne prihvatljivosti plaćanja po izbegnutoj revaskularizaciji; BMS klasični metalni stentovi; DES stentovi obloženi lekovima

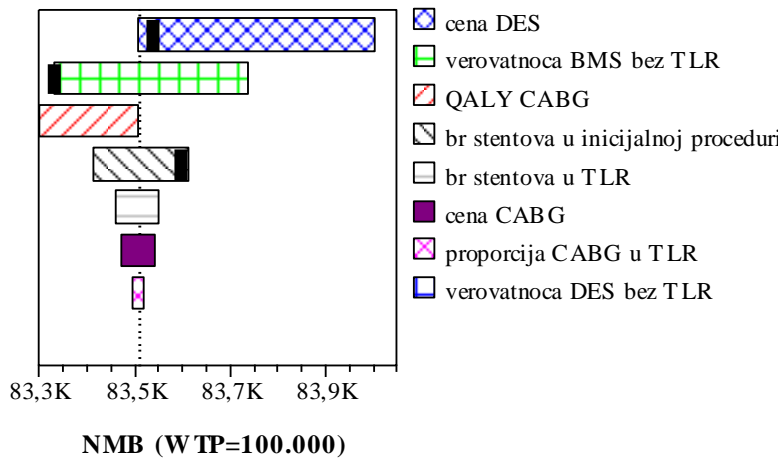
Grafikon 43. Neto novčana korist (NMB) u funkciji različitih granica socijalno prihvatljivog troška (WTP) po QALY u petogodišnjem ekonomskom modelu: a) NMB za DES i BMS u funkciji različitih WTP; b) rastuća NMB za DES vs BMS u funkciji različitih WTP dobijena korišćenjem PSA



Skup urađenih jednosmernih analiza senzitivnosti u petogodišnjem ekonomskom modelu troškova i socijalne koristi DES vs BMS prikazan je grafički Tornado dijagramom (Grafikon 44). Vrednosti horizontalnih stubića ispitivanih varijabli na horizontalnoj osi predstavljaju *neto novčanu korist* svake ispitivane varijable u jednosmernoj analizi senzitivnosti. Cena DES – a ima najveću vrednost neto novčane koristi i najviše doprinosi nesigurnosti ekonomskog modela odlučivanja, zatim verovatnoća ponovne revaskularizacije kod bolesnika sa BMS, razlika u kvalitetu života nastala zbog čekanja na *by pass* hirurgiju bolesnika kojima je potrebna ponovna revaskularizaciona procedura, broj stentova/pacijentu u inicijalnoj i ponovnoj revaskularizacionoj procedure icena *by pass* hirurgije, dok verovatnoća ponovne revaskularizacije kod bolesnika sa DES i relativna zastupljenost *by pass*hirurgije u ukupnoj stopi ponovne revaskularizacije nemaju veliki uticaj na promenu vrednosti modela. Detalji raspona vrednosti varijabli ispitivanih u analizi senzitivnosti dati su u Prilogu XII.

Grafikon 44. Tornado dijagram jednosmerne analize senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i socijalne koristi DES vs BMS

Tornado Diagram
DES vs BMS



4.3 Analiza organizacionih aspekata

U okviru analize organizacionih aspekata izvršeno je prepoznavanje raspoloživih sredstava, i to kako materijalnih sredstava, tako i profesionalnih veština i znanja, koja predstavljaju postojeće resurse našeg sistema zdravstvene zaštite za lečenje ishemijske bolesti srca metodama perkutane koronarne intervencije sa upotrebom stentova (PCI).

U Tabeli 30 prikazan je ukupan broj sala za kateterizaciju u Srbiji, kao i raspodela kateterizacionih sala po ustanovama u kojima se rade koronarne intervencije. Dat je prikaz broja obučeni lekara koji se bave primenom ove metode, broja lekara na obuci i broj koronarnih procedura koje su izvršili u 2010. godini, ukupno i zasebno prema ustanovama u kojima su zaposleni. Raspodela koronarnih procedura je prikazana prema podeli na dijagnostičke i intervencijske procedure, u toku i van radnog vremena.

Srbija raspolaže sa 17 sala za kateterizaciju, od kojih je 14 sala namenjeno izvođenju koronarnih procedura, 2 sale su namenjene izvođenju perifernih arterijskih procedura, dok je u jednoj sali moguće izvršiti obe. Navedene procedure izvodi ukupno 81 obučeni lekar (interventni kardiolog/radiolog), dok se na obuci nalazi 26 lekara. Ukupan broj izvršenih koronarnih procedura u 2010. godini je 31.089, u odnosu dijagnostičkih prema intervencijskim procedurama od 2,1 (ukupan broj izvršenih PCI je 10.010). Odnos izvršenih PCI u toku i van radnog vremena je 4,1 (tj. 7.296 u toku vs 4.360 van radnog vremena).

U Tabeli 31 prikazane su karakteristike bolesnika lečnih PCI u 2010. godini. 21% lečenih bolesnika sa IHD imalo je dijabetes, 20% nestabilnu anginu pektoris, 6% NSTEMI i 32% STEMI. Prethodni IM imalo je 30% lečnih, dok je prethodnu *by pass* operaciju imalo 5% bolesnika. Zastupljenost višesudovne bolesti u ispitivanoj populaciji koja je lečena metodama PCI bila je 38%. Klinika za kardiologiju KC Srbije imala je najveću zastupljenost bolesnika sa višesudovnom bolešću lečnih metodama PCI (56%). Ukupan broj lečenih lezija metodama PCI 2010. godine u Srbiji je 12.335.

U Tabeli 32 prikazana je struktura izvršenih PCI procedura sa korišćenjem stentova u Srbiji za 2010. godinu. 94% PCI intervencija završeno je implantacijom stenta (6% je bilo PBA). U 60% intervencija su korišćeni samo BMS, u 24% samo DES, dok je u 11% intervencija korišćena kombinacija obe vrste stentova. Prosečan broj implantiranih stentova po pacijentu je bio 1,4 (1,3 za BMS i 1,2 za DES).

Tabela 30. Izveštaj sala za kateterizaciju za 2010. godinu u Srbiji

		Klinika za kardiologiju KCS	Institut za KVB Dedinje	Institut za KVB Sremska Kamenica	KC Niš	KC Kragujevac	VMA	KBC Bežanijska Kosa	KBC Zemun	KBC Zvezdara	Ukupno
# sala za kateterizaciju (n)		2+1*	3	2	2	1**	1+1*	1	1	1	17 [†]
# interventnih kardiologa/ radiologa (n)		16+4*	10	10	10	3	6+2*	5+1*	7+3*	3+1*	81
# doktora na obuci (n)		8	1	1	2	5	3	1	2	3	26
Tokom radnog vremena	Dijagnostika (n)	2200	4300	3770	1995	500	1532	750	/	937	15984
	PCI (n)	2474	1580	1603	590	100	362	337	/	250	7296
	Ukupno (n)	4674	5880	5373	2585	600	1894	1087	/	1187	23280
Van radnog vremena	Dijagnostika (n)	668	50	306	375	772	/	441	/	/	2612
	PCI (n)	321	20	265	545	486	/	111	/	/	1748
	Ukupno (n)	989	70	571	920	1258	/	552	/	/	4360
Ukupan # dijagnostičkih procedura (n)		2868	4350	4076	2370	1272	1532	1191	2483	937	21079
Ukupan # PCI (n)		2795	1600	1868	1135	586	362	448	966	250	10010
Ukupan # koronarnih procedura (n)		5663	5950	5944	3505	1858	1894	1639	3449	1187	31089

*samo za periferne arterijske procedure

**i za koronarne i za periferne arterijske procedure

[†]Sala za kateterizaciju u ZC „Valjevo“ počela je sa radom u Decembru 2010.

Tabela 31. Karakteristike pacijenata lečenih PCI 2010. godine u Srbiji

	Klinika za kardiologiju KCS	Institut za KVB Dedinje	Institut za KVB Sremska Kamenica	KC Niš	KC Kragujevac	VMA	KBC Bežanijska Kosa	KBC Zemun	KBC Zvezdara	<i>Ukupno</i>
Dijabetes n (%)	360 (13%)	368 (23%)	468 (25%)	207 (18%)	189 (32%)	101 (28%)	112 (25%)	/	60 (24%)	1865 (21%)
Nestabilna angina n (%)	506 (18%)	272 (17%)	414 (22%)	199 (18%)	134 (23%)	82 (23%)	90 (20%)	/	73 (29%)	1770 (20%)
NSTEMI n (%)	68 (2%)	64 (4%)	82 (4%)	118 (10%)	56 (10%)	39 (11%)	45 (10%)	/	53 (21%)	525 (6%)
STEMI n (%)	1340 (48%)	13 (1%)	773 (41%)	375 (33%)	118 (20%)	114 (31%)	137 (31%)	284 (29%)	37 (15%)	3191 (32%)
Prethodni IM n (%)	551 (20%)	640 (40%)	585 (31%)	211 (19%)	284 (48%)	184 (51%)	143 (32%)	/	100 (40%)	2698 (30%)
Prehodna CABG n (%)	78 (3%)	176 (11%)	100 (5%)	49 (4%)	29 (5%)	34 (9%)	4 (1%)	/	13 (5%)	483 (5%)
Višesudovna bolest n (%)	1565 (56%)	528 (33%)	638 (34%)	221 (19%)	172 (29%)	118 (33%)	125 (28%)	/	58 (23%)	3425 (38%)
Ukupan # lečenih lezija n	3214	2620	2421	1475	940	546	708	/	411	12335

Tabela 32. Izveštaj o korišćenju stentova u okviru PCI procedura izvedenih 2010. godine u Srbiji

	Klinika za kardiologiju KCS	Institut za KVB Dedinje	Institut za KVB Sremska Kamenica	KC Niš	KC Kragujevac	VMA	KBC Bežanijska Kosa	KBC Zemun	KBC Zvezdara	<i>Ukupno</i>
# pacijenata lečenih POBA, n (%)	221 (8%)	64 (4%)	121 (6%)	44 (4%)	17 (3%)	18 (5%)	8 (2%)	/	10 (4%)	503 (6%)
# pacijenata lečenih BMS, n (%)	1541 (55%)	752 (47%)	1079 (58%)	848 (75%)	429 (73%)	301 (83%)	303 (67%)	/	135 (54%)	5388 (60%)
# pacijenata lečenih DES, n (%)	422 (15%)	656 (41%)	582 (31%)	204 (18%)	100 (17%)	20 (6%)	93 (21%)	/	55 (22%)	2132 (24%)
# pacijenata lečenih BMS/DES, n (%)	611 (22%)	128 (8%)	86 (5%)	39 (3%)	40 (7%)	23 (6%)	44 (10%)	/	50 (20%)	1021 (11%)
Ukupan # BMS, n	2673	1080	1662	1022	712	488	507	990	266	9400
Ukupan # DES, n	1202	970	1019	252	144	43	148	325	135	4238
Ukupan # svih stentova, n	3875	2050	2681	1274	856	531	655	1315	401	13638
# BMS/pacijentu, n	1,2	1,2	1,4	1,2	1,5	1,5	1,5	/	1,4	1,3
# DES/pacijentu, n	1,2	1,2	1,5	1,0	1,0	1,0	1,1	/	1,3	1,2
# svih stentova/pacijentu, n	1,4	1,3	1,4	1,1	1,5	1,5	1,5	1,4	1,6	1,4

Prikaz ukupnog broja izvršenih koronarnih procedura, kroz godine njihove primene u Srbiji (2005–2010), kao i prema podeli na dijagnostičke i intervencijske procedure dat je u Tabeli 5. Detalji raspodele izvršenih koronarnih procedura prema ustanovama u kojima se izvodi PCI u Srbiji, dati su u Prilogu XIII.

Tabela 33. Poređenje ukupnog broja PCI procedura izvedenih u Srbiji u periodu 2005-2010. godine[†]

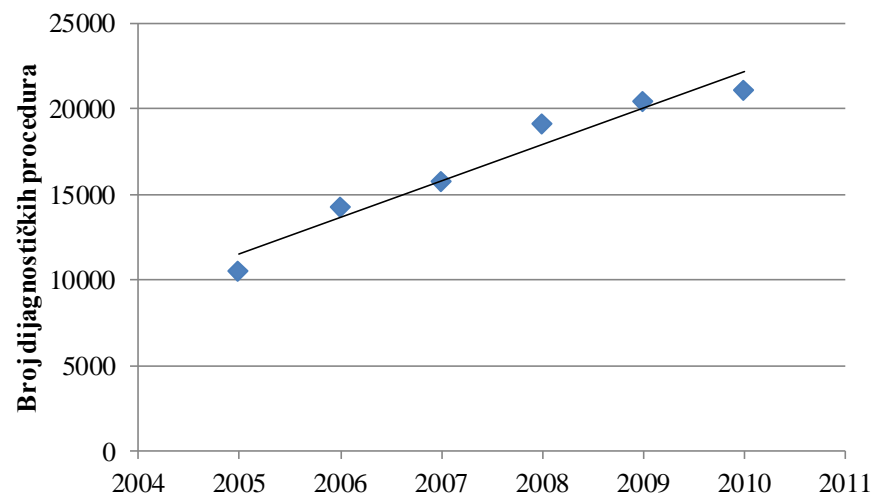
	Sve ustanove					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Ukupan # dijagn. procedura	10461	14255	15744	19086	20394	21079
Odnos**	NA	1,36	1,10	1,21	1,07	1,03
Ukupan # PCI	2928	4950	6395	7662	9225	10010
Odnos**	NA	1,69	1,29	1,20	1,20	1,09
Ukupan # svih procedura	13409	19205	22139	26748	29619	31089
Odnos**	NA	1,43	1,15	1,21	1,11	1,05
STEMI	147	620	1161	1681	2460	3191
Odnos**	NA	4,22	1,87	1,45	1,46	1,30
Ukupan # BMS	3363	5170	6768	7206	8244	9400
Odnos**	NA	1,54	1,31	1,06	1,14	1,14
Ukupan # DES	628	2005	2636	3833	4579	4238
Odnos**	NA	3,19	1,31	1,45	1,19	0,93
Ukupan # svih stentova	3991	7175	9404	11039	12823	13638
Odnos**	NA	1,80	1,31	1,17	1,16	1,06

** odnos # intervencija u godini označenoj na vrhu kolone i # intervencija u prethodnoj godini

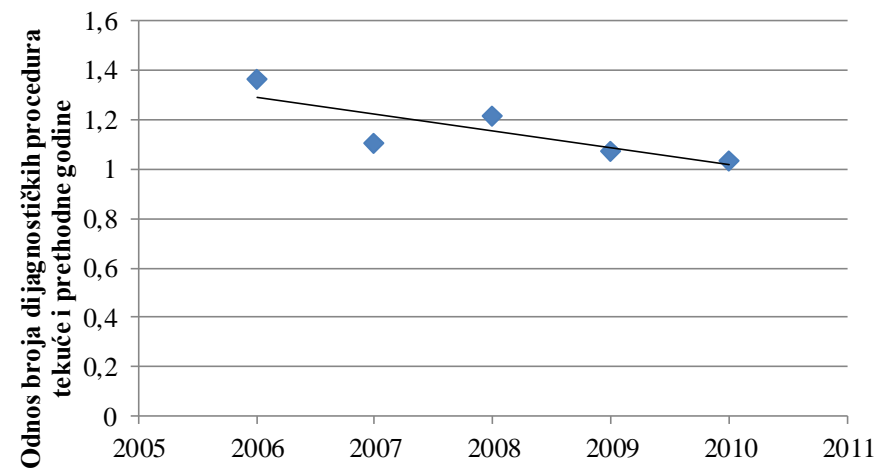
[†]Sala za kateterizaciju u ZC „Valjevo“ počela je sa radom u Decembru 2010.

Rastući trend broja izvršenih koronarnih procedura (dijagnostičkih i intervencijskih) i implantiranog broja stentova (BMS i DES) u Srbiji u periodu 2005-2010. godine, kao i opadajući trend odnosa broja izvršenih procedura i implantiranih stentova u tekućoj godini u odnosu na prethodnu u istom periodu prikazan je Grafikonima 45-58.

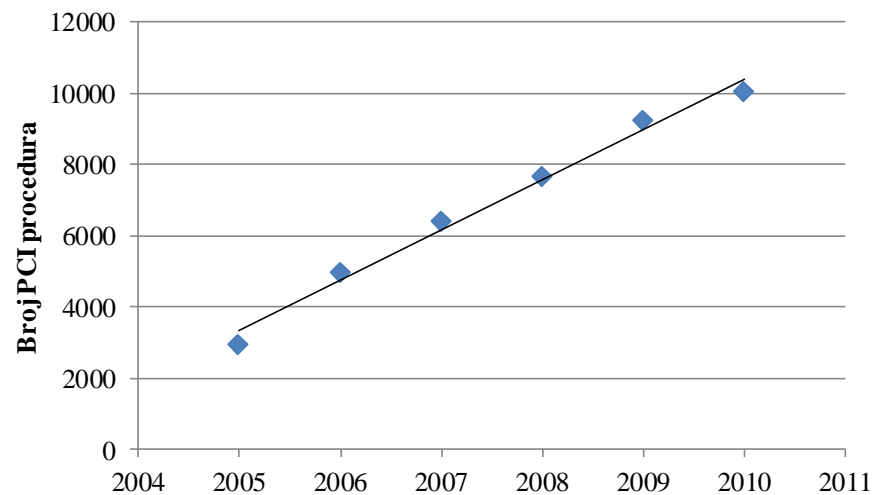
Grafikon 45. Trend broja dijagnostičkih procedura u Srbiji



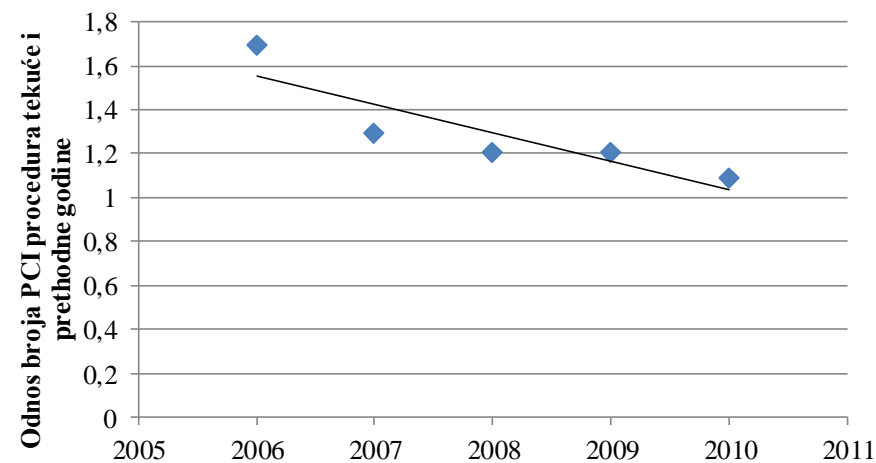
Grafikon 46. Odnos broja dijagnostičkih procedura tekuće i prethodne godine u Srbiji



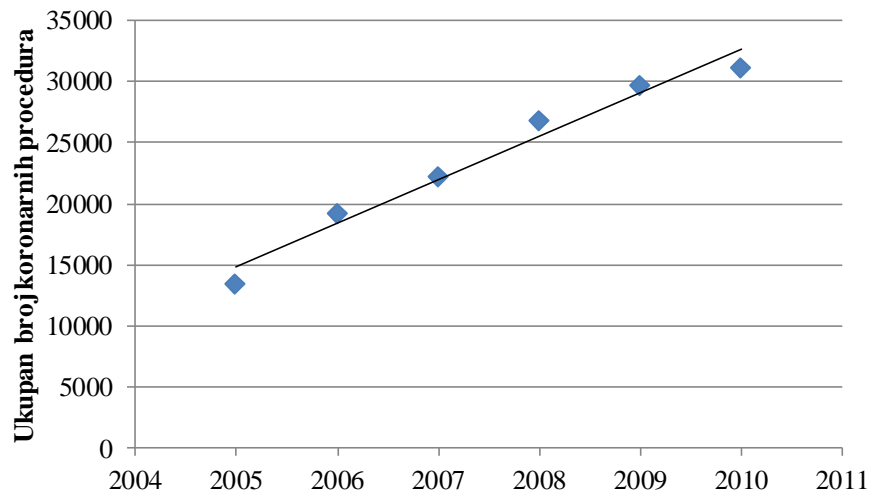
Grafikon 47. Broj PCI procedura u Srbiji



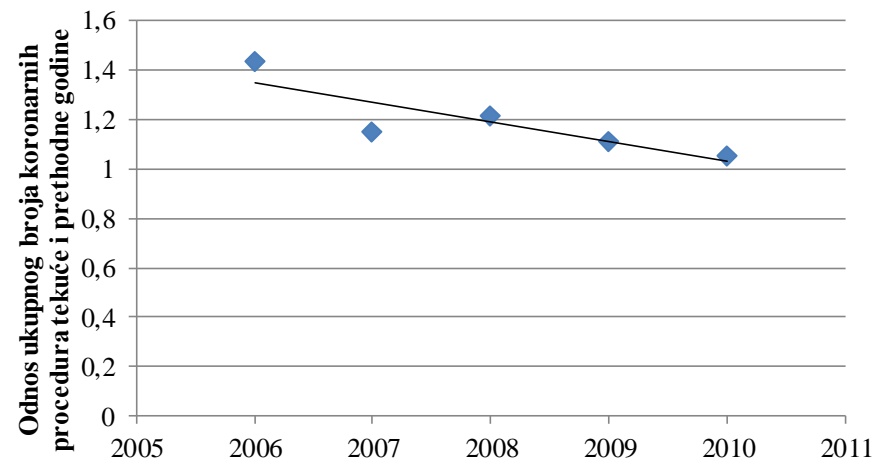
Grafikon 48. Odnos broja PCI procedura tekuće i prethodne godine u Srbiji



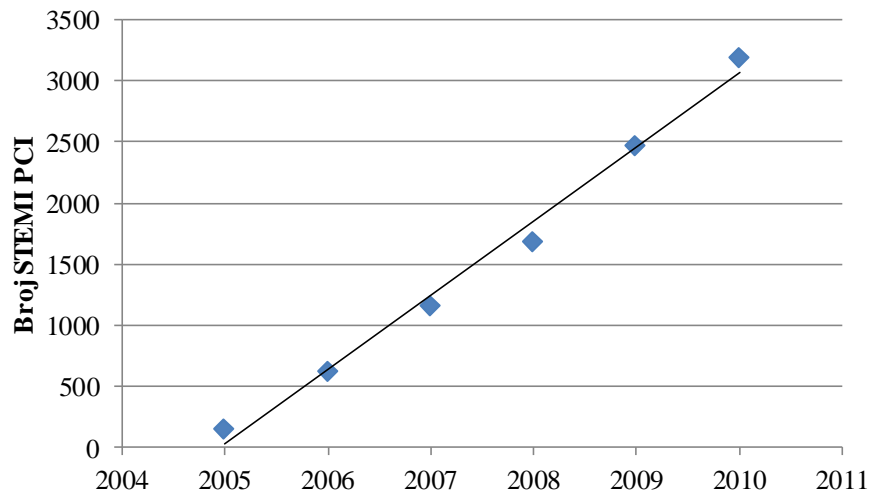
Grafikon 49. Ukupan broj koronarnih procedura u Srbiji



