

ИКОНОМИЧЕСКА ОЦЕНКА И АНАЛИЗ НА БЮДЖЕТНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ИЗМЕРВАНЕТО НА ФРАКЦИОНИРАНИЯ РЕЗЕРВ НА КРЪВОТОКА В БЪЛГАРИЯ

Г. Славчев¹, Н. Милева^{2,3}, А. Дачева¹, Е. Меков¹, С. Джамбазов¹, Д. Василев^{3,4}

¹HTA ООД – София, ²Медицински факултет, Медицински университет – София

³СБАЛК Медика Кор – Русе, ⁴Русенски университет “Ангел Кънчев” – Русе

ECONOMIC EVALUATION AND ANALYSIS OF THE BUDGET EFFECT OF THE MEASURING OF FRACTIONAL FLOW RESERVE IN BULGARIA

G. Slavchev¹, N. Mileva^{2,3}, A. Dacheva¹, E. Mekov¹, S. Djambazov¹, D. Vassilev^{3,4}

¹HTA Ltd. – Sofia, ²Medical Faculty, Medical University – Sofia

³SHATC Medica Cor – Ruse, ⁴Ruse University “Angel Kanchev” – Ruse

Резюме.

Въведение: Частичният (фракциониран) резерв на кръвотока (FFR) представлява съотношението на максималния миокарден кръвоток в случай на патологично променена артерия и максималния миокарден кръвоток, ако същата артерия е нормална. **Цел:** Целта на настоящата статия е да се направи икономическа оценка и анализ на бюджетното въздействие на медицинската дейност по измерване на фракционирания резерв на кръвотока при приложението ѝ в локална среда в България. **Материал и методи:** За целите на анализа са разработени два модела с помощта на Microsoft Excel и TreeAge Pro, оценяващи разходната ефективност на FFR-базирана перкутанна коронарна интервенция (PCI) спрямо PCI с класическата ангиографскибазирана стратегия при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) с една функционално-сигнификантна стеноза и при пациенти с многоклонова ИБС. Анализът използва здравна перспектива и гледна точка на платеща – НЗОК. **Резултати:** Медикодиагностичната дейност FFR при пациенти с многоклонова коронарна болест се определя като разходно ефективен терапевтичен подход спрямо ангиографски-базираната PCI (ICER = 50 455,71 лв./QALY) при праг от 51 510 лв./QALY. FFR-базираната стратегия за PCI при пациенти с една функционално-сигнификантна стеноза е разход-спестяващ подход (-853 лв. на пациент) спрямо ангиографски-базираната стратегия за PCI (съответно 3297 лв. спрямо 4150 лв.). **Заключение:** Анализът на бюджетното въздействие показва, че FFR-базираната стратегия за PCI е разход-спестяваща алтернатива на ангиографскибазираната стратегия. Спестяванията за НЗОК през първата година от реимбурсирането на FFR са -1,1 млн. лв. и достигат до -1,6 млн. лв. през третата година.

Ключови думи:

фракциониран резерв на кръвотока, оценка на медицинско изделие, икономически анализ, бюджетно въздействие

Адрес

за кореспонденция:

Д-р Ния Милева, Медицински факултет, Медицински университет – София, ул. Георги Софийски 1, 1431 София, e-mail: nmileva91@gmail.com

Abstract.

Introduction: Fractional flow reserve (FFR) implies the ratio of the maximal hyperemic myocardial blood flow in the case of a pathologically changed coronary artery to the maximal hyperemic myocardial blood flow in the case of a healthy coronary artery. **Aims:** The aim of the current study is to perform an economic evaluation and budget impact analysis of measuring FFR as a medical activity in Bulgaria. **Material and Methods:** For the purpose of the current analysis, two models using Microsoft Excel and TreeAge Pro were developed to evaluate the cost-effectiveness of the FFR-guided percutaneous coronary intervention (PCI) compared to the classic angiography-guided PCI in patients with ischemic heart disease (IHD) with one-vessel coronary artery disease (CAD) or multivessel CAD. The analysis will focus on the health perspective and the payer perspective - National Health Insurance Fund (NHIF). **Results:** The medico-diagnostic activity related to measuring FFR in patients with multi-vessel coronary artery disease is shown to be a cost-effective therapeutic approach in Bulgaria compared to the angiography-guided PCI (ICER = 50 456 BGN/QALY) with a cost-

effectiveness threshold of 51 510 BGN/QALY. FFR-guided PCI strategy in one-vessel coronary artery disease patients is a cost-saving approach (-853 BGN) when compared to the angiography-guided PCI (4 150 BGN). **Conclusion:** Budget impact analysis revealed that the FFR-guided PCI strategy is a cost-saving alternative approach to the angiography-guided PCI. The savings of the NHIF during the first year of reimbursement of FFR would be -1,1 million BGN and could reach -1,6 million BGN in the third year.

Key words: fractional flow reserve; medical device evaluation; economic analysis; budget impact analysis

Address for correspondence: Niya Mileva, MD, Medical University – Sofia, 1, Georgi Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, e-mail: nmileva91@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Частичният (фракциониран) резерв на кръвотока (FFR) представлява съотношението на максималния миокарден кръвоток в случай на патологично променена артерия и максималния миокарден кръвоток, ако същата артерия е нормална [1]. FFR е отношението на количеството кръв, попадащо реално в миокарда, съотнесено към максималното количество кръв, което може да навлезе в същия този миокард, ако не съществуват никакви пречки в кръвоснабдяването. При допускане, че е елиминирано съпротивлението в микроциркулацията (и то не се променя при засягане на епикардното съдово русло), то FFR е съотношението между налягането, дистално от коронарната стеноза, и аортното налягане при максимална вазодилатация, предизвикана от мощен коронарен вазодилататор (аденозин).

Цел

Целта на настоящата статия е да се направи икономическа оценка и анализ на бюджетното въздействие на медицинската дейност по измерване на фракционирания резерв на кръвотока, приет като златен стандарт за функционална оценка на епикардните стенози, при приложението ѝ в локална среда в България.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Икономически анализ

Основната индикация за FFR е точната функционална оценка на гранична коронарна стеноза при пациенти със стабилна коронарна болест. За целите на анализа са създадени два модела, оценяващи разходната ефективност на FFR-базирана перкутанна коронарна интервенция (PCI) спрямо PCI с класическата ангиографски базирана стратегия при следните групи пациенти:

- пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) с една функционално сигнификантна стеноза;
- пациенти с многоклонова ИБС.

INTRODUCTION

The fractional flow reserve (FFR) implies the ratio of the maximal myocardial flow of a diseased coronary artery and the maximal myocardial flow in case the coronary artery is completely normal [1]. FFR comprises the ratio of the amount of blood reaching the myocardium and the maximal amount of blood that could get to the myocardium in case there are no obstacles to circulation. If we assume that the microcirculatory resistance is eliminated, then FFR is the ratio between the distal pressure (distal to the coronary stenosis) and the aortic pressure in conditions of maximal hyperemia, caused by a potent coronary vasodilator (e.g. adenosine, papaverine).

AIM

The aim of the current manuscript is to perform an economic evaluation and budget impact analysis of FFR to the local setting in Bulgaria.

MATERIAL AND METHODS

Economic analysis

The main indication for FFR measurement is the functional assessment of borderline coronary stenosis in patients with chronic coronary syndrome. For the purposes of