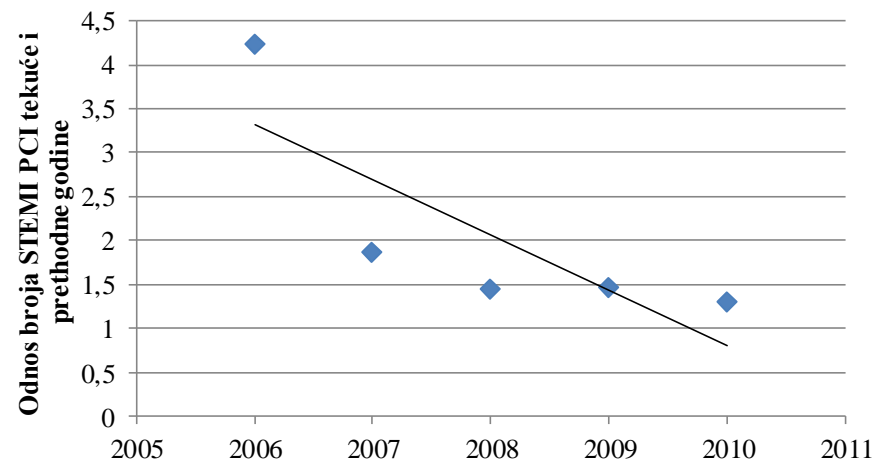
Grafikon 50. Odnos ukupnog broja koronarnih procedura tekuće i prethodne godine u Srbiji



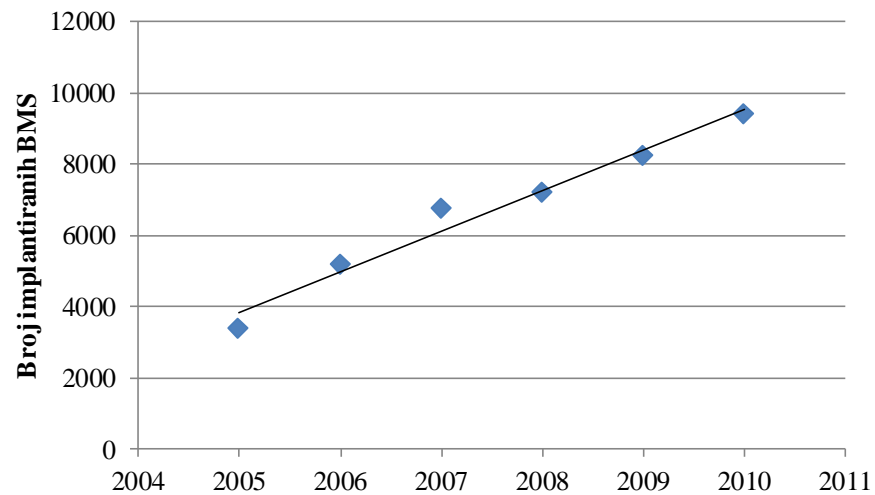
Grafikon 51. Broj STEMI PCI u Srbiji



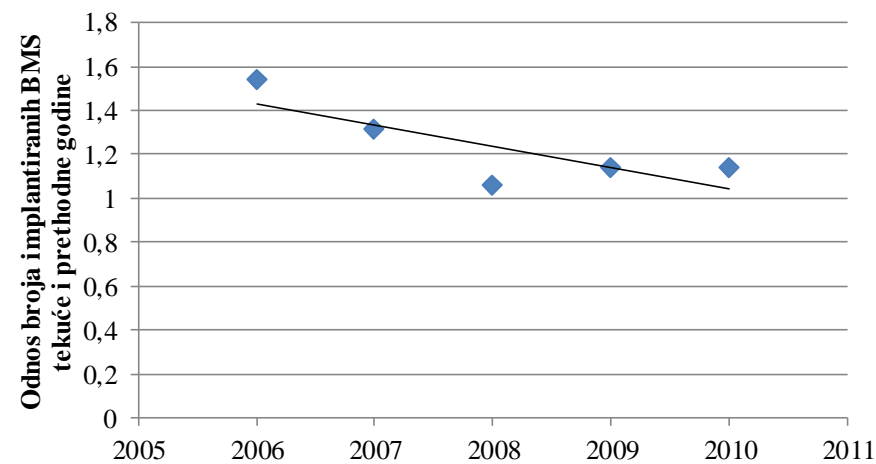
Grafikon 52. Odnos broja STEMI PCI tekuće i prethodne godine



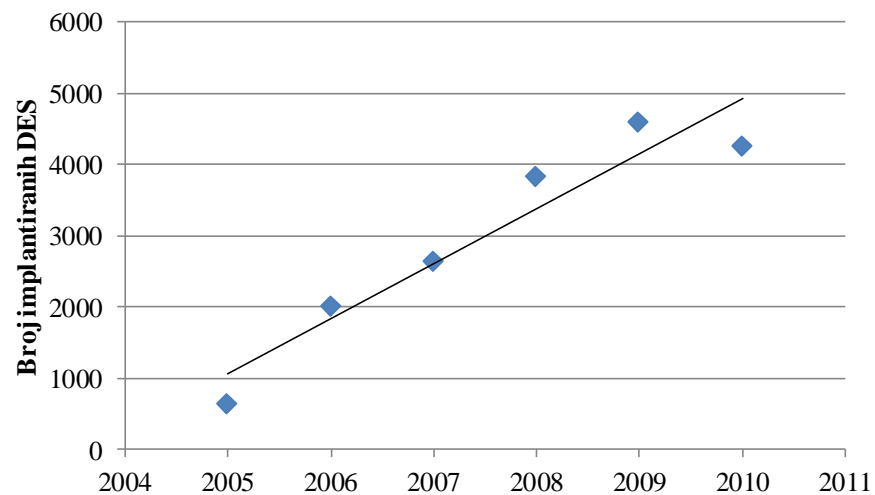
Grafikon 53. Broj implantiranih BMS u Srbiji



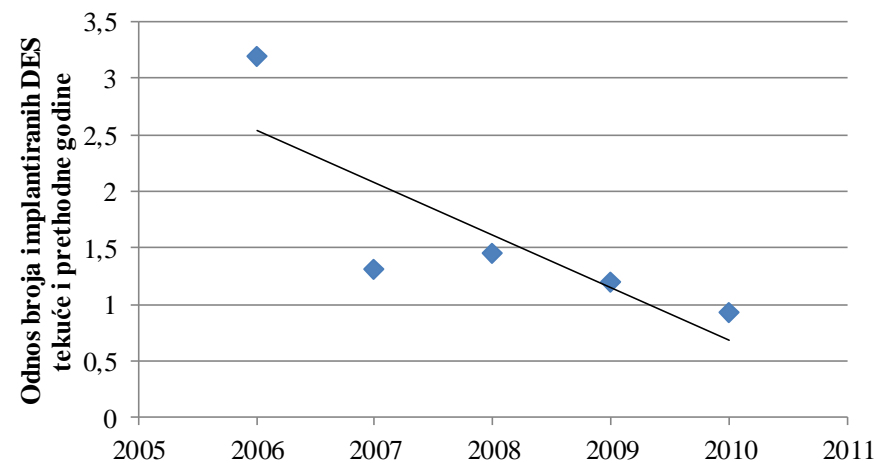
Grafikon 54. Odnos broja implantiranih BMS tekuće i prethodne godine u Srbiji



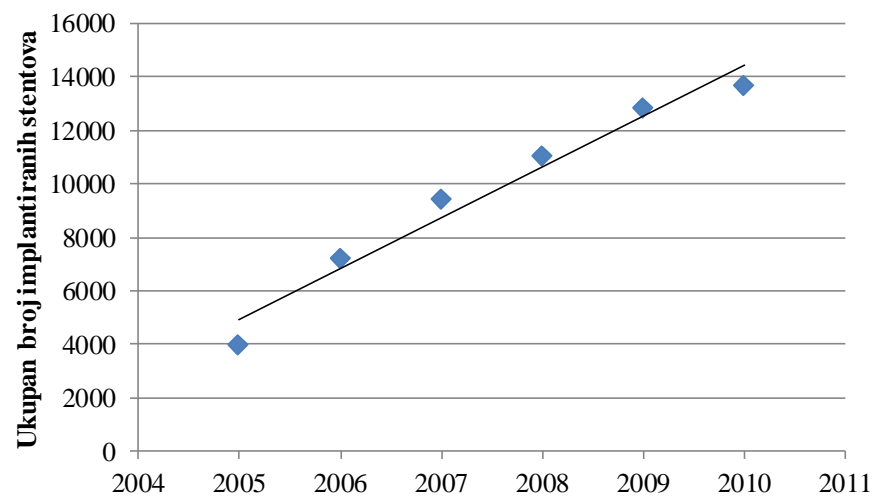
Grafikon 55. Broj implantiranih DES u Srbiji



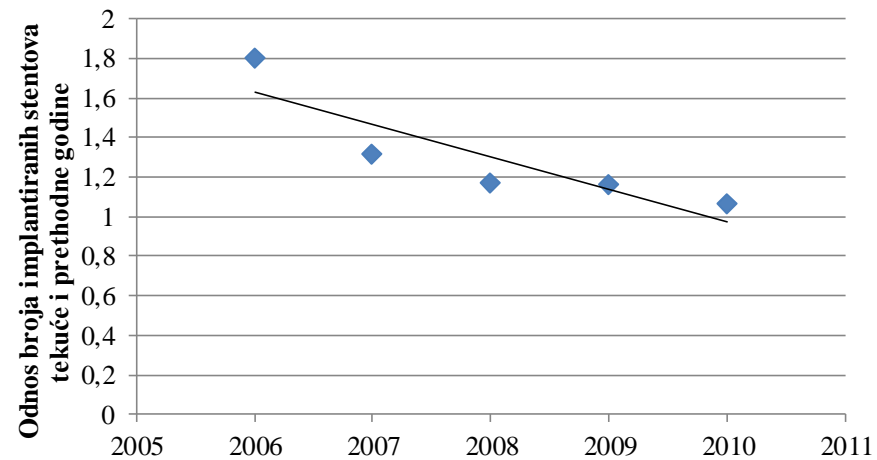
Grafikon 56. Odnos broja implantiranih DES tekuće i prethodne godine u Srbiji



Grafikon 57. Ukupan broj implantiranih stentova u Srbiji



Grafikon 58. Odnos broja implantiranih stentova tekuće i prethodne godine u Srbiji



5 DISKUSIJA

Dostupni naučni dokazi poređenja 5-ogodišnjih kliničkih ishoda bolesnika sa IHD lečenih DES-om i BMS-om za *on-label* indikacije ukazuju: 1) da je incidenca smrtnog ishoda, IM, i ARC-definisane tromboze stenta slična za obe strategije lečenja; 2) da se značajna razlika u incidenci TLR u korist DES-a nad BMS-om koja postoji u prvoj godini nakon intervencije održava i nakon ovog perioda u celokupnom petogodišnjem periodu praćenja; 3) da iako je efektivnost tehnologije nesumnjivo dokazana, pri postojećim cenama, nije isplativa njena primena u opštoj populaciji pacijenta sa IHD; 4) dok upotreba DES-a u populaciji bolesnika koji imaju veći rizik od restenoze, na malim krvnim sudovima i dugačkim lezijama, dovodi do šireg raspona razlike u efektima DES u odnosu na BMS, a time i do prihvatanja isplativosti upotrebe DES-a u lečenju IHD.

Ciljanom strategijom pretraživanja, identifikovano je ukupno 10 randomizovanih duplo slepih kontrolisanih kliničkih studija (RCT) koje su poredile DES sa BMS-om u petogodišnjem vremenskom intervalu, sa ukupno 6454 bolesnika uključenih u meta-analizu. U pet studija (67-71) je korišćen paklitaksel stent, u 4 sirolimus stent (63-66) i u jednoj studiji je korišćen zotarolimus stent (72). Klinički ishodi koji su korišćeni u studijama uključuju mortalitet, akutni infarkt miokarda (IM), revaskularizaciju ciljne lezije (TLR) i arterije (TVR), udružene događaje (MACE) i trombozu stenta. Tromboza stenta je definisana i ispitivana po protokolom određenoj definiciji, kao i po novoj ARC standardizovanoj definiciji. Ponovna revaskularizacija u prvoj godini nakon implantacije stenta definisana je kao protokolom propisan angiografski dokaz restenoze za sve bolesnike ili za unapred određenu grupu bolesnika.

Sve studije su bile multicentrične. Veličina ispitivane populacije je bila od 60 do 1300 ispitanika. Studije su uključivale lečenje jedne *de novo* lezije na prethodno nelečenim krvnim sudovima dijametra 2,25 - 4 mm i dužine lezije 10-46 mm. Sve studije su dozvolile uključivanje bolesnika sa dijabetesom, i isključile bolesnike sa akutnim infarktom miokarda. Prisustvo nezaštićenog glavnog stabla leve koronarne arterije bio je kriterijum za isključenje, kao i teška kalcifikacija ili tortuoznost, totalna okluzija, bifurkacija, prisustvo tromba u krvnom sudu i prethodna PCI u periodu od 30 dana pre intervencije.

U svim studijama je opisano trajanje dvojne antiagregacione terapije određeno prema protokolu. Aspirin je korišćen pre terapije i nakon intervencije u svim studijama. Klopido­grel je korišćen kao antiagregaciona terapija takođe u svim studijama, tiklodipin je korišćen kao alternativni lek u 2 studije. Preporučeno trajanje antiagregacione terapije je bilo u rasponu od 2 do 6 meseci.

Procena kvaliteta uključenih studija pokazala je da je u svim studijama rađena analiza kako je nameravana, sve su saopštavale odustajanje od tretmana određenog randomizacijom i sve su završile preporučeni period praćenja od 5 godina uz gubitak bolesnika u toku praćenja < 10%.

U sprovedenoj meta-analizi, pored rezultata individualnih studija, prikazani su i zbirni rezultati za svaki ispitivani stent obložen lekom (SES vs BMS, PES vs BMS i ZES vs BMS), kao i zbirni rezultati poređenja svih DES vs BMS. Sinteza rezultata je rađena pod pretpostavkom da svi BMS proizvode iste efekte, kao i da se DES razlikuju samo po vrsti leka koji otpuštaju, dok dizajn stenta i sistem implantacije nemaju uticaja na kliničke ishode.

5.1 Klinička efektivnost DES vs BMS: dokazi iz randomizovanih kliničkih studija

Korišćenje DES-a u lečenju IHD smanjilo je rizik od TLR za 71% u jednogodišnjem vremenskom intervalu (OR=0.29, 95% CI: 0.24-0.35). Zbirna stopa revaskularizacije ciljne lezije (TLR) u prvoj godini za procedure sa korišćenjem DES-a bila je 5,36% (u individualnim studijama od 0% do 8,6%), dok je za procedure sa korišćenjem BMS-a bila 16,35%. Ovaj trend je održan tokom svih 5 godina praćenja – uz apsolutnu redukciju rizika za petogodišnji TLR od 10,41% (95% CI: 8,68-12,12%). 9,97% bolesnika sa DES-om i 20,38% ispitanika sa BMS-om imalo je TLR u ukupnom periodu praćenja, čime je dokazana prednost DES u odnosu na BMS u ukupnom petogodišnjem preživljavanju bez TLR posle intervencije (OR=0.43; 95% CI: 0.37-0.50).

Ukupna stopa TVR u prvoj godini nakon intervencije bila je 7,43% za bolesnike sa DES-om i 18,05% za bolesnike sa BMS-om. Korišćenje DES-a smanjilo je rizik od TVR za 63% u ispitivanom vremenskom periodu (OR=0.37; 95% CI: 0.31-0.43). Ovaj

trend je, kao i za TLR, održan tokom svih 5 godina praćenja uz apsolutnu redukciju rizika za TVR od 9,46% (95%CI: 7,50-11,42%). 15,88% bolesnika sa DES-om i 25,34% ispitanika sa BMS-om imalo je TVR u petogodišnjem periodu praćenja, čime je dokazana prednost DES u odnosu na BMS i u petogodišnjem preživljavanju bez TVR posle intervencije (OR=0.55; 95%CI: 0.49-0.62).

Dobijeni rezultati o efektivnosti DES-a su u skladu sa objavljenom literaturom. Meta-analiza individualnih podataka 4-ogodišnjeg praćenja studija sa upotrebom SES-a i PES-a vs BMS (93), u koju su uključene duplo slepe randomizovane studije, izvedene na jednoj prethodno nelečnoj leziji sa korišćenjem Sirolimusa (4 studije) i Paclitaxel stentova (5 studija) pokazala je značajno smanjenje incidence TLR i TVR i za Sirolimus i za Paclitaxel stent u odnosu na BMS, koje se potom održava i tokom sve 4 godine praćenja. Maksimalna razlika između DES-a i BMS-a u stopama kliničke restenozе prikazana je u prvoj godini od implantacije, sa krivama preživljavanja koje ostaju paralelne između prve i četvrte godine.

Meta-analiza, takođe individualnih podataka, poređenja dugoročnih kliničkih ishoda ZES-a u odnosu na BMS, pokazala je slično - značajno smanjenje stope ponovnih revaskularizacionih procedura (procenjene stopom TLR) kod bolesnika lečenih ZES-om koje je održano u petogodišnjem periodu praćenja (94). Ograničenje ove analize predstavlja odabir uključenih studija, od kojih su 3 studije koristile samo ZES, dve studije su poredile ZES sa drugim registrovanim DES, dok je samo jedna studija imala za cilj direktno poređenje ZES vs BMS. Procenjena incidenca ponovne revaskularizacije kod bolesnika sa implantiranim BMS-om u ovoj analizi potiče, dakle, iz samo jedne studije.

Meta-analiza uključenih studija pokazala je takođe statistički značajnu prednost primene DES-a u odnosu na BMS u smanjenju stope kombinovanog ishoda *MACE* koji je zabeležen kod 10,43% bolesnika sa DES-om i 20,41% ispitanika sa BMS-om u jednogodišnjem periodu praćenja (OR=0.45; 95%CI: 0.39-0.52). Apsolutna redukcija rizika za *MACE* u petogodišnjem periodu praćenja bila je 7,70% (95%CI: 5,50-9,86%). 23,03% bolesnika sa DES-om i 30,74% ispitanika sa BMS-om imalo je *MACE* do kraja perioda praćenja. Rezultati meta-analize pokazali su statistički značajnu prednost DES u odnosu na BMS u petogodišnjem preživljavanju bez *MACE* posle intervencije (OR=0.65; 95%CI: 0.57-0.73).

Sistematski pregled literature, sproveden od strane grupacije za srce Cochrane-ove kolaboracije (*Cochrane Heart Group, The Cochrane Collaboration*) imao je za cilj prikupljanje naučnih dokaza iz randomizovanih kliničkih studija (RCT) kako bi se utvrdio uticaj DES-a u poređenju sa BMS-om na redukciju neželjenih srčanih događaja kod pacijenata sa anginom ili akutnim koronarnim sindromom (ACS) (30). U meta-analizu je uključeno 47 RCT sa preko 14.500 bolesnika. Redukcija stope ukupnih događaja, TLR i TVR je bila evidentna za Sirolimus, Paklitaksel, Everolimus, Deksametazon, Zotarolimus i Takrolimus stentove. Najzastupljeniji ispitivani stent je bio Sirolimus –u 21-oj studiji, zatim Paklitaksel u 15 studija, Everolimus u 3 studije, dok su Deksametazon i Takrolimus ispitivani u 2 studije. U po jednoj studiji ispitivani su Aktinomicin, Biolimus A9, QP2/7 hexanoylitaxel, 17 beta Estradiol i Zotarolimus. Ukupno 34 studije su ispitivale upotrebu DES-a u lečenju jedne lezije/jednosudovnoj bolesti. Proporcija studija prema ispitivanim subpopulacijama uključenih bolesnika bila je sledeća: ACS -2 studije, MI sa ST elevacijom -8 studija, totalna okluzija -1 studija, mali krvni sudovi -2 studije, mali krvni sudovi i dugačke lezije -2 studije, kompleksne lezije -1 studija, i dugačke lezije -1 studija. 3 studije su imale neselektovane pacijente, i u njima nije bilo specifičnih kriterijuma za uključnje i isključenje. Od ukupno 47 uključenih studija 34 su bile multicentrične. 65% studija je prijavilo finansiranje od strane proizvođača, makar u delu istraživanja, 14% je isključilo finansiranje od strane proizvođača u potpunosti, a prijavilo finansiranje od strane različitih fondacija, dok u ostalim studijama nije naveden izvor finansiranja. Efekti DES-a u odnosu na BMS u redukciji kliničkih ishoda prikazani su po godinama praćenja (za 6 meseci, 1, 2, 3, 4 i 5- u godinu praćenja). Zaključak ove meta-analize je da su efekti upotrebe DES-a na smanjenje stope ponovne revaskularizacije održani u dugoročnom praćenju. Međutim, u procenu 5-ogodišnjeg ishoda korišćenja DES-a vs BMS uključene su samo 3 studije koje su imale završen preporučeni petogodišnji period praćenja bolesnika sa implantiranim DES-om (2 studije sa Sirolimus-om i 1 sa Paklitakselom), što značajno umanjuje preciznost procene redukcije rizika od ponovne revaskularizacije kod ovih bolesnika.

Rezultati do sada objavljenih studija dopunjeni rezultatima ove meta-analize, sprovedene na podacima petogodišnjeg preživljavanja bolesnika sa implantiranim stentom, govore u prilog činjenici da ne postoji tzv. “*catch-up*“ fenomen kasne

restenoze koji je uočen nakon nekih drugih koronarnih intervencija, kao što je to koronarna brahiterapija (95, 96). Takođe, iako je moguće da je sprovođenje rutinske angiografije u *follow-up* periodu dovelo do povećanja apsolutne razlike u stopi kliničke restenoze između bolesnika sa implantiranim DES-om i BMS-om, relativna korist od upotrebe DES-a u lečenju IHD je neosporna (97).

5.2 Efekti DES-a na rizik od tromboze

Savezna administracija za lekove (*FDA*) Sjedinjenih Američkih Država je 2006. godine zbog postojećih nedoumica u vezi sa sigurnosnim profilom primene DES-a (98) tražila od proizvođača da se nastavi praćenje pacijenata uključenih u randomizovane studije koje su poredile DES sa BMS-om sve do isteka 5 godina od primene inicijalne koronarne procedure (34). Sumnja u sigurnost upotrebe DES-a nastala je zbog zaključaka nekih studija, baziranih na analizi podataka randomizovanih i opservacionih studija sa korišćenjem istorijskih kontrola, o udruženosti DES-a sa povećanom stopom kasne tromboze stenta i smrtnog ishoda, u poređenju sa BMS-om (99-102). U jednom registru, veoma kasna tromboza stenta pojavljivala se sa konstantnom stopom od 0,6% godišnje sve do 3 godine praćenja nakon implantacije DES-a (103). Veća stopa veoma kasne tromboze SES-a u odnosu na BMS (1,4% vs 0%; $p=0,02$) takođe je pokazana u 4-godišnjem periodu praćenja u drugom velikom registru (104). Inicijalno pokrenuta zabrinutost oko sigurnosti DES-a bazirana na podacima 3-godišnjeg praćenja velikog Švedskog registra (105), rezultirala je ponovljenom analizom 4-godišnjeg praćenja koja je pokazala da nema razlike u kliničkim ishodima koji se odnose na sigurnost između pacijenta sa DES-om i BMS-om (106).

Objavljene studije o pojavi kasne tromboze udružene sa implantacijom DES-a imaju, međutim, neubedljive zaključke, pre svega zbog nedovoljnog broja uključenih ispitanika, odsustva kontrolnih grupa, ograničenog trajanja perioda praćenja, i nedostatka pristupa originalnim izvorima podataka.

Rezultati ove meta-analize pokazuju da je incidenca tromboze stenta, za bilo koji tip stenta, najviša u prvih 30 dana od intervencije, i ona odgovara prethodno objavljenoj literaturi (47). Analiza jednogodišnjih ishoda uključenih studija pokazuje da tromboza

stenta nije povišena upotrebom DES-a, tj. rizik od rane (do 30 dana) i kasne (od 1 meseca do 1 godine) tromboze stenta nakon implantacije Sirolimus-, Paklitaksel- i Zotarolimus- stenta nije veći nego nakon implantacije BMS-a.

Meta-analiza pokazuje, takođe, i da je dugoročni rizik (0-5 godina) od tromboze stenta jednak za DES i BMS. Za dugoročnu procenu rizika, korišćena je i protokolom definisana tromboza kao i nova ARC definicija tromboze stenta. Studije koje su zaključile da postoji razlika u incidenci veoma kasne tromboze, pokazale su zapravo da isključenjem trombotičnih događaja nastalih pre 30 dana ili jedne godine od implantacije (93,100) dolazi do povećanja kasnog rizika od tromboze udružene sa implantacijom DES-a. Meta-analiza individualnih podataka 5-ogodišnjeg praćenja bolesnika sa Paklitaksel stentom sa sporim otpuštanjem leka (*slow release – SR*) našla je povećanu stopu po protokolu definisane tromboze stenta između 1 i 5 godine nakon implantacije, a koja u ukupnom kumulativnom praćenju (0-5 godina) ne postoji (83). Slično tome, rezultati ove meta-analize pokazuju razliku u incidenci veoma kasne tromboze, definisane po protokolu i nastale od 1-5 godine nakon intervencije. U nameri izbegavanja pristrasnosti nastale zbog cenzorisanja ranih događaja iz statističkog poređenja, druge studije su pokazale da ukupne stope tromboze stenta nisu različite za bolesnike sa implantiranim DES-om i BMS-om (47). Sprovedena meta-analiza potvrđuje i ove nalaze prethodnih studija, o nepostojanju razlike u ukupnim protokolom definisanim trombotičnim događajima u dugoročnom praćenju pacijenata sa implantiranim stentom.

Međutim, donošenje ispravnih zaključaka na osnovu analiza incidence trombotičnih događaja komplikuje se zbog neuniformnog korišćenja različitih definicija protokolom definisane tromboze stenta. Uvođenje ARC kategorizacije tromboze stenta unosi standard u definisanje tromboze udružene sa implantacijom stenta (35). ARC kategorija “definitivne+verovatne” tromboze stenta opisana je, ranije (47), kao najbolja aproksimacija prave incidence tromboze stenta i zbog toga je i korišćena u ovoj meta-analizi. Analiza incidenci ARC tromboze stenta pokazuje da čak i sa cenzorisanjem ranih događaja ne postoji razlika u incidenci kasne niti veoma kasne tromboze stenta među grupama.

Pri razmatranju dostupnih dokaza vezanih za trombozu stenta mora se uzeti u obzir i dvojna antiagregaciona terapija (aspirin i klopidogrel, ili tiklopidin) koja

predstavlja standardnu medikamentoznu terapiju nakon implantacije stenta. Njena primena je utvrđena postojećim vodičima kliničke prakse, međutim, trajanje terapije je i dalje nerazjašnjeno. Inicijalno predloženo trajanje od 3 do 6 meseci, koje je prezentovano i u studijama uključenim u ovu meta-analizu, zamenjeno je preporučenim trajanjem od 1 godine, prema najnovijim vodičima (32). O prestanku uzimanja terapije nakon 12 meseci još uvek se diskutuje.

Rezultati ove studije koji ukazuju na podjednake stope tromboze stenta u dugoročnom petogodišnjem intervalu u potpunosti ispraćenom kroz sve uključene studije, su veoma važni, jer je to uglavnom period bez upotrebe klopidogrela. Uzimanje u obzir efekta vremena (rane, kasne i veoma kasne tromboze) u tumačenju incidence tromboze stenta od velike je važnosti zbog sumnje da prekid dvojne antiagregacione terapije i kasno posle koronarne intervencije može povećati rizik od DES tromboze (107,108). Pacijenti iz serije objavljenih slučajeva kod kojih se dogodila veoma kasna tromboza nakon implantacije su uglavnom prekinuli kompletnu antiagregacionu terapiju pre trombotičkih događaja, dok su međutim, ispitanici koji su uključeni u kliničke studije obuhvaćene ovom meta-analizu nastavili da uzimaju aspirin nakon što su obustavili terapiju klopidogrelom. Opservirani su, takođe, neželjeni događaji tromboze stenta u randomizovanim kontrolisanim studijama kod pacijenata i sa DES-om i sa BMS-om i to u prisustvu kombinovane terapije aspirinom i klopidogrelom. Ovi nalazi podržavaju nalaze opservacionih studija koje pokazuju da postoji određeni rizik od tromboze i u prisustvu kontinuirane dvojne antiagregacione terapije (103). Uprkos strahu da upotreba DES-a može da uveća rizik od tromboze stenta, dostupni dokazi iz studija sa završenim preporučenim dugoročnim periodom praćenja pokazuju da se tromboza stenta ne pojavljuje sa većom (ili manjom) učestalosti nego što je to kod BMS-a. I pored dokazanog protektivnog efekta (109) samo produženje dvojne antiagregacione terapije ne može biti dovoljno da u potpunosti eliminiše pojavu kasne tromboze kod pacijenata sa implantiranim stentom (DES-om ili BMS-om).

Generalizacija ovih rezultata, međutim, na klinički raznovrsniju populaciju kod koje DES može biti korišćen u stvarnom kliničkom okruženju ostaje nejasna. Ova studija odražava stopu tromboze stenta u selektovanoj populaciji pacijenta koji su u umerenom riziku, a upotreba DES-a je proširena u praksi na populaciju širu od one koju prikazuju ove kliničke studije (110). Ovakva situacija dovodi u fokus potrebu za

uporednom analizom sigurnosnog profila DES-a iz randomizovanih kontrolisanih studija i onog iz opservacionih studija kako bi se obezbedio precizniji uvid u sigurnosne ishode intervencije tokom dužeg vremenskog perioda. Takođe, u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ostaje mogućnost da ukoliko adekvatna oralna antiagregaciona terapija nije korišćena ili je ukinuta prerano, rizik od DES tromboze može biti veći nego od BMS tromboze.

5.3 Efekti DES-a na mortalitet i IM

Nije nađena statistički značajna razlika u kumulativnim stopama mortaliteta i akutnog infarkta miokarda između bolesnika sa implantiranim DES-om i BMS-om ni u jednom poređenom vremenskom intervalu (jednogodišnjem i ukupnom petogodišnjem). Većina studija sa meta-analizom podataka dvostruko slepih randomizovanih studija sa direktnim poređenjem DES vs BMS došle su do istih zaključaka (30,93).

Nepostojanje evidentnog smanjenja stope mortaliteta i IM očekivanog nakon upotrebe DES-a u prevenciji restenoze, u nekim studijama objašnjeno je izjednačavanjem ovih efekata sa pojavom neželjenih događaja koji su rezultat kasne tromboze stenta (93). Naime, in-stent restenoza prezentuje se u vidu akutnog IM u 3,5-19,4% pacijenta (111-114). Nasuprot tome, većina epizoda tromboze stenta bude prezentovana smrtnim ishodom ili pojavom infarkta miokarda (108,115). Nepostojanje razlike u stopi mortaliteta i IM objašnjeno je, dakle, neutralisanjem velikog smanjenja stope fenomena sa umerenim kliničkim rizikom (restenoze) blagim povećanjem stope fenomena sa velikim kliničkim rizikom (tromboze stenta).

Nasuprot studijama koje nisu zabeležile razliku u incidenci ovih kliničkih ishoda, meta-analiza sprovedena na 38 studija koje su uključile i direktna i indirektna poređenja, sa preko 18.000 bolesnika praćenih do 4 godine nakon implantacije stenta, našla je smanjenje stope IM kod bolesnika sa implantiranim SES-om i PES-om u odnosu na BMS (116), dok je meta-analiza individualnih podataka 5-ogodišnjeg praćenja bolesnika sa Paklitaxel stentom sa sporim otpuštanjem leka (*slow release – SR*) našla povećanu stopu srčane smrti i IM između 1 i 5 godine nakon implantacije stenta (83).

Pri tumačenju efekata DES-a na stope mortaliteta i IM važno je znati da je većina studija, po originalnom protokolu, isključivala iz analize one epizode tromboze stenta koje su se javile nakon ponovne revaskularizacione procedure (TLR) kako bi se osiguralo uključanje u analizu samo onih trombotičnih događaja koji su povezani sa inicijalno ugrađenim stentom. Međutim, procedure za lečenje restenoze (balon angioplastika, brahiterapija, ponovna implantacija stenta) mogu rezultovati „sekundarnom“ trombozom stenta za koju bi se očekivalo da bude češća kod bolesnika sa implantiranim BMS-om, obzirom da su ponovne revaskularizacione procedure češće u ovih stentova. Ovaj pristup potekao je od principa sprovođenja analize “kako je nameravana” koji uvodi pristrasnost protiv intervencije koja smanjuje restenozu (47), dok lečenje restenoze prema preporučenim standardima predstavlja deo strategije lečenja primenom BMS-a. U vreme trajanja većine studija brahiterapija je bila jedini dozvoljeni način lečenja restenoze udružene sa implantacijom BMS-a, dok je ona sada zamenjena drugim metodama (117,118). Dostupni podaci, međutim, ne dozvoljavaju zaključivanje o tome da li bi stepen rizika od posledične tromboze nakon TLR bio drugačiji sa primenom drugih metoda, kao što je to, pre svega implantacija DES-a. Zbog toga su, u situacijama kada je strategija lečenja BMS-a praćena implantacijom DES-a radi lečenja restenoze, neophodne dalje analize u cilju određivanja realne stope tromboze nakon ugradnje stenta u okviru PCI procedura.

5.4 Preporuke regulatornih tela u vezi sa korišćenjem DES-a

Nakon razmatranja dostupnih naučnih dokaza o efektivnosti i sigurnosti primene DES-a, FDA je izdala saopštenje u kome se kaže da, ukoliko se DES tehnologija koristi u skladu sa propisanim indikacijama za upotrebu (*on-label*), dovodi do samo blagog povećanja stope tromboze u odnosu na BMS nakon prve godine od implantacije, koje nije povezano sa povećanim rizikom od IM ili smrtnog ishoda, te da zabrinutost nastala zbog pojave kasne tromboze stenta ne nadmašuje korist koja postoji od upotrebe DES-a u lečenju IHD. Takođe je razmatrana upotreba DES-a kod bolesnika sa kompleksnijim lezijama nego što su to lezije zastupljene u studijama koje su podržale inicijalno odobrenje za upotrebu na tržištu DES-a, u tzv. *off-label* upotrebi. Konstatovano je da

off-label upotreba može biti udružena sa povećanim rizikom od tromboze stenta, IM ili smrti u poređenju sa *on-label* korišćenjem, tako da treba da bude naglašeno, u uputstvu za upotrebu, da ukoliko se DES koriste u *off-label* maniru klinički ishodi lečenja mogu biti drugačiji nego u sprovedenim kliničkim studijama. *Off-label* upotreba je tada definisana kao korišćenje medicinskog proizvoda u situacijama drugačijim od onih za koje je inicijalno dobijeno odobrenje, ili koje nisu eksplicitno navedene u uputstvu za upotrebu (FDA).

Agencija za lekove i produkte zdravstvene zaštite Velike Britanije *UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)* podržala je ovu definiciju *off-label* korišćenja za DES koji su odobreni za upotrebu u Evropi. FDA je takođe razmatrala i upotrebu DES-a kod bolesnika sa dijabetesom, koji jesu bili uključeni u kliničke studije, ali je zaključeno da je broj pacijenta nedovoljan za dodeljivanje posebne indikacije za upotrebu kod bolesnika sa dijabetesom. *UK MHRA* je podržala ovaj zaključak FDA i trenutno je samo za PES (Taxus stent) data specifična indikacija za upotrebu kod bolesnika sa dijabetesom.

Slična procena zdravstvene tehnologije sprovedena u Nacionalnom institutu za zdravlje i kliničku izuzetnost Velike Britanije (NICE) razmatrala je dokaze o kliničkoj efektivnosti DES-a u tretmanu IHD (45). Zaključak ove procene je bio da korišćenje DES-a smanjuje stopu revaskularizacije ciljne lezije i ciljne arterije, u vremenskom periodu praćenja do 3 godine, u poređenju sa BMS-om. Razmatranjem podataka kliničkih studija ali i skorašnjih diskusija o efektima DES-a na rizik od tromboze, infarkta i smrtnog ishoda, prihvaćeni su zaključci da ne postoji statistički značajna korist DES u smanjenju stope mortaliteta i infarkta nad upotrebom BMS-a. Te da je ključna dobrobit upotrebe DES-a smanjenje stope revaskularizacije ciljne lezije i arterije u poređenju sa BMS-om.

Ista procena razmatrala je dokaze koji sugerišu da postoje grupe pacijenata koji zbog anatomske strukture krvnog suda koji je lečen imaju veću šansu da podlegnu restenoziji. Apsolutna stopa revaskularizacije u ovim subpopulacijama je bila veća nego kod ostalih pacijenata čime su oni imali potencijal za veću relativnu korist od upotrebe DES-a nego ostali. Mali krvni sudovi (manji od 3 mm u prečniku), dugačke lezije (duže od 15 mm) i dijabetes su bili faktori rizika koji su najviše spominjani u studijama i koji su klinički imali najviše smisla. Grupa je zaključila da lezije malih krvnih sudova i

dugačke lezije predstavljaju bolje prediktore rizika od dijabetesa, te da su ove lezije posebno česte kod bolesnika sa IHD koji zapravo imaju dijabetes, i preporučila upotrebu DES-a u ovim subpopulacijama bolesnika.

5.5 Kost-efektivnost

Rezultati analize isplativosti prikazuju prve rezultate ekonomske analize upotrebe DES-a u lečenju IHD u Srbiji, sprovedene na dugoročnom, petogodišnjem, periodu praćenja bolesnika nakon implantacije koronarnih stentova. Bazirana na podacima dobijenim iz meta-analize RCT studija, ekonomska analiza pokazuje da upotreba DES-a povećava inicijalne troškove lečenja za 750€ po pacijentu, i to prevashodno zbog veće nabavne cene DES-a. Međutim, ista analiza pokazuje da je, u petogodišnjem periodu praćenja, korišćenje DES-a udruženo sa značajnom redukcijom stope ponovne revaskularizacije (PCI i CABG) što dovodi do smanjenja troškova u periodu nakon inicijalne intervencije. Pod pretpostavkama osnovne analize, izračunato je da korišćenje DES-a umesto BMS-a u lečenju IHD rezultira povećanjem troškova lečenja od 503€ po pacijentu, tj. 5.032€ po izbegnutoj revaskularizaciji i 154.350€ po dobijenom QALY u petogodišnjem periodu. Međutim, iako dugoročno praćeno smanjenje troškova ne prevazilazi inicijalno povećane troškove zbog upotrebe DES-a, kost-efektivnost DES-a može biti razmatrana u širokom rasponu karakteristika ispitivanih pacijenata i lečenih lezija.

Teško je decidirano tumačiti rezultate ekonomske analize korišćenjem „troškova po izbegnutom događaju“ kada ne postoji jasno definisana granica prihvatanja isplativosti uloženog novca po izbegnutoj revaskularizaciji. U zavisnosti od relativne vrednosti nove terapijske intervencije i njenom upotrebom izbegnutog ishoda, neko može smatrati da je uloženi trošak od 5.000€ za izbegnutu TLR prihvatljiv i racionalan, dok se u drugim okolnostima može smatrati da ni 20.000€ nije previše. Ne postoji konsenzus oko prihvatljivog raspona troškova za izbegnutu revaskularizaciju koji bi se smatrao kost-efektivnim, nasuprot merenju ishoda kao troška po dobijenom QALY-ju, gde u nekim ekonomskim sistemima postoje jasno definisani rasponi za definisanje kost-efektivnosti (119, 120). Međutim, rezultati ove analize mogu se posmatrati u i

svetlu drugih studija iz oblasti kardiologije sa prihvaćenim novim tehnologijama, kao što su BMS vs balon dilatacija, brahiterapija i intravaskularni ultrazvuk; tehnologije koje takođe imaju minimalni uticaj na mortalitet i morbiditet, a utiču na incidencu ponovne revaskularizacije. Rastući troškovi procenjeni ovim studijama nalaze se u rasponu od 1.333\$/revask za intravaskularni ultrazvuk (121), 14.716\$ po izbegnutoj restenozi za BMS vs balon (122), do 18.619\$ po revaskularizaciji za brahiterapiju u inicijalnoj studiji (2.636\$ u *up-date* analizi) (123). Rezultati koji pokazuju troškove od 5.032€ po izbegnutoj TLR upadaju u raspon koeficijenta rastuće isplativosti (ICER) drugih kardiovaskularnih procedura koje se smatraju prihvatljivim od strane nekih istraživača u zapadnim ekonomijama. Nejasno je, međutim, koje bi bile norme u našem zdravstvenom sistemu.

Glavna determinanta kost-efektivnosti ispitivane tehnologije je cena DES-a u odnosu na BMS. U analizi senzitivnosti izračunat je ICER za različite nivoe razlika u ceni DES-a i BMS-a, kako bi se lakše došlo do prihvatljive vrednosti za ICER i cene DES-a koja mu odgovara. Tako npr. ukoliko bi granica za prihvatanje isplativosti DES-a bila 3.000€ onda bi razlika u ceni DES i BMS koja bi bila prihvatljiva iznosila 400€, pri granici od 1.000€ razlika u ceni bi bila 250€, dok bi za razliku u ceni od 150€ DES bila dominantna strategija lečenja IHD.

Pored cene DES-a na vrednost ICER-a uticala je i razlika u efektima inicijalne intervencije procenjena stopom TLR. Kada je korišćena zbirna stopa TLR iz studija koje ispituju dejstvo Sirolimus-a, a u kojima je postignuta veća razlika u kliničkim efektima ispitivanih tehnologija, vrednost ICER-a se smanjuje i iznosi 2.532€/revask. Ovi rezultati ukazuju da bi upotreba DES-a u populaciji bolesnika koji imaju veći rizik od restenoze (mali krvni sudovi, dugačke lezije, dijabetičari) mogla dovesti do šireg raspona razlike u efektima, a time i do prihvatanja isplativosti upotrebe DES-a.

Analiza senzitivnosti je, takođe, pokazala da broj stentova implantiranih u inicijalnoj proceduri ima uticaja na isplativost same procedure. Povećanje broja inicijalno ugrađenih stentova za 25% dovodi do porasta ICER-a na 6.907€/revask. U sprovedenom modelu odlučivanja korišćen je prosečan broj stentova dobijen iz studija koje su uključene u meta-analizu (1,25), dok u stvarnoj kliničkoj praksi on može biti drugačiji. Organizaciona analiza je pokazala da je prosečan broj implaniranih DES u našoj zemlji 1,2 po pacijentu što se slaže sa upotrebom DES-a u kliničkim studijama;

međutim, ukupan broj implantiranih stentova po pacijentu iznosi 1,4 što je za 17% više od studijske upotrebe.

Incidencija *by pass* hirurgije kao ponovne revaskularizacione procedure, njena cena, kao i broj implantiranih stentova u ponovnoj PCI su od manjeg uticaja na vrednost troškova po izbegnutoj revaskularizaciji u ispitivanom ekonomskom modelu.

U analizi senzitivnosti rastuća vrednost troškova po dobijenom QALY varira u iznosu od 75.013€ do 211.865€. Pri granici prihvatljive isplativosti od 100.000€/QALY DES bi bio isplativ ukoliko bi trošak DES-a ili broj implantiranih stentova u inicijalnoj intervenciji bio smanjen za 25%, ili ukoliko bi razlika u kliničkoj efektivnosti bila povećana na 15%. Pri granici od 50.000€/QALY DES bi bio isplativ samo pri umanjenu cene DES-a. Za razliku u ceni DES-a u odnosu na BMS od 150€, kao i u analizi ishoda troškova po revaskularizaciji, DES postaje dominantna strategija lečenja IHD. Parametri koji najviše utiču na vrednost ICER su cena DES-a, razlika u kliničkim efektima DES-a i BMS-a i vrednost QALY za bolesnike sa *by pass* hirurgijom.

Izvedena ekonomska analiza isplativosti DES-a eksplicitno je uzela u obzir sve nesigurnosti parametara koji je definišu, pridodajući individualne raspodele verovatnoća svim troškovima, kliničkim ishodima, kvalitetu života i ostalim uključenim karakteristikama u model čime je omogućena analiza podataka primenom *Monte Carlo* simulacije. Rezultati ove tehnike vrlo su slični rezultatima osnovne analize, a simulacijom je takođe procenjena i verovatnoća kost-efektivnosti DES-a pri određenoj društveno prihvatljivoj granici isplativosti DES-a. Za granicu prihvatljivosti od 5.000€/revask verovatnoća kost-efektivnosti DES-a iznosi 47,5%, dok pri granici socijalne prihvatljivosti plaćanja od €50.000 za QALY verovatnoća kost-efektivnosti tehnologije iznosi 30%.

Obzirom na postojeće nesigurnosti oko procene ukupnih troškova korišćenja ispitivane zdravstvene tehnologije, i nepostojanja graničnih vrednosti za prihvatanje isplativosti njenog korišćenja, predložen je neutralan pristup usvajanja strategije pozitivne rastuće neto novčane koristi (INMB), gde pozitivan INMB odražava intervenciju koja je kost-efektivna (55). INMB predstavlja razliku u efektima korišćenja DES-a nad BMS-om (rastući efekti) multiplikovanu granicom društvene prihvatljivosti plaćanja po jedinici dobijenog ishoda (izbegnutoj revaskularizaciji, dobijenom QALY) umanjenoj za rastuće (dodatne) troškove vezane za upotrebu DES-a. Multiplikovanjem

rastućih efekata sa granicom novčane prihvatljivosti, efekti ispitivane tehnologije transformišu se u novčane jedinice. INMB strategija odražava rezultate računanja koeficijenta rastuće isplativosti (ICER), ali pri tom izbegava potencijalni problem uprosečenja pozitivnih i negativnih rastućih efekata i troškova koji se može javiti kada se izvodi probabilistička analiza senzitivnosti sa multiplim iteracijama. U prikazanom ekonomskom modelu odlučivanja pozitivan INMB DES ima pri granici novčane prihvatljivosti od 5.000€/revask, dok u analizi troškova i socijalne koristi DES nije kost-efektivan sve do granice od najmanje 150.000€/QALY.

5.5.1 Poređenje sa drugim ekonomskim analizama

Iako ima velikih razlika među publikovanim ekonomskim evaluacijama upotrebe DES-a u lečenju IHD, sa različitim prezentovanim ishodom i rasponima procenjenog ICER-a, većina sprovedenih analiza uglavnom je zaključila da DES predstavljaju kost-efektivnu strategiju lečenja za bolesnike sa IHD koji imaju veći rizik od restenoze (40,53,124,125).

5.5.1.1 Ekonomske analize studija uključenih u meta-analizu

Tri kliničke studije, TAXUS IV (126), SIRIUS (36) i ENDEAVOR II (127), uključene u meta-analizu koja je ispitivala efekte DES vs BMS objavile su i analizu troškova i efekata, baziranu na podacima prikupljenim u istoj studiji. U prvoj godini praćenja, sve tri studije izvestile su o višim troškovima inicijalne procedure i nižim troškovima u periodu praćenja za bolesnike sa implantiranim DES-om, i većim kumulativnim jednogodišnjim troškovima za DES. Veći troškovi nabavke DES-a bili su primarni faktor koji doprinosi razlici u troškovima inicijalne procedure; dok je smanjena stopa revaskularizacije bila primarna determinanta smanjenih troškova DES-a u odnosu na BMS u periodu praćenja. Slični rezultati dobijeni su i u ekonomskoj analizi primene DES-a u Srbiji.

Tokom proteklih godina, troškovi nabavke BMS-a ostali su relativno konstantni, dok su troškovi nabavke DES-a značajno smanjeni. Kao posledica ove promene u ceni DES-a došlo je do pada razlike u troškovima između DES-a i BMS-a sa 2.000\$ i 1.900\$ razlike izračunatih u ekonomskim analizama TAXUS IV i SIRIUS studije, na 1.200\$ u ENDEAVOR II ekonomskoj analizi. Tako je stvoreno 700\$ tj. 800\$ prednosti za ZES u kasnije objavljenoj ekonomskoj analizi ENDEAVOR II studije, što bi trebalo uzeti u obzir prilikom poređenja rezultata ovih studija.

Prethodni istraživači sugerirali su da je različito korišćenje protokolom određene koronarne angiografije u *follow-up* periodu dovelo do različitih stopa ponovne revaskularizacije među publikovanim studijama, koje imaju značajnog uticaja na zaključke studija isplativosti. Protokolom definisana stopa angiografije je bila značajno viša u SIRIUS studiji (66% ispitanika), nego u TAXUS IV (43%) i ENDEAVOR II studiji (44% ispitanika) (64,69,72). Međutim, jednogodišnja stopa TVR za DES vs BMS je bila 7,1 vs 22,9 za SES vs BMS, 7,1 vs 17,1 za PES vs BMS i 7,5 vs 14,1 za ZES vs BMS. Izgleda, dakle da razlike u stopi ponovne revaskularizacije DES vs BMS među uključenim studijama, potiču od razlika u BMS događajima.

Povećanje troškova nastalo upotrebom DES-a u jednogodišnjem periodu praćenja iznosi 309\$ u SIRIUS studiji, 572\$ u TAXUS IV i 781\$ u ENDEAVOR II studiji. ICER u prospektivnom ekonomskom modelu koji je poredio SES (SIRIUS) sa ekvivalentnim BMS bio je 1.650\$/revaskularizaciji; u analizi senzitivnosti dužine tretirane lezije i trajanja terapije klopidogetrom, pod pretpostavkom podjednako dvanaestomesečnog trajanja terapije za obe ispitivane grupe stentova, projektovano je da DES postaje dominantna strategija lečenja (manji ukupni medicinski troškovi i bolje preživljavanje bez revaskularizacije) (36).

ICER koji je poredio PES (Taxus) sa ekvivalentnim BMS, u takođe prospektivnom ekonomskom modelu, bio je 4.678\$/revaskularizaciji, za pacijente sa lezijama na malim arterijama i dijabetesom DES je dominantna strategija lečenja. Model je bio senzitivan na varijacije u trajanju terapije klopidogetrom i broju implantiranih stentova. Pod pretpostavkom da je trajanje terapije klopidogetrom produženo sa 6 na 12 meseci nezavisno od tipa stenta, razlika u troškovima između procedura je smanjena na 122\$ sa ICER-om od 997\$ po izbegnutoj revaskularizaciji (126).

U četvorogodišnjem *follow-up* periodu, izbor ZES vs BMS bio je udružen sa uštedom u troškovima od 198\$ u ENDEAVOR II ekonomskoj analizi. Model je bio senzitivn na stopu TVR i broj stentova implantiranih u indeksnoj proceduri. Troškovi nisu bili prospektivno praćeni, a analize subpopulacija bolesnika sa različitim lezijama nisu sprovedene (127). Ekonomska analiza primene DES-a u Srbiji, međutim, pokazala je da je u petogodišnjem periodu praćenja trošak upotrebe DES-a veći za 503€ po pacijentu u odnosu na upotrebu BMS-a.

Odsustvo razlike u stopama preživljavanja i infarkta miokarda u studijama DES vs BMS vodi malim razlikama u kvalitetom prilagođenom preživljavanju, uveličavajući, pri tom, razlike u ukupnim troškovima u analizi troškova i socijalne koristi. U SIRIUS studiji izračunat je trošak od 27.540\$ po jednoj kvalitetom prilagođenoj dobijenoj godini života (QALY) i 47.798\$ u TAXUS IV studiji (36,126). U četvorogodišnjoj analizi ENDEAVOR II studije ZES je bila dominantna strategija (manji ukupni medicinski troškovi i bolje kvalitetom prilagođeno preživljavanje) (127). Međutim, svi ovi proračuni se oslanjaju na tačkaste procene ispitivanih parametara i ne prikazuju postojeći varijabilitet inkorporiran u troškove zdravstvenih tehnologija i QALY proračune. Takođe, sve procene vrednosti faktora na koje su pomenuti modeli osetljivi zasnovane su na pojedinačnim studijama sa pozitivnim efektima. Analiza senzitivnosti sprovedena u okviru ekonomske analize primene DES-a u Srbiji pokazala je da, pri granici socijalne prihvatljivosti plaćanja od €50.000 za QALY, verovatnoća kost-efektivnosti DES-a iznosi 30%.

5.5.1.2 Ekonomske analize regulatornih tela

Skorašnja evaluacija sprovedena od strane Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izuzetnost Velike Britanije *Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* preporučila je upotrebu DES-a u lećenju arterija promera manjeg od 3 mm ili lezija dužih od 15 mm, pri razlici u ceni DES-a i BMS-a ne većoj od 300£ (45). Preporučena razlika u ceni je bazirana na rezultatima ekonomskog modela koji pretpostavlja najveću korist od smanjenja stope ponovne revaskularizacije od upotrebe DES-a u prvoj godini nakon implantacije, i ne uključuje praćenje nakon ovog vremenskog perioda. U modelu su najvažniji faktori determinisanja rastućih troškova bili dodatni troškovi po

implantiranom DES-u i broj implantiranih stentova po pacijentu. Najvažniji faktori determinisanja korisnosti upotrebe DES-a u modelu su bili apsolutan rizik od ponovne revaskularizacije za pacijente sa BMS-om i redukcija rizika nastalog upotrebom DES-a.

Osnovni parametri koji su korišćeni u modelu su: apsolutni rizik od ponovne revaskularizacije kod bolesnika sa BMS-om u opštoj populaciji 11%, sa rizikom lezija na malim krvnim sudovima od 19% i dugim lezijama 11,7%; prosečan broj stentova po pacijentu 1,5; redukcija relativnog rizika od 55% za opštu populaciju i 65% za pacijente sa malim krvnim sudovima i dugim lezijama; i razlika u ceni DES-a u odnosu na BMS od 600£ i 300£. Pri relativnoj redukciji rizika od 55% sa DES-om, rezultujući ICER za opštu populaciju iznosio je u ovoj analizi 171.000£/QALY za pretpostavljenu razliku u troškovima od 600£ i 74.000£ uz razliku u troškovima od 300£. Za populaciju pacijenata pod visokim rizikom od restenoze, sa redukcijom relativnog rizika od 65%, rezultujući QALY je iznosio 126.000£ za dugačke lezije i 95.000£ za male krvne sudove pri razlici u troškovima od 600£, i 47.000£ za dugačke lezije i 25.000£ za male krvne sudove pri razlici u troškovima od 300£. Zaključeno je da DES nije kost-efektivna strategija lečenja pri razlici u ceni od 600£, dok se primena DES pri razlici u ceni od 300£ može preporučiti kod visokorizičnih lezija. Preporučena razlika u ceni od 300£ data je na osnovu ispitivanja tržišta u kome već postoje regioni sa implementiranom ovom razlikom.

Analiza isplativosti primene DES-a u Srbiji pokazala je da pri granici isplativosti od 5.000€ po izbegnutoj revaskularizaciji postojeća cena DES-a može biti prihvatljiva, dok DES postoje kost-neutralan pri razlici u ceni od 150€, izračunatoj pod pretpostavkama osnovne analize isplativosti. U drugačijoj situaciji primene DES-a, kod bolesnika sa povećanim rizikom od restenoze (kako je preporučeno od strane *NICE*), gde postoji potencijal za ostvarenje veće razlike u efektivnosti, DES može biti isplativa strategija i pri većoj razlici u ceni.

5.5.1.3 Druge ekonomske studije

Samo jedna ekonomska studija, bazirana na podacima BASKET randomizovane kliničke studije, odražava stvarnu kliničku praksu jer nije imala protokolom definisano

angiografsko praćenje. Rezultati ove studije ukazuju da, pri granici društvene isplativosti od 7.800€ za izbegnuti MACE, DES može biti potencijalno kost-efektivna procedura u sledećim subrupama pacijenata: kod starijih od 65 godina, kod bolesnika sa više od jedne lečene lezije, trosudovnom bolesti, dužinom stenta većom od 20 mm i malim dijametrom stenta (128).

5.5.2 Dugoročna ekonomska atraktivnost

Sprovedena studija prikazuje ekonomsku analizu DES vs BMS baziranu na petogodišnjim rezultatima efektivnosti i sigurnosti DES-a randomizovanih kliničkih studija uključenih u meta-analizu. Druge studije ispitivale su uglavnom jednogodišnji vremenski okvir, jer se najviše kliničkih događaja povezanih sa TLR dešava u prvoj godini nakon inicijalne procedure, dok se događaji nastali nakon ovog perioda uglavnom vezuju za dalju progresiju bolesti i predstavljaju revaskularizaciju drugih ne-lečenih lezija (129). Postoje studije koje su radile projekciju i dugoročne ekonomske isplativosti, ali takođe zasnovanu na jednogodišnjim podacima praćenja bolesnika sa implantiranim stentom. Rezultati dugoročnog petogodišnjeg praćenja koji pokazuju da se razlika u stopi TLR održava i nakon prve godine od implantacije, međutim, posebno su važni zbog sumnji koje postoje oko pojave veoma kasne tromboze, a koja je privukla veliku pažnju stručne javnosti (130). Zbog toga su se pojavile i nedoumice da li će dugoročna klinička i ekonomska poređenja DES-a i BMS-a možda odraziti ona prikazana među CABG i PCI u lečenju trosudovne IHD, u svetlu njihovih kumulativnih troškova, gde se krive prihvatanja isplativosti tehnologija susreću u dugoročnom praćenju, nakon što se ispostavilo da se ponovna revaskularizacija javlja češće kod tehnologije koja inicijalno manje košta (131). Rezultati ove analize bazirane na podacima petogodišnjeg perioda praćenja jako su važni, zbog toga, u evaluaciju događaja procenjenjivanih zdravstvenih tehnologija sa različitim biološkim efektima, kao što su to DES i BMS.

5.6 Identifikacija raspoloživih resursa sistema zdravstvene zaštite

Procena efektivnosti, sigurnosti i efikasnosti ispitivane tehnologije bez detaljne analize raspoloživih resursa sistema zdravstvene zaštite za korišćenje nove tehnologije ne može dati potpuni uvid u mogućnosti zdravstvenog sistema za usvajanje iste. Sprovedena organizaciona analiza je imala za cilj tačno određivanje kako materijalnih sredstava, tako i profesionalnih veština i znanja koje mogu biti od velike važnosti u implementaciji preporuka o korišćenju procenjene zdravstvene tehnologije. Srbija raspolaže sa ukupno 15 sala, raspoređenih u 10 zdravstvenih ustanova, u kojima se rade koronarne procedure. U proseku se na svake dve dijagnostičke procedure uradi jedna intervencijska (PCI), i na svake četiri procedure izvedene u radno vreme uradi jedna procedura van radnog vremena, a koja uglavnom podrazumeva upotrebu koronarnih stentova u okviru tzv. primarne PCI, u lečenju akutnog infarkta miokarda.

Od početka primene koronarnih stentova, u našoj zemlji, u lečenju ishemijske bolesti srca, postoji pozitivan trend broja intervencija, kao i broja ugrađenih stentova do danas. U preko 90% PCI intervencija koriste se stentovi, i u proseku se implantira 1,4 stenta po pacijentu. Najveći porast broja izvedenih intervencija zabeležen je 2006. godine u poređenju sa 2005-om, kada su se i pojavili DES na tržištu, nakon čega je ovaj broj nastavio da raste ali uz opadajući trend odnosa svake naredne godine u odnosu na prethodnu.

Prikazana organizaciona analiza raspoloživih resursa za korišćenje koronarnih procedura predstavlja polaznu osnovu dalje analize mogućnosti unapređenja našeg sistema zdravstvene zaštite u lečenju ove bolesti. Obzirom na sve veću upotrebu koronarnih stentova u lečenju akutnog infarkta miokarda, a koja nije razmatrana u okviru ove procene zdravstvene tehnologije, cilj daljih organizacionih analiza trebao bi da bude tačno određivanje onih veličina, koje su od velike važnosti za nastanak interakcije između primene tehnologije u urgentnim stanjima, njene organizacije i administracije, a koja formira drugačije obrasce ponašanja nego što su postojeći, formirani u uslovima lečenja elektivnih slučajeva.

5.7 Ograničenja studije

5.7.1. Ograničenja analize sigurnosti i kliničke efektivnosti

Sprovedena analiza uključila je samo poređenje DES-a i BMS-a, bez uzajamnog poređenja različitih DES tehnologija (Sirolimus vs Paklitaksel vs Zotarolimus), sa indirektnim komparacijama isključenim iz ciljeva analize. Opservacione studije nisu uključene u procenu sigurnosnog profila i efektivnosti DES i to može biti glavno ograničenje ove studije.

5.7.2. Ograničenja analize isplativosti

Studija ima nekoliko ograničenja koja se tiču metoda prikupljanja podataka. Podaci o troškovima i kvalitetu života nisu prikupljeni prospektivno, tako da je u troškove inicijalne procedure ušao samo trošak vezan za nabavku stentova, dok ostali troškovi nisu prikazani. U troškove ponovne revaskularizacije ušli su samo hospitalni troškovi, bez vanhospitalnih troškova, i to samo kao elektivno sprovedena procedura. Podaci o kvalitetu života nisu dobijeni direktno od pacijenata uključenih u studije poređenja kliničke efektivnosti DES-a i BMS-a, već su dobijeni iz drugih studija. Ova ograničenja mogu zamagliti preciznost analize i uneti nesigurnost u procenu nekih elemenata troškova (troškovi vanbolničke nege i lekova) koji nisu uključeni u analizu. Međutim, prikazani rezultati tačno odražavaju ako ne sve, onda one važne elemente troškova i njihove generatore (troškove stentova i ponovnih revaskularizacija). Neuključenje troškova vezanih za dvojnju antiagregacionu terapiju ne bi trebalo da ima velikog uticaja na rezultate studije, obzirom da je terapija prepisivana na isti način za obe poređene grupe. Ipak, vodiči za korišćenje ove terapije su se promenili od vremena započinjanja studija i ova promena može uticati i na medicinske troškove i društvenu korisnost udruženu sa korišćenjem DES-a umesto BMS-a.

Studija je uključila podatke o preporučenom dugoročnom petogodišnjem periodu praćenja bolesnika sa implantiranim stentom, ali nije uključila procenu troškova tokom čitavog životnog veka bolesnika, kao i kvalitetom prilagođene očekivane godine života. Međutim, obzirom da je nepostojanje razlike u preživljavanju ispitivanih

strategija lečenja nediskutabilno, pretpostavka je da analiza očekivanog životnog veka ne bi doprinela nekim važnim dodatnim informacijama rezultatima ovoj analizi.

Analiza kliničkih efekata zasnovana je na podacima o efektivnosti dobijenim iz kliničkih studija uključenih u meta-analizu, gde je DES tehnologija korišćena u tzv. *on-label* maniru. Međutim, u stvarnoj kliničkoj praksi veoma je zastupljena i *off-label* upotreba DES (44). Zbog toga ovi zaključci ne mogu biti lako generalizovani na ovu kompleksniju populaciju pacijenata sa akutnim IM, višesudovnom bolešću, lezijama koje uključuju bifurkacije ili glavno stablo leve koronarne arterije. Takođe nedostatak individualnih podataka za pacijente sa lezijama na malim arterijama, dugačkim lezijama, kao i dijabetesom onemogućavaju analize ovih podgrupa pacijenta. Analiza troškova i efekata u ovim subpopulacijama definitivno moraju biti sprovedene u budućnosti.

6 ZAKLJUČCI SUDIJE

Zaključci analize sigurnosti: Sigurnosni profil DES-a, procenjen incidencom tromboze stenta, sličan je BMS-u. Nisu pronađeni dokazi o povećanom riziku od rane, kasne niti veoma kasne tromboze kod bolesnika sa DES-om.

Zaključci analize efektivnosti: Ne postoji statistički značajna razlika u stopi mortaliteta niti IM među ispitivanim grupama. Ključnu dobrobit upotrebe DES-a predstavlja smanjenje stope revaskularizacije ciljne lezije i arterije u poređenju sa BMS-om. Rizik od revaskularizacije ciljne lezije smanjen je za skoro tri četvrtine u odnosu na BMS u prvoj godini od ugradnje stenta. Korist DES-a nad BMS-om održava se i tokom celog petogodišnjeg perioda praćenja.

Zaključci analize isplativosti: Korišćenje DES-a umesto BMS-a u lečenju IHD rezultira povećanjem troškova lečenja od 503€ po pacijentu, tj. 5.032€ po izbegnutoj revaskularizaciji i 154.350€ po dobijenom QALY u petogodišnjem periodu nakon implantacije stenta. Pri postojećim cenama, DES ne predstavlja kost-efektivnu strategiju lečenja IHD. Iako je efektivnost tehnologije nesumnjivo dokazana, nije opravdana njena primena u opštoj populaciji pacijenta sa IHD. Upotreba DES-a u populaciji bolesnika koji imaju veći rizik od restenoze, na malim krvnim sudovima i dugačkim lezijama, dovodi do šireg raspona razlike u efektima DES vs BMS, a time i do prihvatanja isplativosti upotrebe DES-a.

LITERATURA

- (1) Perry S, Thamer M. Medical innovation and the critical role of health technology assessment. JAMA 1999;282(19):1869-1872.
- (2) Fuchs VR, Garber AM. The new technology assessment. N Engl J Med 1990; 323:673-677.
- (3) Perry S, Gardner E, Thamer M. Status of health technology assessment worldwide. International Journal of Technology Assessments in Health Care 1997;13:81-89.
- (4) Goodman C. TA101. Introduction to health care technology assessment. National Information Center on Health Services Research & Health Care Technology (NICHR), 1998.
- (5) Brooks H, Bowers R. The Assessment of Technology. Science 1970; 222 (2):13-20
- (6) National Research Council, Committee on the Life Sciences and Social Policy. Assessing Biomedical Technologies: An Inquiry into the Nature of the Process. Washington, DC: National Academy of Sciences, 1975.
- (7) Hennen L. TA in Biomedicine and healthcare – from clinical evaluation to policy consulting. TA-Datenbank-Nachrichten, Nr. 1/10: 13-22, 2001. <http://www.itas.fzk.de/deu/tadn/tadn011/henn01a.htm> (13.07.2003)
- (8) Kristensen FB, Horder M, Poulsen PB (eds.). Health Technology Assessment Handbook. Danish Institute for Health Technology Assessment, 2001.
- (9) Bakketeig L. The Technology. In: Kristensen FB, Horder M, Poulsen PB (eds.). Health Technology Assessment Handbook. Danish Institute for Health Technology Assessment; 2001. p. 22-35.
- (10) Battista RN, Hodge MJ. The development of the Health Care Technology Assessment: An International Perspective. International Journal of Technology Assessment in Health Care 1995;11(2):287-300.
- (11) EUR ASSESS Project Subgroup. Introduction to the EUR ASSESS Report. International Journal of Technology Assessment in Health Care 1997;13:133-143.

- (12) Poulsen B. The Patient: Measurement of Health Status. In: Kristensen FB, Horder M, Poulsen PB (eds.). Health Technology Assessment Handbook. Danish Institute for Health Technology Assessment, 2001. p. 56-65.
- (13) Timm H, Hanses HP, Morgall J, Sigmund H. The Patient: Field Research, Interview and Questionnaire Studies. In: Kristensen FB, Horder M, Poulsen PB (eds.). Health Technology Assessment Handbook. Danish Institute for Health Technology Assessment; 2001. p. 37-55.
- (14) Vrangboek K. The Organisation: HTA Administration and Organisation. In: Kristensen FB, Horder M, Poulsen PB (eds.). Health Technology Assessment Handbook. Danish Institute for Health Technology Assessment; 2001. p. 67-84.
- (15) Tryggestad K, Borum F. The Organisation. In: Kristensen FB, Horder M, Poulsen PB (eds.). Health Technology Assessment Handbook. Danish Institute for Health Technology Assessment; 2001. p. 85-95.
- (16) Poulsen PB. The Economy. In: Kristensen FB, Horder M, Poulsen PB (eds.). Health Technology Assessment Handbook. Danish Institute for Health Technology Assessment; 2001. p. 96-121.
- (17) Goodman C, Snider G, Flynn K. Health Care Technology Assessment in CVA. Boston, Mass: Management Decision and Research Center, Washington, DC: Health Services Research and Development Service, 1996.
- (18) Banta D, Gelijns A. An early system for the identification and assessment of future health care technology: The Dutch STG Project. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1998;14(4):607-612.
- (19) National Health Committee. New Technology Assessment in New Zealand. Discussion document, 2002.
- (20) Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendations, 2002, <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html> (10.06.2003.)
- (21) Stevens A, Robert G, Gabbay J. Identifying new health care technologies in the United Kingdom. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1997; 13(1):56-67.

- (22) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), 2000. <http://www.inahta.org/> (06.03.2003).
- (23) World Health Organization. Global Burden of Disease 2004. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part2.pdf.
- (24) Atanaskovic-Marković Z, Bjegović V, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinkovic J et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia, 2003.
- (25) Milic N. Koronarni stent. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2007.
- (26) Gunn J, Crossman D, Grech ED, Cumberland D. New developments in percutaneous coronary intervention. *BMJ* 2003;327(7407):150–3.
- (27) Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic Coronary Artery Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors, 7th Ed. Braunwalds Heart Disease. Philadelphia (PA): Saunders; 2005. p.1281-1335.
- (28) Sigwart U. Prevention of restenosis after stenting. *Lancet* 1999;354:269-70.
- (29) Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KKL, Pompa JJ, Carroza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(12):2082-9.
- (30) Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No.: CD004587.
- (31) Food, Drug Administration. FDA Statement on Coronary Drug- Eluting Stents (September 14, 2006). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=61>.
- (32) King SB, Smith SC, Hirshfield JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;51(2):172–209.

- (33) Silber S, Albertsson P. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005;26(8):804–47.
- (34) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health (CDRH) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry coronary drug-eluting stents - non-clinical and clinical studies. March 2008:<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- (35) Cutlip DE, Windecker S, Mehran R. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115(17):2344–51.
- (36) Cohen DJ, Bakhai A, Shi CX, Githiora L, Lavelle T, Berezin RH, et al. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses - results from the sirolimus-eluting balloon expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions (SIRIUS) trial. *Circulation* 2004;110(5):508–14.
- (37) van Hout B, Serruys A, Lemos PW, van den Brand PA, Es M, Lindeboom GA. One-year cost effectiveness of sirolimus eluting stents compared with bare metal stents in the treatment of single native de novo coronary lesions: an analysis from the RAVEL trial. *Heart* 2005;91:507-512.
- (38) Brophy J. An evaluation of drug eluting (coated) stents for percutaneous coronary interventions; what should their role be at the McGill University Health Centre (MUHC)?. The Technology Assessment Unit (TAU), McGill University Health Centre (MUHC). Final Version. Montreal, Quebec, Canada: The Technology Assessment Unit (TAU), McGill University Health Centre (MUHC), 16 July 2003.
- (39) Hill RA, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dundar Y, Haycox A, et al. Coronary artery stents and appraisal of drug-eluting stents: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment* 2004;Vol. 8.
- (40) Hill RA, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Haycox A, McLeod C, et al. Drug-eluting stents: a systematic review and economic evaluation. *HTA* 2007; Vol. 11, issue 46.

- (41) American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119(3):e21–e181.
- (42) Cook S, Walker A, Hügli O, Togni M, Meier B. Percutaneous coronary interventions in Europe: prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004. *Clinical Research in Cardiology* 2007;96(6):375–82.
- (43) British Cardiovascular Intervention Society. BCIS Audit Returns 2008. <http://www.bcis.org.uk/resources/documents/BCIS%20Audit%202008%20for%20web%2016-10-09%20version%201.pdf> [accessed March 2010].
- (44) Belgrade Summit of Interventional Cardiology, BASIC PLUS. Belgrade 2011, April 9-12.
- (45) National Institute for Clinical Excellence. Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease. Technology Appraisal Guidance. Vol. 152, London: National Institute for Clinical Excellence, 2008. [: 1–84257–413–2]
- (46) Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344-2351.
- (47) Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, Ho KK, D’Agostino R, Cutlip DE. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356: 1020-1029.
- (48) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
- (49) Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- (50) DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*, 1986; 7(3):177-188.

- (51) Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research* 1993; 2:121-145.
- (52) Serruys P, Unger F, Sousa J, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117–24.
- (53) Bowen J, Hopkins R, He Y, Blackhouse G, Lazzam C, Tu J, Cohen E, Tarride J-E, Goeree R. Systematic review and cost-effectiveness analysis of drug eluting stents compared to bare metal stents for percutaneous coronary interventions in Ontario. Interim Report for the Ontario Ministry of Health and Long-term Care. Hamilton, ON: Program for Assessment of Technology in Health, McMaster University; 2005.
- (54) Mittmann N, Brown A, Seung SJ, Coyle D, Cohen E, Brophy J, Title L, Oh P. Economic evaluation of drug eluting stents [Technology report no 53]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005.
- (55) Bischof M, Briel M, Bucher H, Nordmann A. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in a US medicare setting: a cost-utility analysis with 3-year clinical follow-up data. *Value in health* 2009;12(5):649-656.
- (56) Stinnett A, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1998;18(2 Suppl.):S68–80.
- (57) Claxton K, Sculpher M, McCabe C, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ* 2005;14:339–47.
- (58) Briggs A. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000;17:479–500.
- (59) Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. A practical approach. *Med Decis Making* 1985;5(2):157-77.
- (60) Briggs AH, Ades AE, Price MJ. Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: use of Dirichlet distribution in a Bayesian framework. *Med Decis Making* 2003;23(4):341-50.
- (61) Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-

effectiveness acceptability curves. *Health Econ* 2001;10(8):779-87.

(62) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press, 2005.

(63) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773-1780.

(64) Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109: 634-640.

(65) Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362 (9390): 1093-1099.

(66) Schampaert E, Cohen EA, Schlüter M, Reeves F, Traboulsi M, Title LM, et al. The Canadian study of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with long de novo lesions in small native coronary arteries (C-SIRIUS). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1110-1115.

(67) Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107: 38-42.

(68) Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108: 788-794.

(69) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004; 109 (16): 1942-1947.

- (70) Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, et al. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1215-1223.
- (71) Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005; 112: 3306-3313.
- (72) Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Münzel T, et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114:798-806.
- (73) Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, Tsuchiya Y, Midei M, Cox DA, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation* 2004; 109: 1948-1954.
- (74) Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, Indolfi C, Marzocchi A, Manari A, et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 2727-2734.
- (75) Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1537-1545.
- (76) Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, Stephens-Lloyd A, Camenzind E, Vrints C, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of pacliTaxel Eluting Stent (ELUTES) trial. *Circulation* 2004; 109: 487-493.
- (77) Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Buellesfeld L, Mueller R, Lim V, et al. Two-year-plus follow up of a paclitaxel-eluting stent in de novo coronary narrowings (TAXUS I). *The American Journal of Cardiology* 2005;96(1):79.

- (78) Silber S, Colombo A, Banning AP, Hauptmann K, Drzewiecki J, Grube E, Dudek D, Baim DS. Final 5-year results of the TAXUS II trial: a randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Circulation* 2009;120(15):1498-504.
- (79) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, et al. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109(16):1942-7.
- (80) Ellis SG, Stone GW, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann T, Turco M, Caputo R, Bergin PJ, Bowman TS, Baim DS; TAXUS IV Investigators. Long-term safety and efficacy with paclitaxel-eluting stents: 5-year final results of the TAXUS IV clinical trial (TAXUS IV-SR: Treatment of De Novo Coronary Disease Using a Single Paclitaxel-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(12):1248-59.
- (81) Grube E, Dawkins KD, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, et al. TAXUS VI 2-year follow up: randomized comparison of polymer-based paclitaxel-eluting with bare metal stents for treatment of long, complex lesions. *European Heart Journal* 2007;28(21):2578-82.
- (82) Colombo AT, et al. TAXUS VI final 5-year results: a multicentre, randomised trial comparing polymer-based moderate-release paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent for treatment of long, complex coronary artery lesions. *EuroIntervention* 2009;4:572-7.
- (83) Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma JJ, Uchida T, Bleuit JS, Dawkins KD, Russell ME. Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents final 5-year analysis from the TAXUS Clinical Trial Program. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4(5):530-42.
- (84) Morice MC. Sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. *Cardiology Review* 2003;20(5):36-9.
- (85) Fajadet J, Morice MC, Bode C, Barragan P, Serruys PW, Wijns W, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents - Three-year results of the RAVEL trial. *Circulation* 2005;111(8):1040-4.

- (86) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, Mattos LA, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW, Sousa AG. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*. 2005 May 10;111(18):2326-9.
- (87) Morice MC, Serruys PW, Barragan P, Bode C, Van Es GA, Stoll HP, et al. Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents. Five-year results of the RAVEL Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50(14):1299–304.
- (88) Holmes DR, Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109(5):634–40.
- (89) Weisz G, Leon MB, Holmes Jr DR, Kereiakes DJ, Clark MR, Cohen BM, et al. Two-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation: results from the Sirolimus-Eluting Stent in de Novo Native Coronary Lesions (SIRIUS) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;47(7):1350–5.
- (90) Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Kereiakes DJ, Popma JJ, Teirstein PS, et al. Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation. Results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53(17):1488–97.
- (91) Caixeta A, Leon MB, Lansky AJ, Nikolsky E, Aoki J, Moses JW, Schofer J, Morice MC, Schampaert E, Kirtane AJ, Popma JJ, Parise H, Fahy M, Mehran R. 5-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation insights from a patient-level pooled analysis of 4 randomized trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(10):894-902.
- (92) Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Baldus S, Hauptmann KE, Suttorp MJ, Drzewiecki J, Pieper M, Schultheiss HP, Mauri L. Long-term follow-up of the randomised controlled trial to evaluate the safety and efficacy of the zotarolimus-eluting driver coronary stent in de novo native coronary artery lesions: five year outcomes in the ENDEAVOR II study. *EuroIntervention*. 2010;6(5):562-7.

- (93) Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel- eluting stents. *N Engl J Med* 2007; 356(10):998-1008.
- (94) Mauri L, Massaro JM, Jiang S, et al. Long-term clinical outcomes with Zotarolimus-eluting versus bare-metal coronary stents. *JACC Cardiovascular Interventions* 2010;3(12):1240-1249.
- (95) Baierl V, Baumgartner S, Pöllinger B, et al. Three-year clinical follow-up after strontium-90/yttrium-90 beta-irradiation for the treatment of in-stent coronary restenosis. *Am J Cardiol* 2005;96:1399-403.
- (96) Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Declining long-term efficacy of vascular brachytherapy for in-stent restenosis: 5-year follow-up from the gamma 1 randomized trial. *Circulation* 2004;110:405.abstract.
- (97) Pinto DS, Stone GW, Ellis SG, et al. Impact of routine angiographic follow-up on the clinical benefits of paclitaxel-eluting stents: results from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:32-6.
- (98) Laskey WK, Yancy CW, Maisel WH. Thrombosis in coronary drug-eluting stents: report from the meeting of the Circulatory System Medical Devices Advisory Panel of the Food and Drug Administration Center for Devices and Radiologic Health, December 7–8, 2006. *Circulation* 2007;115:2352–7.
- (99) Ong AT, McFadden EP, Regar E, et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2088-92.
- (100) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HB, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting stents versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-91.
- (101) Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27:2784-814.
- (102) Camenzind E, Steg G, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-1455.

- (103) Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369:667–78.
- (104) Daemen J, Kukreja N, van Twisk PH, et al. Four-year clinical follow-up of the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital registry. *Am J Cardiol* 2008;101:1105–11.
- (105) Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009–19.
- (106) James SK, Stenestrand U, Lindbäck J, et al., for the SCAAR Study Group. Long-term safety and efficacy of drug-eluting versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2009;360:1933–45.
- (107) McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364 (9444):1519-1521.
- (108) Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
- (109) Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159-168.
- (110) Wenaweser P, Daemen J, Zwahlen M, van Domburg R, Jüni P, Vaina S, et al. Incidence and correlates of drug eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institutional cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1134-1140.
- (111) Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW, et al. Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis. *Circ J* 2006;70:1026-9.
- (112) Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomerantsev E, Jang IK. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2002;89:491-4.

- (113) Bossi I, Klersy C, Black AJ, et al. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1569-76.
- (114) Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151:1260-4.
- (115) Ong AT, Hoyer A, Aoki J, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:947-53.
- (116) Stettler S, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
- (117) Stone GW, Ellis SG, O'Shaughnessy CD, Martin SL, Satler L, McGarry T, Turco MA, Kereiakes DJ, Kelley L, Popma JJ, Russell ME; TAXUS V ISR Investigators. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006;295(11):1253-63.
- (118) Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, Sketch M, O'Malley J, Popma JJ, Kuntz RE, Fitzgerald PJ, Wang H, Caramanica E, Cohen SA; SISR Investigators. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA* 2006;295(11):1264-73.
- (119) Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992;146(4):473-81.
- (120) Laupacis A. Inclusion of drugs in provincial drug benefit programs: who is making these decisions, and are they the right ones? *CMAJ* 2002;166(1):44-7.
- (121) Mueller C, Hodgson JM, Schindler C, Perruchoud AP, Roskamm H, Buettner HJ. Cost-effectiveness of intracoronary ultrasound for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;91(2):143-7.
- (122) Cohen DJ, Breall JA, Ho KK, Kuntz RE, Goldman L, Baim DS, et al. Evaluating the potential cost-effectiveness of stenting as a treatment for symptomatic single-vessel coronary disease. Use of a decision-analytic model. *Circulation* 1994;89(4):1859-74.

- (123) Cohen DJ, Cosgrove RS, Berezin RH, Teirstein PS, Leon MB, Kuntz RE. Cost-effectiveness of gamma radiation for treatment of in-stent restenosis: results from the Gamma-1 trial. *Circulation* 2002;106(6):691-7.
- (124) Bagust A, Grayson AD, Palmer ND, Perry RA, Walley T. Cost effectiveness of drug eluting coronary artery stenting in a UK setting: cost-utility study. *Heart* 2006;92(1):68-74.
- (125) Lord SJ, Howard K, Allen F, Marinovich L, Burgess DC, King R, Atherton JJ. A systematic review and economic analysis of drug-eluting coronary stents available in Australia. *Med J Aust* 2005;183(9):464-71.
- (126) Bakhai A, Stone GW, Mahoney E, Lavelle TA, Shi C, Berezin RH, Lahue BJ, Clark MA, Lacey MJ, Russell ME, Ellis SG, Hermiller JB, Cox DA, Cohen DJ; TAXUS-IV Investigators. Cost effectiveness of paclitaxel-eluting stents for patients undergoing percutaneous coronary revascularization: results from the TAXUS-IV Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(2):253-61.
- (127) Eisenstein EL, Wijns W, Fajadet J, Mauri L, Edwards R, Cowper PA, Kong DF, Anstrom KJ. Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor drug-eluting stent versus the Driver bare-metal stent: 4-year results from the ENDEAVOR II trial (Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the Medtronic AVE ABT-578 Eluting Driver Coronary Stent in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(12):1178-87.
- (128) Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, Zellweger MJ, Jeger R, Buser PT, Osswald S, Pfisterer M; BASKET Investigators. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet* 2007; 370(9598):1552-9.
- (129) Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulkar S, Massaro J, Bakhai A, Cohen DJ, Kuntz RE, Ho KK. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004;110(10):1226-30.

(130) Garg P, Cohen DJ, Gaziano T, Mauri L. Balancing the risks of restenosis and stent thrombosis in bare-metal versus drug-eluting stents: results of a decision analytic model. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(19):1844-53.

(131) Hlatky MA, Rogers WJ, Johnstone I, Boothroyd D, Brooks MM, Pitt B, Reeder G, Ryan T, Smith H, Whitlow P, Wiens R, Mark DB, on behalf of Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1997;336(2):92-9.

Populacija	Intervencija	Poredjenje	Ishod	Vreme	Dizajn
Ischemic heart disease / IHD	Drug eluting stent/ DES	Bare metal stent/ BMS	Thrombosis	Long term follow up	Randomized clinical trial/ RCT
Coronary artery disease/ CAD	Sirolimus/ SES		Death	5 years	
Coronary heart disease/ CHD	Rapamycin		Mortality		
Coronary stenosis	Cypher		Acute myocardial infarction/ AMI		
	Paclitaxel/ PES		Repeat revascularization		
	Taxus		Percutaneous coronary intervention/ PCI		
	Zotarolimus/ ZES		Percutaneous transluminal coronary angioplasty/ PTCA		
	Endeavor		Balloon angioplasty		
			Coronary artery bypass grafting/ CABG		
			By pass surgery		
			MACE		
			Restenosis		

PRILOG I: Ključne reči koje su korišćene u strategiji elektronskog pretraživanja literature

Upitnik za pregled literature

Revman #:

Autori:

Naslov:

Godina:

Akronim studije:

1. Da li su bolesnicima metodom randomizacije dodeljivani tretmani sa DES i BMS?

Da (uključiti) Ne (odbaci)

2. Da li je korišćeni lek u studiji sirolimus, paclitaxel ilizotarolimus?

Da (uključiti) Ne (odbaci) Korišćeni lek « _____ »

3. Da li publikacija prikazuje primarnu studiju?

Da (uključiti) Ne (odbaci)

4. Da li publikacija prikazuje neki od sledećih kliničkih ishoda?

Akutni IM (uključiti) Smrt (uključiti) Tromboza (uključiti)

Glavni neželjeni kardiološki događaji (MACE) (uključiti)

Ponovna ravaskularizacija

Revaskularizacija ciljne lezije (TLR)

 PCI (uključiti)

 CABG (uključiti)

Revaskularizacija ciljne arterije (TVR)

 PCI (uključiti)

 CABG (uključiti)

Publikacija koja izveštava o bilo kom drugom ishodu sem prethodno navedenih(odbaci)

5. Lista drugih ishoda koji su mereni

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

Inicijali: _____ Datum: _____

6. Karakteristike bolesnika

	DES	BMS
<i>Osnovne karakteristike</i>		
Broj randomizovanih bolesnika		
Broj lečenih bolesnika		
Prosečna starost (godine) ± sd		
Muškarci n (%)		
Sadašnji pušači n (%)		
Prethodni pušači n (%)		
Dijabetes melitus (DM) n (%)		
Hyperlipidemija n (%)		
Hipertenzija n (%)		
Gojaznost n (%)		
Prethodni IM n (%)		
Prethodna revaskularizacija n (%)		
Prethodna <i>by pass</i> hirurgija(CABG) n (%)		
Prethodna perkutana koronarna intervencija(PCI) n (%)		
Ejekciona frakcija(EF) (%) (x ± sd)		
<i>Sadašnja bolest</i>		
Stabilna Angina n (%)		
Nestabilna angina n (%)		
Silent Ischemia n (%)		
<i>Ciljna arterija</i>		
LM n (%)		
LAD n (%)		
RCA n (%)		
Cx n (%)		
<i>Broj obolelih krvnih sudova</i>		
Jednosudovna bolest n (%)		
Višesudovna bolest n (%)		
2		
3		
4		
<i>Karakteristike lezije</i>		
Dijametar referentnog krvnog suda (mm) (x ± sd)		
Dužina lezije (mm) (x ± sd)		
<i>ACC-AHA klasa</i>		
A n (%)		
B1 n (%)		
B2 n (%)		
C n (%)		
<i>Proceduralne informacije</i>		
Broj stentova/bolesnik(x ± sd)		

Primedbe:

7. Klinički ishodi

	DES	BMS
<i>Period praćenja (9-12 meseci)</i>		
Smrt n (%)		
Kardijalna smrt n (%)		
Nekardijalna smrt n (%)		
Infarkt miokarda n (%)		
Q-infarkt n (%)		
Non-Q-infarkt n (%)		
Revaskularizacija ciljne lezije (TLR) n (%)		
By pass hirurgija (CABG) n (%)		
Perkutana koronarna intervencija (PCI) n (%)		
Revaskularizacija ciljne arterije (TVR) n (%)		
By pass hirurgija (CABG) n (%)		
Perkutana koronarna intervencija (PCI) n (%)		
Glavni neželjeni kardiološki događaj (MACE) n (%)		
Rana tromboza stenta n (%)		
Kasna tromboza stenta n (%)		
Veoma kasna tromboza stenta n (%)		
<i>Period praćenja (2 godine)</i>		
Smrt n (%)		
Kardijalna smrt n (%)		
Nekardijalna smrt n (%)		
Infarkt miokarda n (%)		
Q-infarkt n (%)		
Non-Q-infarkt n (%)		
Revaskularizacija ciljne lezije (TLR) n (%)		
By pass hirurgija (CABG) n (%)		
Perkutana koronarna intervencija (PCI) n (%)		
Revaskularizacija ciljne arterije (TVR) n (%)		
By pass hirurgija (CABG) n (%)		
Perkutana koronarna intervencija (PCI) n (%)		
Glavni neželjeni kardiološki događaj (MACE) n (%)		
Rana tromboza stenta n (%)		
Kasna tromboza stenta n (%)		
Veoma kasna tromboza stenta n (%)		
<i>Period praćenja (3 godine)</i>		
Smrt n (%)		
Kardijalna smrt n (%)		
Nekardijalna smrt n (%)		
Infarkt miokarda n (%)		
Q-infarkt n (%)		
Non-Q-infarkt n (%)		
Revaskularizacija ciljne lezije (TLR) n (%)		
By pass hirurgija (CABG) n (%)		
Perkutana koronarna intervencija (PCI) n (%)		
Revaskularizacija ciljne arterije (TVR) n (%)		
By pass hirurgija (CABG) n (%)		

PRILOG II: Upitnik za pregled literature i ekstrakciju podataka

Perkutana koronarna intervencija (PCI) n (%)		
Glavni neželjeni kardiološki događaj (MACE) n (%)		
Rana tromboza stenta n (%)		
Kasna tromboza stenta n (%)		
Veoma kasna tromboza stenta n (%)		
Period praćenja (4 godine)		
Smrt n (%)		
Kardijalna smrt n (%)		
Nekardijalna smrt n (%)		
Infarkt miokarda n (%)		
Q-infarkt n (%)		
Non-Q-infarkt n (%)		
Revaskularizacija ciljne lezije (TLR) n (%)		
By pass hirurgija (CABG) n (%)		
Perkutana koronarna intervencija (PCI) n (%)		
Revaskularizacija ciljne arterije (TVR) n (%)		
By pass hirurgija (CABG) n (%)		
Perkutana koronarna intervencija (PCI) n (%)		
Glavni neželjeni kardiološki događaj (MACE) n (%)		
Rana tromboza stenta n (%)		
Kasna tromboza stenta n (%)		
Veoma kasna tromboza stenta n (%)		
Period praćenja (5 godina)		
Smrt n (%)		
Kardijalna smrt n (%)		
Nekardijalna smrt n (%)		
Infarkt miokarda n (%)		
Q-infarkt n (%)		
Non-Q-infarkt n (%)		
Revaskularizacija ciljne lezije (TLR) n (%)		
By pass hirurgija (CABG) n (%)		
Perkutana koronarna intervencija (PCI) n (%)		
Revaskularizacija ciljne arterije (TVR) n (%)		
By pass hirurgija (CABG) n (%)		
Perkutana koronarna intervencija (PCI) n (%)		
Glavni neželjeni kardiološki događaj (MACE) n (%)		
Rana tromboza stenta n (%)		
Kasna tromboza stenta n (%)		
Veoma kasna tromboza stenta n (%)		

Primedbe:

PRILOG III: Upitnik za procenu kvaliteta studija

Autori	Naziv studije	Časopis	Godina/Broj

Džadad skor za randomizovane kliničke studije			
Pitanje	Odgovor Da/Ne	Skor	Komentar
Da li je studija opisana kao randomizovana?			
Da li je studija opisana kao dvostruko slepa?			
Da li postoji informacija o gubitku bolesnika iz perioda praćenja?			
Da li treba dodati jedan poen za opisanu randomizaciju i ispravan metod?			
Da li treba dodati jedan poen za opisanu slepu studiju i ispravan metod?			
Da li treba oduzeti jedan poen za nepravilan metod randomizacije?			
Da li treba oduzeti jedan poen za nepravilan metod slepe studije?			
	Ukupno		

Study	Treatment Arm	n	Study Design	Demographics and Comorbidities	%	Target Artery	%	Lesion Characteristics	Mean±sd (mm)
Morice 2002 RAVEL	Sirolimus 140 µg/cm ²	120	19 European, Mexican, Brazilian Centers	Mean age ± SD (yrs)	61.8±10.7				
			Double-blind, randomized trial to 1 of 2 arms randomized using 1:1 computer-generated in blocks of four and distributed to centers in sealed envelopes	Males	70	LAD	49	RVD	2.60±0.54
				Current Smoker	27	RCA	27	Lesion Length	9.56±3.33
				Diabetes mellitus	16	LCx	24		
				Hyperlipidemia	38				
				Hypertension	62				
	Bx Velocity	118	Enrollment from 2000 Aug to 2001 Jan Clinical follow-up: 5 years Angiographic follow-up: 6 months	Mean age ± SD (yrs)	59.7±10.1				
				Males	81	LAD	51	RVD	2.64±0.52
				Current Smoker	33	RCA	27	Lesion Length	9.61±3.18
				Diabetes mellitus	21	LCx	22		
				Hyperlipidemia	43				
				Hypertension	61				
Moses 2003 SIRIUS	Sirolimus 140 µg/cm ²	533	53 United States Centers	Mean age ± SD (yrs)	62.1±11.2				
			Double-blind, randomized trial to 1 of 2 arms randomized using automated telephone randomization system, randomized in blocks by clinical centre and diabetes status	Males	73	LAD	44	RVD	2.79±0.45
				Current Smoker	18	RCA	30	Lesion Length	14.4±5.8
				Diabetes mellitus	25	LCx	25		
				Hyperlipidemia	73				
				Hypertension	68				
	Bx Velocity	525	Enrollment from 2001 Feb to 2001 Aug Clinical follow-up: 5 years Angiographic follow-up: 8 months	Mean age ± SD (yrs)	62.4±11.0				
				Males	70	LAD	43	RVD	2.81±0.49
				Current Smoker	22	RCA	32	Lesion Length	14.4±5.8
				Diabetes mellitus	28	LCx	24		
				Hyperlipidemia	75				
				Hypertension	68				
Schofer 2003 ESIRIUS	Sirolimus 140 µg/cm ²	175	35 European Centers	Mean age ± SD (yrs)	62.0±11.4				
			Double-blind, randomized trial to 1 of 2 arms randomized using 1:1 Sealed Randomization Envelopes	Males	70	LAD	57	RVD	2.60 ± 0.37
				Current Smoker	36	RCA	22	Lesion Length	14.9 ± 5.4
				Diabetes mellitus	19	LCx	21		
				Hyperlipidemia	77				
				Hypertension	63				
	Bx Velocity	177	Enrollment from 2001 Aug to 2002 Feb Clinical follow-up: 5 years Angiographic follow-up: 8 months	Mean age ± SD (yrs)	62.6±10.3				
				Males	71	LAD	56	RVD	2.51 ± 0.37
				Current Smoker	30	RCA	19	Lesion Length	15.1 ± 6.5
				Diabetes mellitus	27	LCx	24		
				Hyperlipidemia	71				
				Hypertension	64				

PRILOG IV: Karakteristike studija uključenih u meta-analizu

Schampaert 2004 CSIRIUS	Sirolimus 140 µg/cm ²	50	8 Canadian Centers Double-blind, randomized trial to 1 of 2 arms randomized using 1:1 Sealed Randomization Envelopes	Mean age ± SD (yrs)	60.3±10.6				
				Males	70	LAD	32	RVD	2.65 ± 0.30
				Current Smoker	36	RCA	46	Lesion Length	14.5 ± 6.3
				Diabetes mellitus	24	LCx	22		
				Hyperlipidemia	84				
				Hypertension	56				
	Bx Velocity	50	Enrollment from 2001 Nov to 2002 Apr Clinical follow-up: 5 years Angiographic follow-up: 8 months	Mean age ± SD (yrs)	60.7±9.1				
				Males	68	LAD	40	RVD	2.62±0.35
				Current Smoker	38	RCA	36	Lesion Length	12.6±5.2
				Diabetes mellitus	24	LCx	24		
				Hyperlipidemia	86				
				Hypertension	48				
Grube 2003 TAXUS I	Paclitaxel 1 µg ² SR	31	3 German Centers Double-blind, randomized trial to 1 of 2 arms randomized using nr	Mean age ± SD (yrs)	66.0±6.8				
				Males	94	LAD	54.8	RVD	2.99±0.46
				Current Smoker	54	RCA	22.6	Lesion Length	10.70±3.27
				Diabetes mellitus	23	LCx	22.6		
				Hyperlipidemia	81				
				Hypertension	65				
	NIRx	30	Enrollment from 2000 Oct to 2001 Mar Clinical follow-up: 5 years Angiographic follow-up: 6 months	Mean age ± SD (yrs)	63.8 ± 7.8				
				Males	83	LAD	26.7	RVD	2.94±0.52
				Current Smoker	47	RCA	36.7	Lesion Length	11.89±4.93
				Diabetes mellitus	13	LCx	36.7		
				Hyperlipidemia	81				
				Hypertension	63				
Colombo 2003 TAXUS II	Paclitaxel 1 µg ² SR	131	38 International (Outside U.S) Centers Double-blind, randomized trial to 1 of 4 arms randomized using randomized into 2 consecutive and independent cohorts	Mean age ± SD (yrs)	61.5 ± 10.5				
				Males	70	LAD	40	RVD	2.8±0.4
				Current Smoker	21	RCA	38	Lesion Length	10.6±3.9
				Diabetes mellitus	11	LCx	22		
				Hyperlipidemia	nr				
				Hypertension	63				
	NIRx	136	Enrollment from 2001 Jun to 2002 Jan Clinical follow-up: 5 years Angiographic follow-up: 6 months	Mean age ± SD (yrs)	60.4 ± 9.3				
				Males	79	LAD	44	RVD	2.8±0.5
				Current Smoker	25	RCA	40	Lesion Length	10.5±4.1
				Diabetes mellitus	16	LCx	16		
				Hyperlipidemia	nr				
				Hypertension	67				

PRILOG IV: Karakteristike studija uključenih u meta-analizu

	Paclitaxel 1 µg ² MR	135		Mean age ± SD (yrs)	59.3±10.1				
				Males	76	LAD	42	RVD	2.7±0.5
				Current Smoker	24	RCA	33	Lesion Length	10.2±4.8
				Diabetes mellitus	17	LCx	25		
				Hyperlipidemia	nr				
				Hypertension	60				
	NIRx	134		Mean age ± SD (yrs)	59.3±10.0				
				Males	77	LAD	52	RVD	2.7±0.5
				Current Smoker	29	RCA	33	Lesion Length	10.7±4.1
				Diabetes mellitus	14	LCx	15		
				Hyperlipidemia	nr				
				Hypertension	56				
Stone 2004 TAXUS IV	Paclitaxel 1 µg ² SR	662	73 United States Centers	Mean age ± SD (yrs)	62.8±11.2				
				Males	71.8				
				Current Smoker	23.4	LAD	40.0	RVD	2.75±0.47
			Double-blind, randomized trial to 1 of 2 arms randomized using random serial numbers by telephone and stratified by diabetes mellitus and vessel size < 3.0mm vs. 3.0 mm or more	Diabetes mellitus	31.1	RCA	31.1	Lesion Length	13.4±6.3
				Hyperlipidemia	65.0	LCx	28.9		
				Hypertension	70.5				
	Express	652		Mean age ± SD (yrs)	62.1±10.9				
				Males	72.4	LAD	41.4	RVD	2.75±0.49
				Current Smoker	20.1	RCA	32.0	Lesion Length	13.4±6.2
			Enrollment from 2002 Mar to 2002 Jul	Diabetes mellitus	33.3	LCx	26.6		
			Clinical follow-up: 5 years	Hyperlipidemia	65.6				
			Angiographic follow-up: 9 months	Hypertension	69.0				
Stone 2005 TAXUS V	Paclitaxel 1 µg ²	577	66 US centers	Mean age ± SD (yrs)	62.9±11.2	LM	0.4		
				Males	70.2	LAD	39.6	RVD	2.68±0.58
				Current Smoker	21.1	RCA	33.6	Lesion Length	17.3±9.0
			Double-blind, randomized trial to 1 of 2 arms randomized using 1:1 by a telephone system	Diabetes mellitus	31.7	LCx	26.4		
				Hyperlipidemia	72.3				
				Hypertension	76.4				
	Express2	579		Mean age ± SD (yrs)	62.8±10.8	LM	0		
				Males	68.7	LAD	37.6	RVD	2.69±0.56
			Enrolment from 2003 Feb to 2004 Mar	Current Smoker	19.9	RCA	34.3	Lesion Length	17.2±9.4
			Clinical follow-up: 5 years	Diabetes mellitus	29.9	LCx	28.2		
			Angiographic follow-up: 9 months	Hyperlipidemia	73.9				
				Hypertension	73.6				

PRILOG IV: Karakteristike studija uključenih u meta-analizu

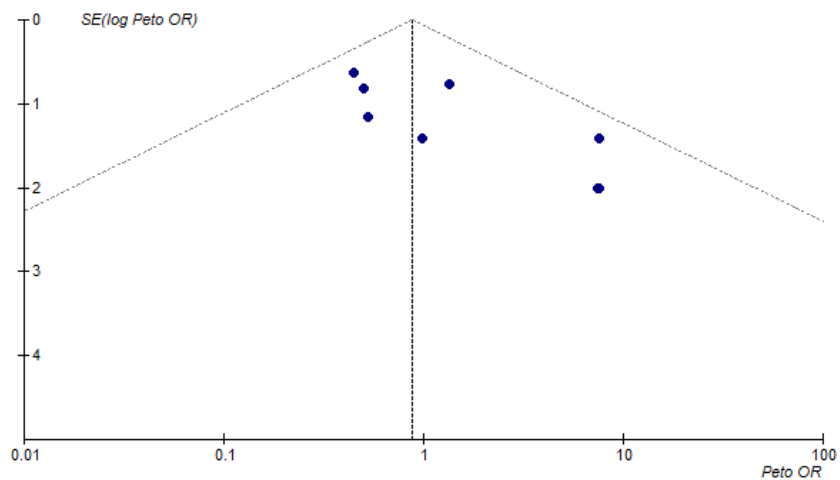
Dawkins 2005 TAXUS VI	Paclitaxel 1 µg ²	219	44 centers in 15 European countries Double-blind, randomized trial to 1 of 2 arms randomized using 1:1 using an interactive voice response system	Mean age ± SD (yrs)	61.8±9.7				
				Males	76.3	LAD	53.4	RVD	2.81±0.49
				Current Smoker	22.5	RCA	28.8	Lesion Length	20.94±7.21
				Diabetes mellitus	17.8	LCx	17.8		
				Hyperlipidemia	70.3				
				Hypertension	57.5				
	Express2	227	Enrolment from 2002 May to 2002 Dec Clinical follow-up: 5 years Angiographic follow-up: 9 months	Mean age ± SD (yrs)	63.4±9.9				
				Males	76.2				
				Current Smoker	23.9	LAD	47.1	RVD	2.77±0.46
				Diabetes mellitus	22.0	RCA	34.4	Lesion Length	20.32±7.89
				Hyperlipidemia	73.4	LCx	18.5		
				Hypertension	58.1				
Fajadet 2006 ENDEAVOR II	Endeavor 10 µg ²	597	72 Centers in Europe, Asia Pacific, Israel, New Zealand and Australia Double-blind, randomized trial to 1 of 2 arms randomized using 1:1 by an interactive telephone system	Mean age ± SD (yrs)	61.6±10.5			RVD	
				Males	77	LAD	43	Lesion Length	2.74±0.48
				Current Smoker	35	RCA	34		14.05±5.57
				Diabetes mellitus	18	LCx	22		
				Hyperlipidemia	81				
				Hypertension	nr				
	Driver	596	Enrolment from 2003 July to 2004 Jan Clinical follow-up: 5 years Angiographic follow-up: 8 months	Mean age ± SD (yrs)	61.9±10.5				
				Males	75	LAD	48	RVD	2.76±0.49
				Current Smoker	35	RCA	31	Lesion Length	14.38±5.73
				Diabetes mellitus	22	LCx	21		
				Hyperlipidemia	77				
				Hypertension	nr				

Varijabla	SES	BMS	p	PES	BMS	p	ZES	BMS	p
Post procedure	n=874	n=869		n=1739	n=1748		n=597	n=596	
RVD (mm)	2.76 ± 0.42	2.76 ± 0.46	0.98	2.80 ± 0.50	2.80 ± 0.50	1.0	2.78 ± 0.47	2.80 ± 0.50	>0.05
MLD (mm)									
In-stent	2.58 ± 0.40	2.57 ± 0.41	0.48	2.61 ± 0.46	2.60 ± 0.45	0.57	2.59 ± 0.43	2.61 ± 0.44	>0.05
In-segment	2.28 ± 0.45	2.27 ± 0.46	0.86	2.18 ± 0.51	2.19 ± 0.51	0.91	2.21 ± 0.49	2.24 ± 0.49	>0.05
Diameter stenosis									
In-stent (%)	6.8 ± 8.3	7.2 ± 8.6	0.40	6.2 ± 10.3	6.4 ± 10.7	0.53	6.06 ± 10.44	6.22 ± 10.04	>0.05
In-segment (%)	17.7 ± 9.8	17.8 ± 9.4	0.84	21.4 ± 10.3	21.3 ± 10.5	0.84	20.55 ± 10.77	20.21 ± 9.55	>0.05
Acute gain (mm)									
In-stent	1.64 ± 0.43	1.64 ± 0.43	0.93	1.70 ± 0.45	1.69 ± 0.44	0.27	1.76 ± 0.44	1.77 ± 0.44	>0.05
In-segment	1.33 ± 0.47	1.34 ± 0.47	0.74	1.28 ± 0.48	1.28 ± 0.49	0.76	1.38 ± 0.47	1.40 ± 0.47	>0.05
Follow-up*	n=658	n=670		n=1352	n=1342		n=265	n=266	
RVD (mm)	2.73 ± 0.43	2.67 ± 0.44	0.01	2.75 ± 0.49	2.70 ± 0.50	0.005	2.75 ± 0.43	2.78 ± 0.48	0.404
MLD (mm)									
In-stent	2.42 ± 0.54	1.57 ± 0.74	<0.001	2.19 ± 0.66	1.69 ± 0.70	<0.001	1.99 ± 0.56	1.62 ± 0.70	<0.001
In-segment	2.09 ± 0.55	1.50 ± 0.67	<0.001	1.95 ± 0.63	1.61 ± 0.65	<0.001	1.86 ± 0.55	1.56 ± 0.67	<0.001
Diameter stenosis									
In-stent (%)	12.0 ± 15.0	41.6 ± 24.4	<0.001	20.3 ± 20.1	37.9 ± 22.2	<0.001	27.9 ± 17.3	42.3 ± 21.7	<0.001
In-segment (%)	23.9 ± 14.7	44.2 ± 22.2	<0.001	29.6 ± 18.2	41.0 ± 20.3	<0.001	32.6 ± 16.3	44.4 ± 20.4	<0.001
Late loss (mm)									
In-stent	0.14 ± 0.42	0.99 ± 0.66	<0.001	0.41 ± 0.54	0.90 ± 0.59	<0.001	0.61 ± 0.46	1.03 ± 0.58	<0.001
In-segment	0.17 ± 0.44	0.75 ± 0.64	<0.001	0.31 ± 0.50	0.67 ± 0.58	<0.001	0.36 ± 0.46	0.72 ± 0.61	<0.001
Binary restenosis									
In-stent	17 (2.6%)	245 (36.6%)	<0.001	137 (10.1%)	394 (29.4%)	<0.001	9.4%	33.5%	<0.001
In-segment	42 (6.4%)	253 (37.8%)	<0.001	189 (14.0%)	425 (31.7%)	<0.001	13.2%	35.0%	<0.001

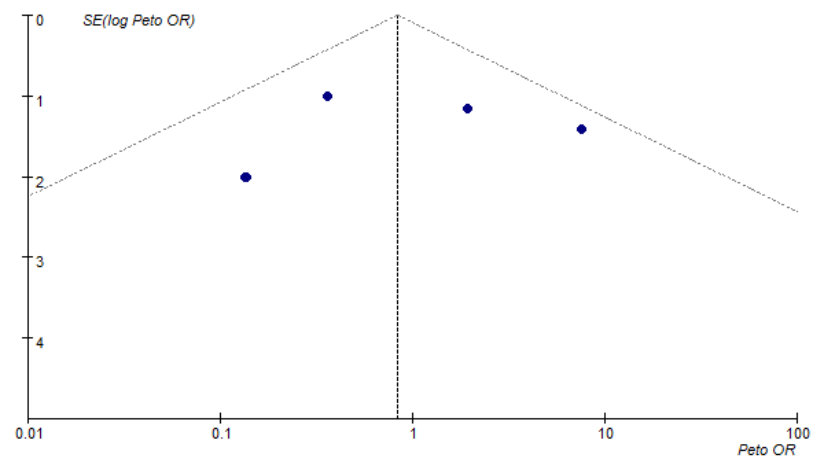
* 6 meseci RAVEL, TAXUS-I i TAXUS-II; 8 meseci za SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS i ENDEAVOR II; 9 meseci za TAXUS-IV, TAXUS-V i TAXUS-VI

PRILOG V: Proceduralni i follow – up angiografski rezultati

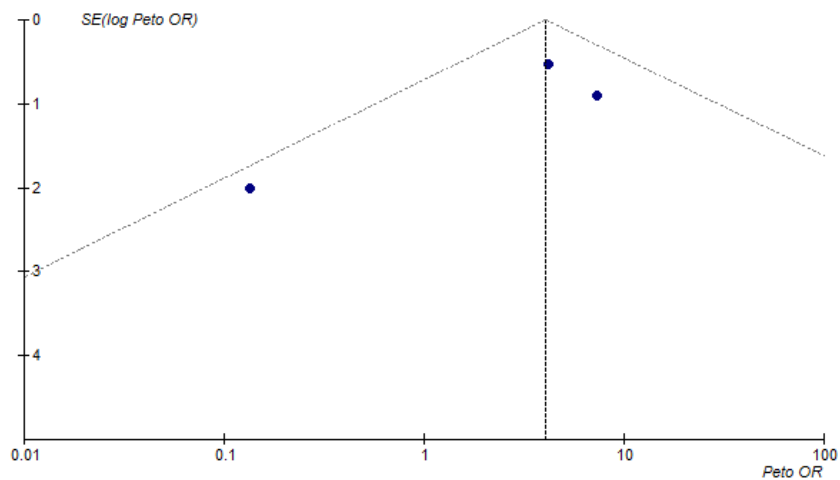
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 01 Tromboza, <30 dana, definicija po protokolu



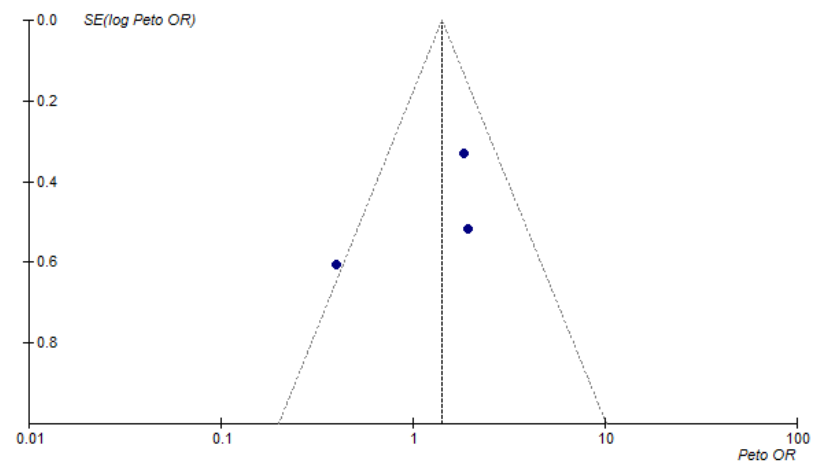
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 02 Tromboza, 30-365 dana, definicija po protokolu



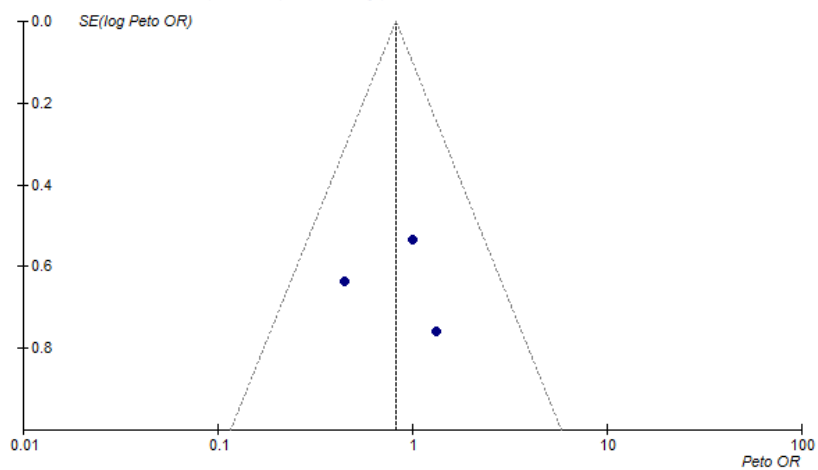
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 03 Tromboza, 1-5 godina, definicija po protokolu



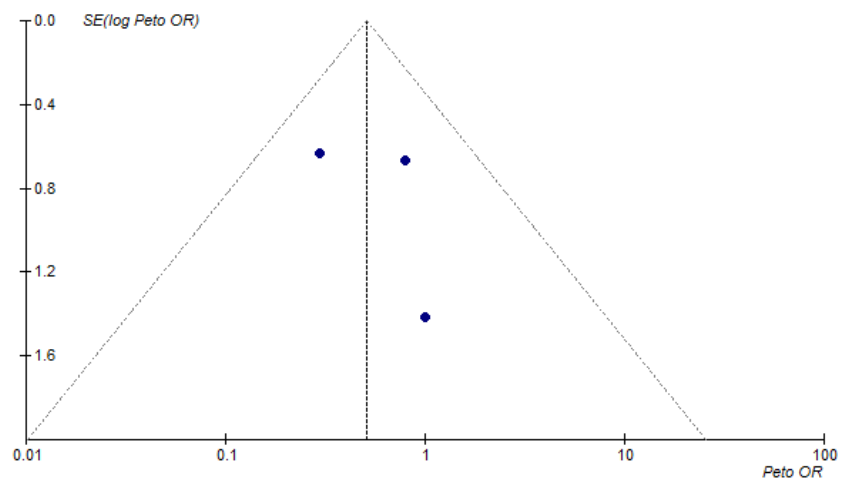
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 04 Tromboza, 0-5 godina, definicija po protokolu



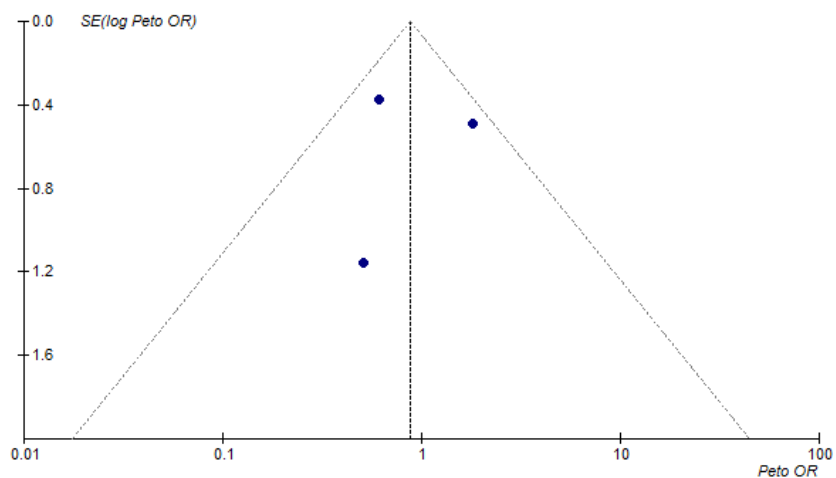
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 09 Tromboza, <30 dana, ARC definicija, definitivna+verovatna



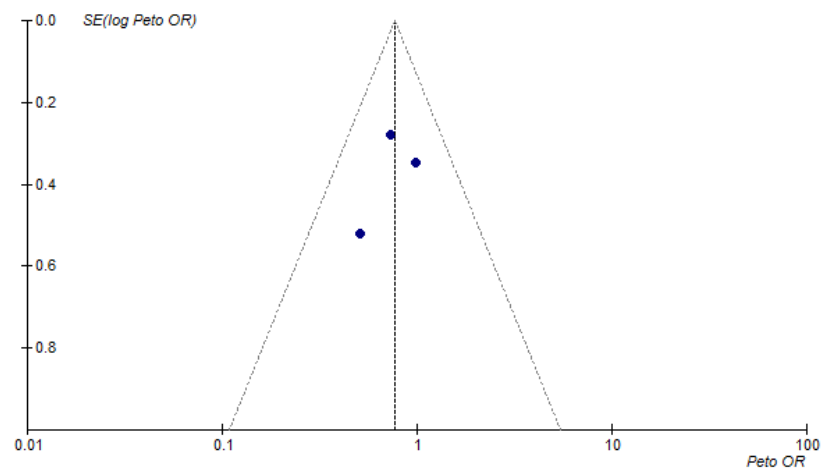
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 10 Tromboza, 30-365 dana, ARC definicija, definitivna+verovatna



Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 11 Tromboza, 1-5 godina, ARC definicija, definitivna+verovatna

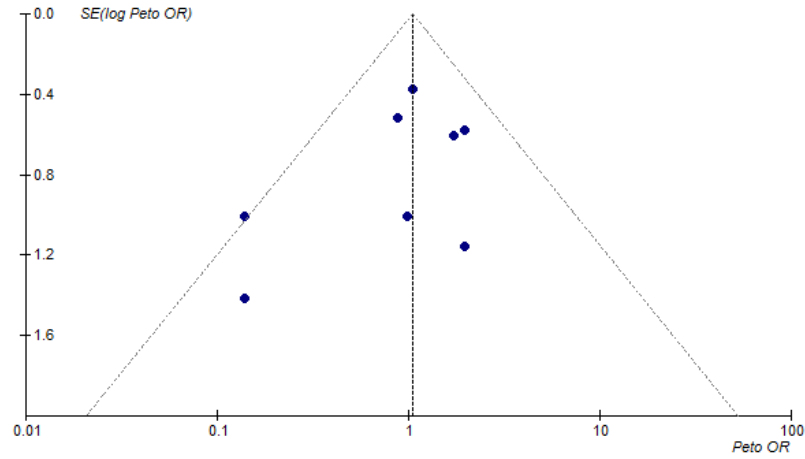


Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 12 Tromboza, 0-5 godina, ARC definicija, definitivna+verovatna

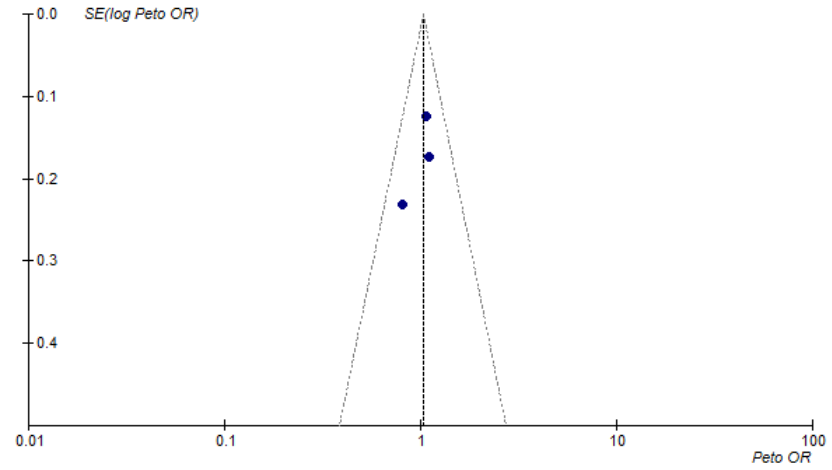


PRILOG VI: Ispitivanje publikacione pristrasnosti (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

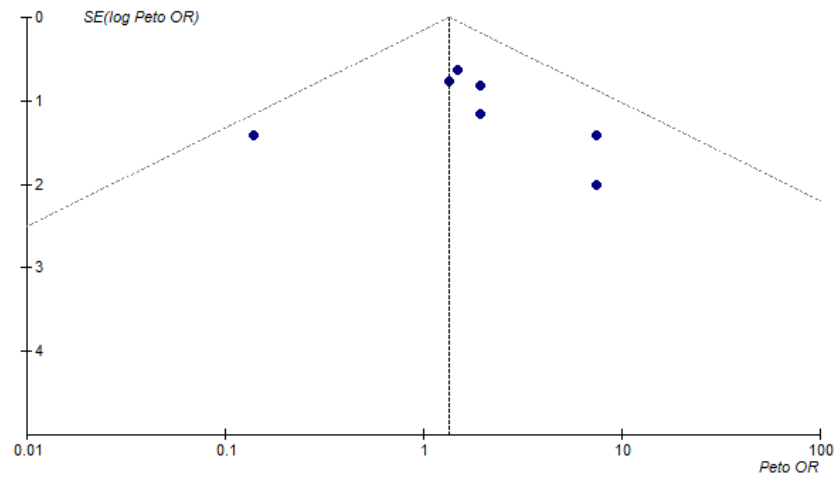
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 13 Mortalitet, opšti, 1 god



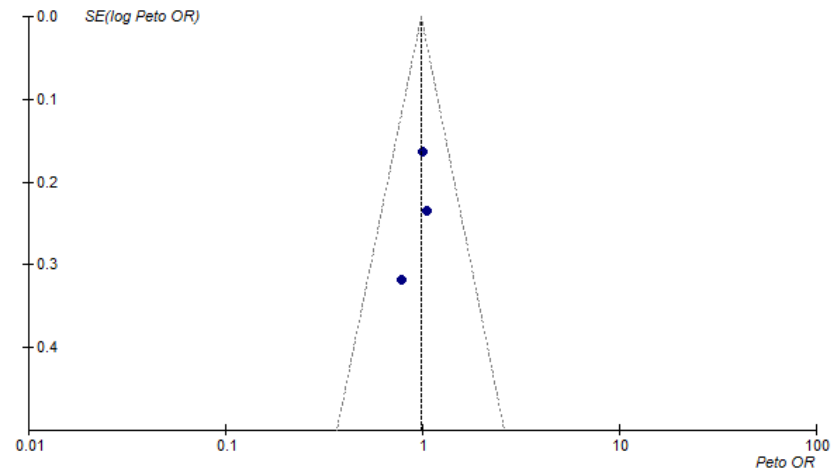
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 14 Mortalitet, opšti, 5 god



Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 17 Mortalitet, ne-srcani, 1 god

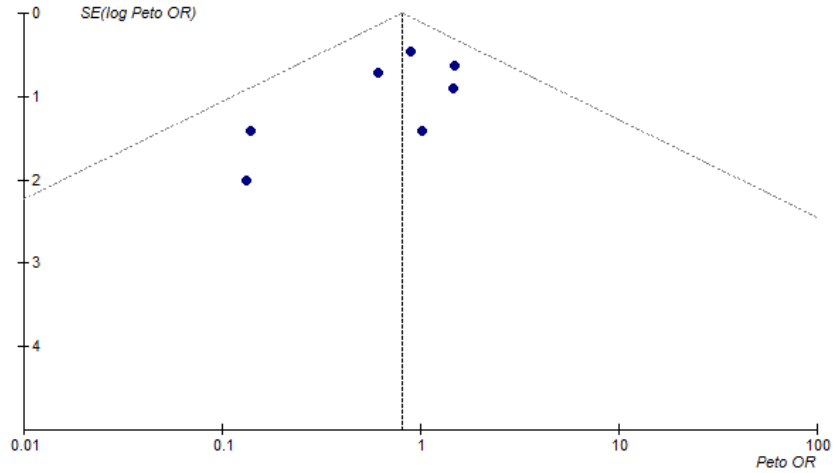


Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 18 Mortalitet, ne-srcani, 5 god

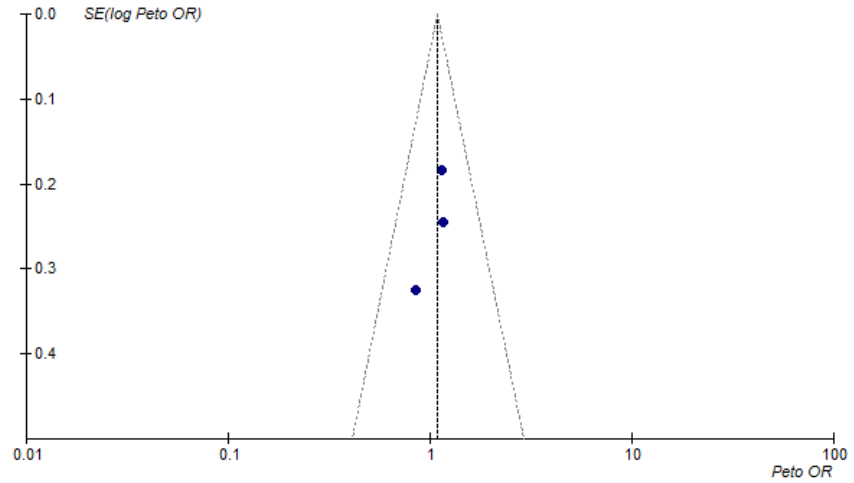


PRILOG VI: Ispitivanje publikacione pristrasnosti (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

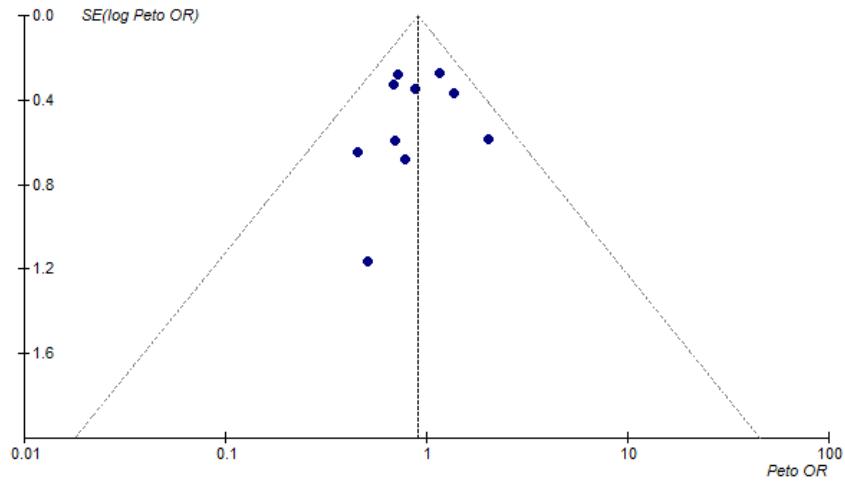
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 15 Mortalitet, srcani, 1 god



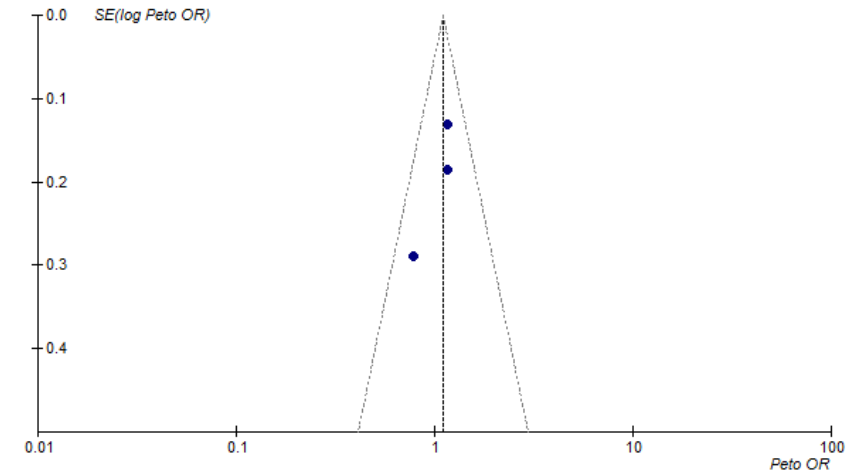
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 16 Mortalitet, srcani, 5 god



Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 19 IM, 1 god

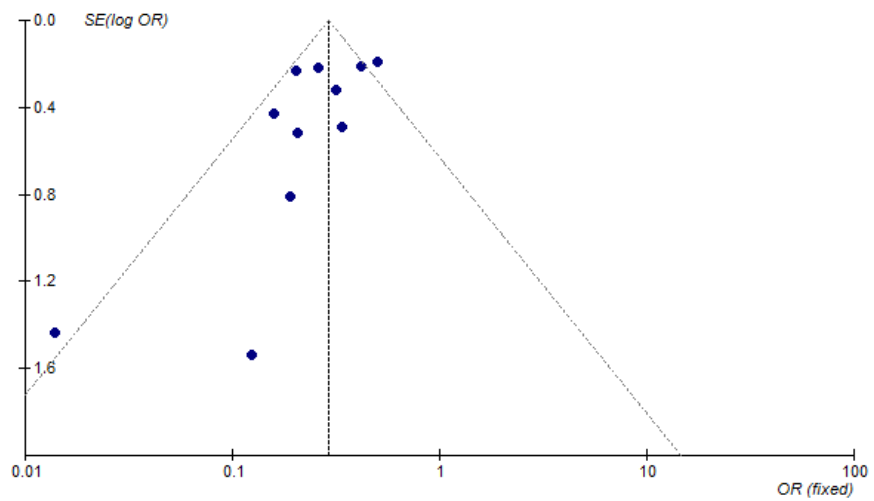


Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 20 IM, 5 god

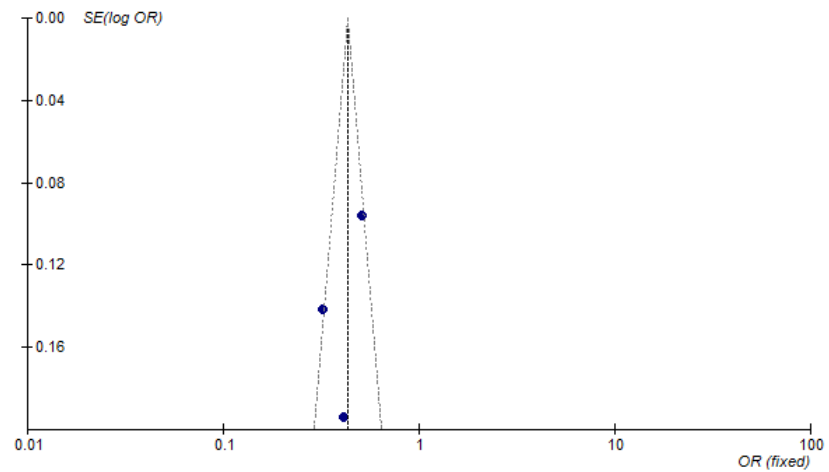


PRILOG VI: Ispitivanje publikacione pristrasnosti (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

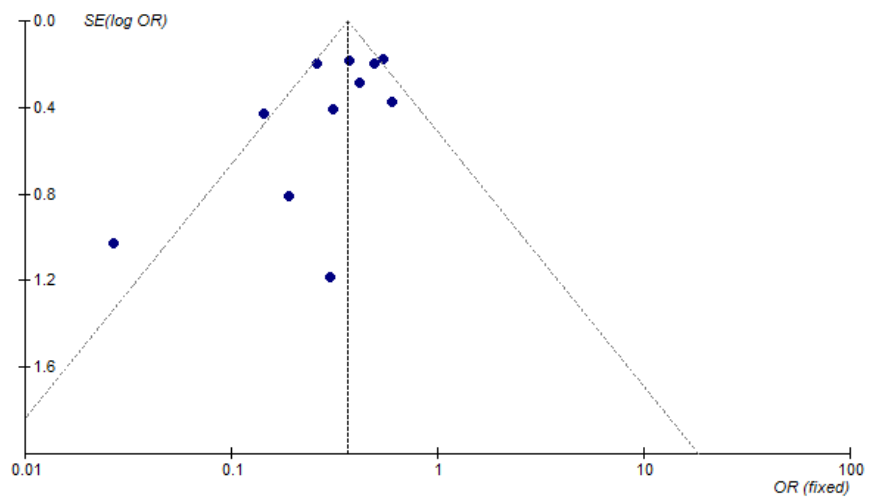
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 21 TLR, 1god



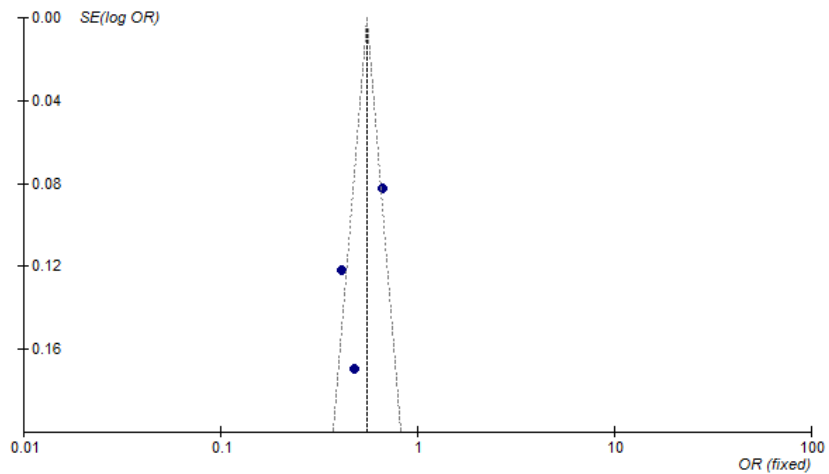
Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 25 TLR, 5 god



Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 26 TVR, 1 god

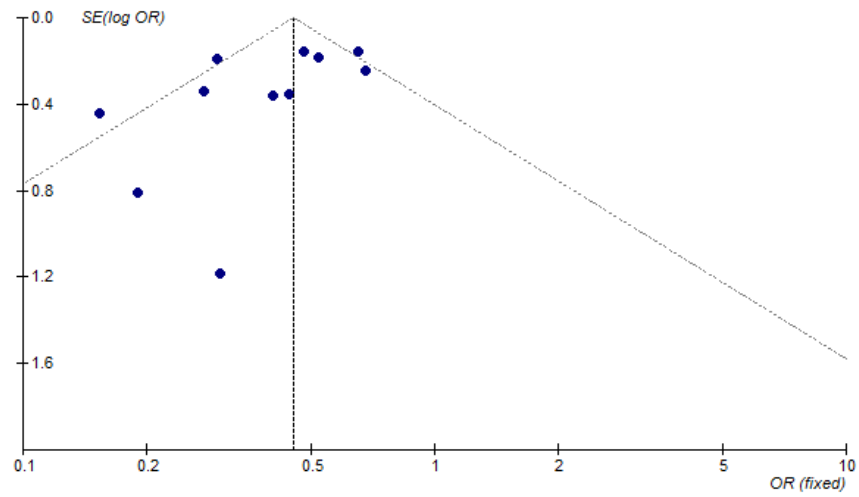


Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 30 TVR, 5 god

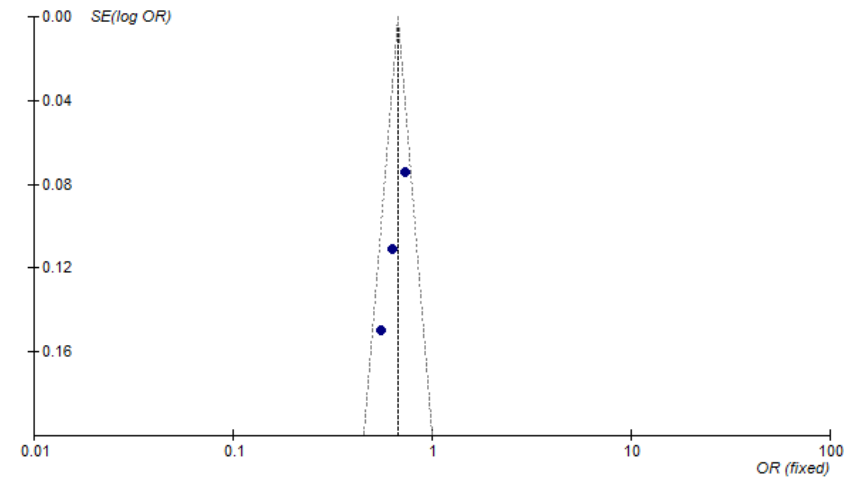


PRILOG VI: Ispitivanje publikacione pristrasnosti (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 31 MACE, 1 god



Review: DES vs BMS, dugorocno pracenje
Comparison: 01 DES vs BMS
Outcome: 32 MACE, 5 god

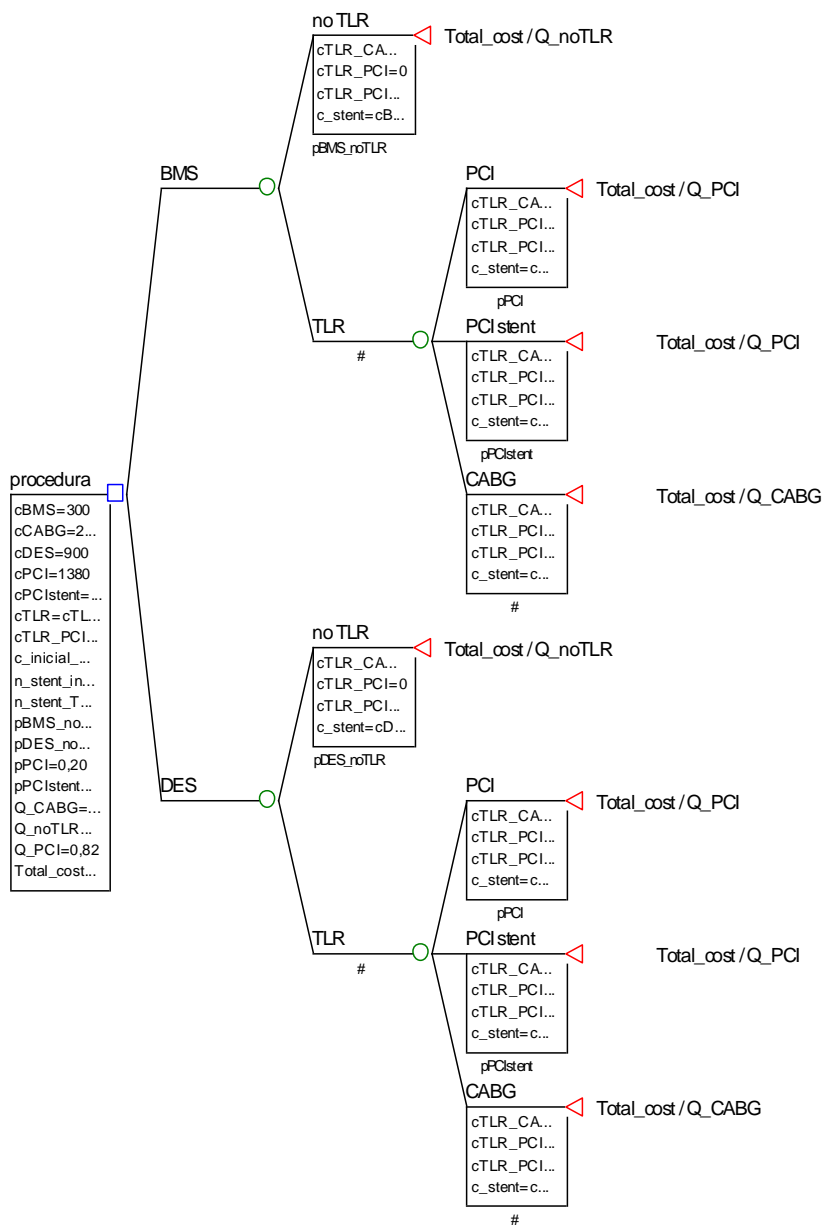


PRILOG VI: Ispitivanje publikacione pristrasnosti (BMS Klasični metalni stentovi; DES Stentovi obloženi lekovima)

Studija	Hitna CABG	Opšti mortalitet	Srčani mortalitet	IM	Q IM	TLR	TVR
Sirolimus							
RAVEL	x	x		x		x	
SIRIUS	x	x		x		x	
E-SIRIUS	x	x		x		x	
C-SIRIUS	x	x		x		x	
Paclitaxel							
TAXUS I		x			x		x
TAXUS II			x	x			x
TAXUS IV			x	x			x
TAXUS V			x	x			x
TAXUS VI		x		x			x
Zotarolimus							
ENDEAVOR II	x	x		x		x	

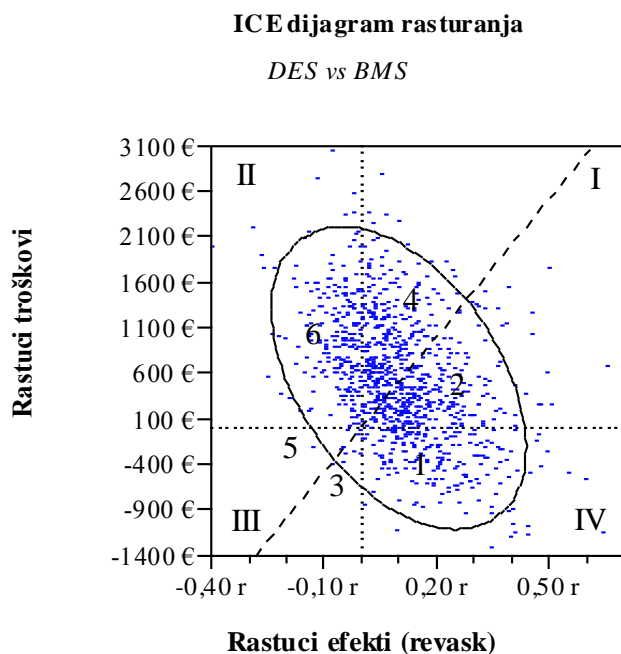
PRILOG VII: Glavni neželjeni srčani događaji uključeni u definiciju MACE u studijama uključenim u meta – analizu

PRILOG VIII: Detalji strukture analitičkog modela odlučivanja za bolesnike sa implantiranim stentom



PRILOG IX: Monte Carlo simulacija u probabilističkoj analizi senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i efekata DES vs BMS

- a) ICE dijagram rasturanja u ekonomskom modelu troškova i efekata DES vs BMS. Rastući troškovi i efekti DES. Rezultati bazirani na 1.000 Monte Carlo simulacija.



Komponenta †	Kvadrant	Rastući efekti	Rastući troškovi	ICER	# tačaka	Procenat
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	198	19,8%
C2	I	IE>0	IC>0	<5.000	271	27,1%
C3	III	IE<0	IC<0	>5.000	6	0,6%
C4	I	IE>0	IC>0	>5.000	295	29,5%
C5	III	IE<0	IC<0	<5.000	5	0,5%
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	225	22,5%

†Kost-efektivne tačke za "DES vs BMS" leže ispod WTP linije, u komponentama 1-3:

C1: **DES** je *dominantna* strategija ('Superior')

C2: DES više košta i efektivniji je, ICER je manji od WTP, **DES** je *optimalna* strategija

C2: BMS više košta i efektivniji je, ali je ICER je veći od WTP, **DES** je *optimalna* strategija

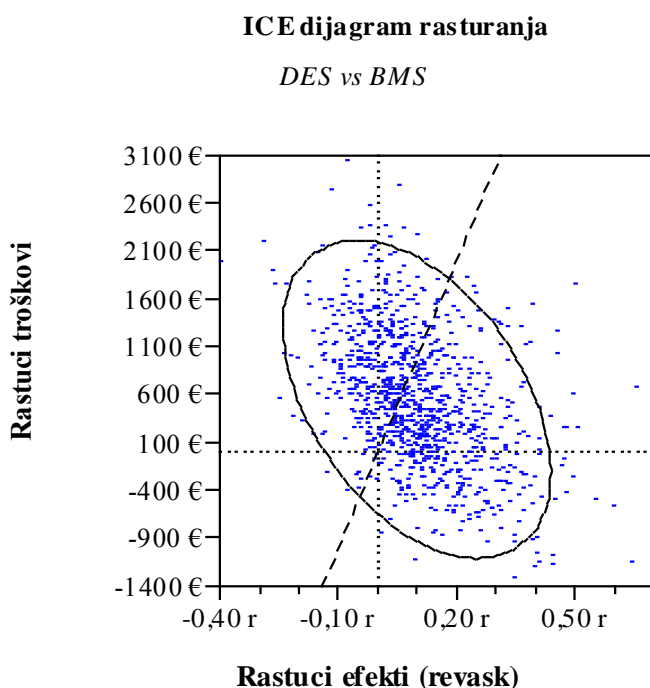
C4: DES više košta i efektivniji je, ali je ICER je veći od WTP, **BMS** je *optimalna* strategija

C5: BMS više košta i efektivniji je, ICER je manji od WTP, **BMS** je *optimalna* strategija

C6: **DES** je *dominiran* od BMS ('Inferior')

PRILOG IX: Monte Carlo simulacija u probabilističkoj analizi senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i efekata DES vs BMS

- b) ICE dijagram rasturanja u ekonomskom modelu troškova i efekata DES vs BMS. Rastući troškovi i efekti DES. Rezultati bazirani na 1.000 Monte Carlo simulacija.



Komponenta †	Kvadrant	Rastući efekti	Rastući troškovi	ICER	# tačaka	Procenat
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	198	19,8%
C2	I	IE>0	IC>0	<10.000	377	37,7%
C3	III	IE<0	IC<0	>10.000	3	0,3%
C4	I	IE>0	IC>0	>10.000	189	18,9%
C5	III	IE<0	IC<0	<10.000	8	0,8%
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	225	22,5%

†Kost-efektivne tačke za "DES vs BMS" leže ispod WTP linije, u komponentama 1-3:

C1: **DES** je *dominantna* strategija ('Superior')

C2: DES više košta i efektivniji je, ICER je manji od WTP, **DES** je *optimalna* strategija

C2: BMS više košta i efektivniji je, ali je ICER je veći od WTP, **DES** je *optimalna* strategija

C4: DES više košta i efektivniji je, ali je ICER je veći od WTP, **BMS** je *optimalna* strategija

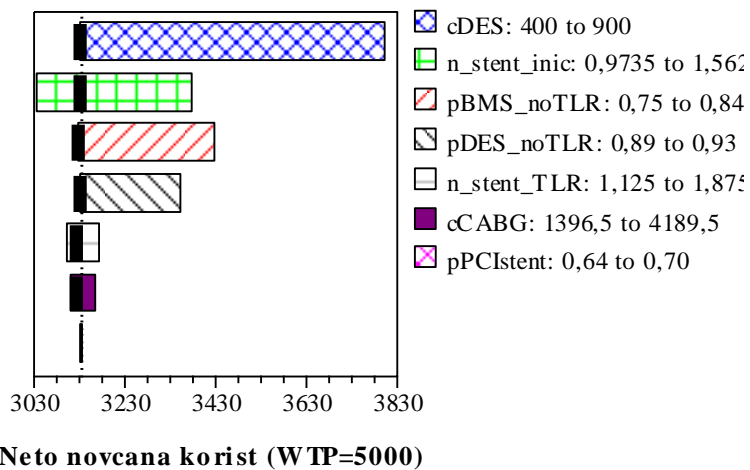
C5: BMS više košta i efektivniji je, ICER je manji od WTP, **BMS** je *optimalna* strategija

C6: **DES** je *dominiran* od BMS ('Inferior')

PRILOG X: Detalji Tornado dijagrama jednosmerne analize senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i efekata DES vs BMS

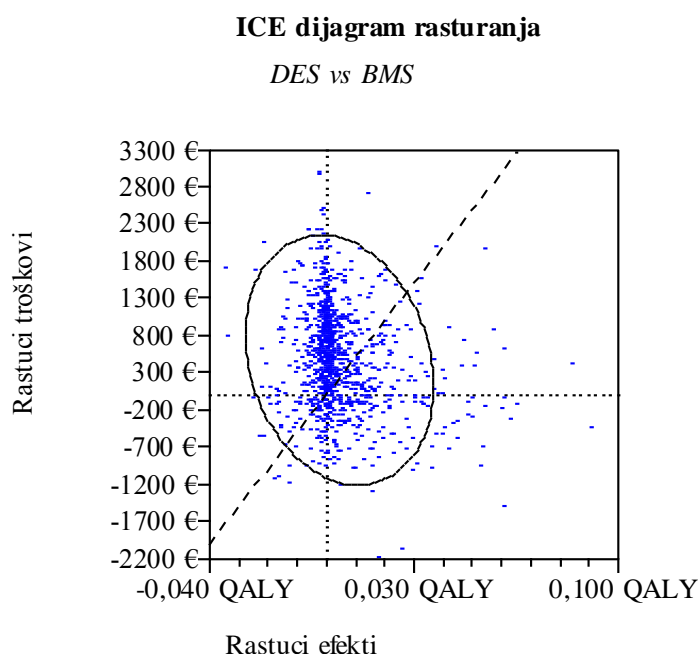
Tornado dijagram

DES vs BMS



PRILOG XI: Monte Carlo simulacija u probabilističkoj analizi senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i socijalne koristi DES vs BMS

- a) ICE dijagram rasturanja u ekonomskom modelu troškova i socijalne koristi DES vs BMS. Rastući troškovi i efekti DES. Rezultati bazirani na 1.000 Monte Carlo simulacija.



Komponenta †	Kvadrant	Rastući efekti	Rastući troškovi	ICER	# tačkaka	Procenat
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	166	16,6%
C2	I	IE>0	IC>0	<50.000	132	13,2%
C3	III	IE<0	IC<0	>50.000	51	5,1%
C4	I	IE>0	IC>0	>50.000	295	29,5%
C5	III	IE<0	IC<0	<50.000	37	3,7%
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	319	31,9%

†Kost-efektivne tačke za "DES vs BMS" leže ispod WTP linije, u komponentatama 1-3:

C1: **DES** je *dominantna* strategija ('Superior')

C2: DES više košta i efektivniji je, ICER je manji od WTP, **DES** je *optimalna* strategija

C2: BMS više košta i efektivniji je, ali je ICER je veći od WTP, **DES** je *optimalna* strategija

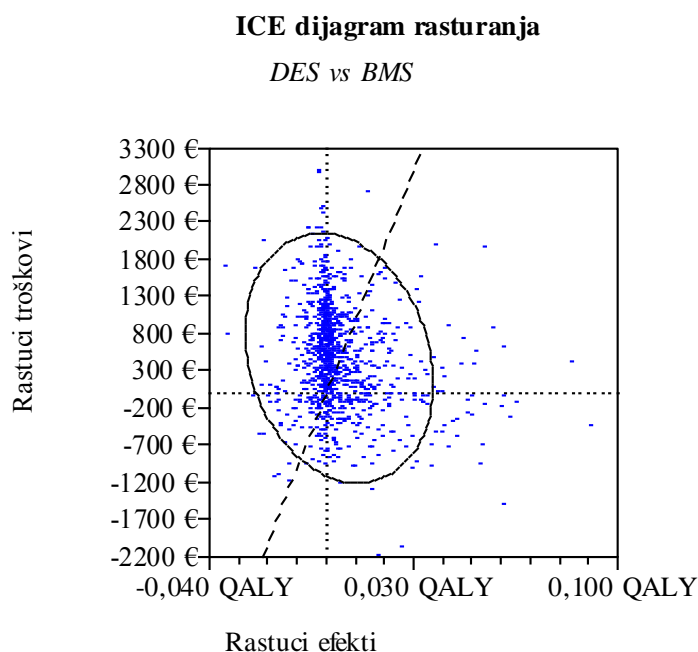
C4: DES više košta i efektivniji je, ali je ICER je veći od WTP, **BMS** je *optimalna* strategija

C5: BMS više košta i efektivniji je, ICER je manji od WTP, **BMS** je *optimalna* strategija

C6: **DES** je *dominiran* od BMS ('Inferior')

PRILOG XI: Monte Carlo simulacija u probabilističkoj analizi senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i socijalne koristi DES vs BMS

- b) ICE dijagram rasturanja u ekonomskom modelu troškova i socijalne koristi DES vs BMS. Rastući troškovi i efekti DES. Rezultati bazirani na 1.000 Monte Carlo simulacija.



Komponenta †	Kvadrant	Rastući efekti	Rastući troškovi	ICER	# tačaka	Procenat
C1	IV	IE>0	IC<0	Superior	166	16,6%
C2	I	IE>0	IC>0	<100.000	389	18,9%
C3	III	IE<0	IC<0	>100.000	34	3,4%
C4	I	IE>0	IC>0	>100.000	238	23,8%
C5	III	IE<0	IC<0	<100.000	54	5,4%
C6	II	IE<0	IC>0	Inferior	319	31,9%

†Kost-efektivne tačke za "DES vs BMS" leže ispod WTP linije, u komponentatama 1-3:

C1: **DES** je *dominantna* strategija ('Superior')

C2: DES više košta i efektivniji je, ICER je manji od WTP, **DES** je *optimalna* strategija

C2: BMS više košta i efektivniji je, ali je ICER je veći od WTP, **DES** je *optimalna* strategija

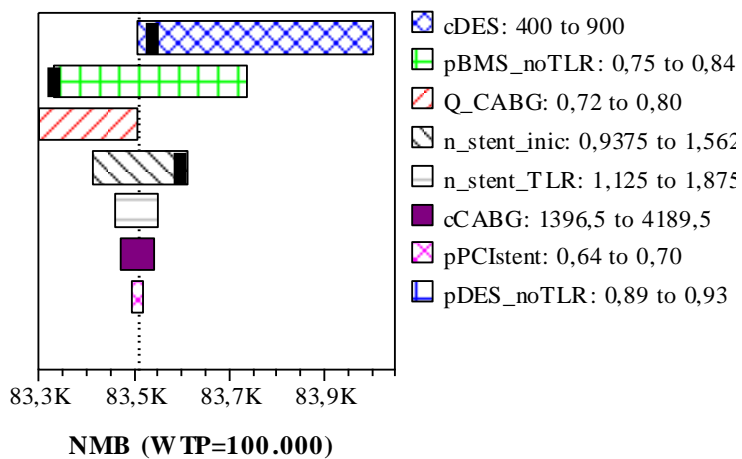
C4: DES više košta i efektivniji je, ali je ICER je veći od WTP, **BMS** je *optimalna* strategija

C5: BMS više košta i efektivniji je, ICER je manji od WTP, **BMS** je *optimalna* strategija

C6: **DES** je *dominiran* od BMS ('Inferior')

PRILOG XII: Detalji Tornado dijagrama jednosmerne analize senzitivnosti petogodišnjeg ekonomskog modela troškova i socijalne koristi DES vs BMS

**Tornado dijagram
DES vs BMS**



PRILOG XIII: Poređenje ukupnog broja PCI procedura izvedenih u Srbiji u periodu 2005-2010. godine po institucijama

	Klinika za kardiologiju KC Srbije*					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Ukupan # dijagn. procedura	2536	3310	3247	3546	3215	2868
Odnos**	NA	1,31	0,98	1,09	0,91	0,89
Ukupan # PCI	710	1662	2186	2101	2585	2795
Odnos**	NA	2,34	1,32	0,96	1,23	1,08
Ukupan # svih procedura	3371	4972	5433	5647	5800	5663
Odnos**	NA	1,47	1,09	1,04	1,03	0,98
STEMI	42	503	632	799	1000	1340
Odnos**	NA	12,0	1,26	1,26	1,25	1,34
Ukupan # BMS	824	1719	2570	2424	2326	2673
Odnos**	NA	2,09	1,50	0,94	0,96	1,15
Ukupan # DES	180	665	712	873	1030	1202
Odnos**	NA	3,69	1,07	1,23	1,18	1,17
Ukupan # svih stentova	1004	2384	3282	3297	3356	3875
Odnos**	NA	2,37	1,38	1,00	1,02	1,15
	Institut za KVB Dedinje *					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Ukupan # dijagn. procedura	4100	4111	4042	4455	4310	4350
Odnos**	NA	1,00	0,98	1,10	0,97	1,00
Ukupan # PCI	978	1491	1449	1680	1595	1600
Odnos**	NA	1,52	0,97	1,16	0,95	1,00
Ukupan # svih procedura	4973	5602	5491	6135	5905	5950
Odnos**	NA	1,13	0,98	1,12	0,96	1,01
STEMI	25	21	21	16	12	13
Odnos**	NA	0,84	1,00	0,76	0,75	1,08
Ukupan # BMS	879	1460	1314	1142	1169	1080
Odnos**	NA	1,66	0,90	0,87	1,02	0,92
Ukupan # DES	278	595	705	1145	1270	970
Odnos**	NA	2,14	1,18	1,62	1,12	0,76
Ukupan # svih stentova	1157	2055	2019	2287	2439	2050
Odnos**	NA	1,78	0,98	1,13	1,07	0,84

PRILOG XIII: Poređenje ukupnog broja PCI procedura izvedenih u Srbiji u periodu 2005-2010. godine po institucijama

	Institut za KVB Sremska Kamenica*					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Ukupan # dijagn. procedura	1617	2830	3440	3710	3892	4076
Odnos**	NA	1,75	1,22	1,08	1,05	1,05
Ukupan # PCI	776	930	1265	1512	1834	1868
Odnos**	NA	1,20	1,36	1,20	1,21	1,02
Ukupan # svih procedura	2395	3760	4705	5222	5726	5944
Odnos**	NA	1,57	1,25	1,11	1,10	1,04
STEMI	43	51	373	580	705	773
Odnos**	NA	1,19	7,31	1,55	1,22	1,10
Ukupan # BMS	1144	1083	1183	1269	1556	1662
Odnos**	NA	0,95	1,09	1,07	1,23	1,07
Ukupan # DES	92	445	832	943	1162	1019
Odnos**	NA	4,84	1,87	1,13	1,23	0,88
Ukupan # svih stentova	1236	1528	2015	2212	2718	2681
Odnos**	NA	1,24	1,32	1,10	1,23	0,99
	KC Niš *					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Ukupan # dijagn. procedura	626	1144	1603	1895	2271	2370
Odnos**	NA	1,83	1,40	1,18	1,20	1,04
Ukupan # PCI	121	340	548	674	974	1135
Odnos**	NA	2,81	1,61	1,23	1,45	1,17
Ukupan # svih procedura	747	1484	2151	2569	3245	3505
Odnos**	NA	1,99	1,50	1,19	1,26	1,08
STEMI	21	35	88	115	292	375
Odnos**	NA	1,67	2,51	1,31	2,54	1,28
Ukupan # BMS	108	275	532	567	796	1022
Odnos**	NA	2,55	1,93	1,07	1,40	1,28
Ukupan # DES	36	145	169	273	316	252
Odnos**	NA	4,03	1,17	1,62	1,16	0,80
Ukupan # svih stentova	144	420	701	840	1112	1274
Odnos**	NA	2,92	1,67	1,20	1,32	1,15

PRILOG XIII: Poređenje ukupnog broja PCI procedura izvedenih u Srbiji u periodu 2005-2010. godine po institucijama

	KC Kragujevac					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Ukupan # dijagn. procedura	250	521	798	900	1273	1272
Odnos**	NA	2,08	1,53	1,13	1,41	1,00
Ukupan # PCI	50	160	308	368	527	586
Odnos**	NA	3,20	1,93	1,19	1,43	1,11
Ukupan # svih procedura	300	681	1106	1268	1800	1858
Odnos**	NA	2,27	1,62	1,15	1,42	1,03
STEMI	NA	NA	7	28	75	118
Odnos**	NA	NA	NA	4,0	2,68	1,57
Ukupan # BMS	68	161	311	319	581	712
Odnos**	NA	2,37	1,93	1,03	1,82	1,23
Ukupan # DES	2	88	98	169	191	144
Odnos**	NA	44,0	1,11	1,72	1,13	0,75
Ukupan # svih stentova	70	249	409	488	772	856
Odnos**	NA	3,56	1,64	1,19	1,58	1,11
	VMA*					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Ukupan # dijagn. procedura	1330	1503	1257	1423	1438	1532
Odnos**	NA	1,13	0,84	1,13	1,01	1,07
Ukupan # PCI	293	367	354	425	420	362
Odnos**	NA	1,25	0,96	1,20	0,99	0,86
Ukupan # svih procedura	1623	1870	1611	1848	1858	1894
Odnos**	NA	1,15	0,86	1,15	1,01	1,02
STEMI	16	10	28	22	151	114
Odnos**	NA	0,63	2,80	0,79	6,86	0,75
Ukupan # BMS	340	472	523	547	493	488
Odnos**	NA	1,39	1,12	1,05	0,90	0,99
Ukupan # DES	40	67	61	97	89	43
Odnos**	NA	1,68	0,91	1,59	0,92	0,48
Ukupan # svih stentova	380	539	584	644	582	531
Odnos**	NA	1,42	1,08	1,10	0,90	0,91

PRILOG XIII: Poređenje ukupnog broja PCI procedura izvedenih u Srbiji u periodu 2005-2010. godine po institucijama

	KBC Bežanijska kosa					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Ukupan # dijagn. procedura	NA	836	486	1127	1286	1191
Odnos**	NA	NA	0,58	2,32	1,14	0,93
Ukupan # PCI	NA	0	49	306	342	448
Odnos**	NA	NA	NA	6,24	1,12	1,31
Ukupan # svih procedura	NA	836	534	1433	1628	1639
Odnos**	NA	NA	0,64	2,68	1,14	1,01
STEMI	NA	NA	0	76	81	137
Odnos**	NA	NA	NA	NA	1,07	1,69
Ukupan # BMS	NA	NA	53	265	378	507
Odnos**	NA	NA	NA	5,0	1,43	1,34
Ukupan # DES	NA	NA	8	101	169	148
Odnos**	NA	NA	NA	12,6	1,67	0,88
Ukupan # svih stentova	NA	NA	61	366	547	655
Odnos**	NA	NA	NA	6,0	1,49	1,20
	KBC Zemun					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Ukupan # dijagn. procedura	NA	NA	871	1420	1931	2483
Odnos**	NA	NA	NA	1,63	1,40	1,29
Ukupan # PCI	NA	NA	236	472	600	966
Odnos**	NA	NA	NA	2,0	1,27	1,61
Ukupan # svih procedura	NA	NA	1107	1892	2531	3449
Odnos**	NA	NA	NA	1,71	1,34	1,36
STEMI	NA	NA	12	27	111	284
Odnos**	NA	NA	NA	2,25	4,11	2,56
Ukupan # BMS	NA	NA	282	540	605	990
Odnos**	NA	NA	NA	1,91	1,12	1,64
Ukupan # DES	NA	NA	51	171	232	325
Odnos**	NA	NA	NA	3,35	1,36	1,40
Ukupan # svih stentova	NA	NA	333	711	837	1315
Odnos**	NA	NA	NA	2,14	1,18	1,57

PRILOG XIII: Poređenje ukupnog broja PCI procedura izvedenih u Srbiji u periodu 2005-2010. godine po institucijama

	KBC Zvezdara					
	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Ukupan # dijagn. procedura	NA	NA	NA	610	778	937
Odnos**	NA	NA	NA	NA	1,28	1,20
Ukupan # PCI	NA	NA	NA	124	348	250
Odnos**	NA	NA	NA	NA	2,8	0,72
Ukupan # svih procedura	NA	NA	NA	734	1126	1187
Odnos**	NA	NA	NA	NA	1,53	1,05
STEMI	NA	NA	NA	18	33	37
Odnos**	NA	NA	NA	NA	1,83	1,12
Ukupan # BMS	NA	NA	NA	133	340	266
Odnos**	NA	NA	NA	NA	2,56	0,78
Ukupan # DES	NA	NA	NA	61	120	135
Odnos**	NA	NA	NA	NA	1,97	1,13
Ukupan # svih stentova	NA	NA	NA	194	460	401
Odnos**	NA	NA	NA	NA	2,37	0,87

BIOGRAFIJA

Dr Nataša Milić rođena je 1974.godine u Beogradu. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirala je 1998. godine kao student generacije. Tokom studija bila je više puta pohvaljivana za postignute izvanredne rezultate i uspeh, laureat je Zadužbine Nikola Spasić, dobitnica nagrade Beogradskog univerziteta za najboljeg diplomiranog studenta Medicinskog fakulteta, kao i istoimene nagrade Srpskog lekarskog društva. Bila je stipendista Vlade Republike Srbije tokom osnovnih i posle diplomskih studija. Na stručnom usavršavanju 2002. godine, boravila je u medicinskom centru Erasmus Univerziteta kao stipendista Holandskog instituta za zdravlje (*NIHES*). Specijalizirala je internu medicinu 2004. i magistrirala iz oblasti kardiologije 2005.godine sa temom „Dugoročno praćenje bolesnika lečenih koronarnim stentom, direkcionom koronarnom aterektomijom i balon angioplastikom“. Asistent je Katedre za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а НАТАША МИЛИЋ

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

УПОРЕДНА АНАЛИЗА ЕФИКАСНОСТИ, СИГУРНОСТИ И ИСПЛАТИВОСТИ
СТЕНТОВА ОБЛОЖЕНИХ ЛЕКОВИМА У ОДНОСУ НА КЛАСИЧНЕ
МЕТАЛНЕ СТЕНТОВЕ У ЛЕЧЕЊУ ИСХЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ СРЦА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 26. 9. 2012.



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора НАТАША МИЛИЋ

Број уписа _____

Студијски програм МЕДИЦИНСКА СТАТИСТИКА

Наслов рада УПОРЕДНА АНАЛИЗА ЕФИКАСНОСТИ, СИГУРНОСТИ И ИСПЛАТИВОСТИ
СТЕНТОВА ОБЛОЖЕНИХ ЛЕКОВИМА У ОДНОСУ НА КЛАСИЧНЕ
МЕТАЛНЕ СТЕНТОВЕ У ЛЕЧЕЊУ ИСКЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ СРЦА

Ментор ПРОФ. ЈЕЛЕНА МАРИЊКОВИЋ

Потписани 

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 26. 9. 2012.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

УПОРЕДНА АНАЛИЗА ЕФИКАСНОСТИ, СИГУРНОСТИ И ИСПЛАТИВОСТИ СТЕНТОВА ОБЛОЖЕНИХ ЛЕКОВИМА У ОДНОСУ НА КЛАСИЧНЕ МЕТАЛНЕ СТЕНТОВЕ У ЛЕЧЕЊУ ИСКЕМИЈСКЕ БОЛЕСТИ СРЦА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 26.9.2012.

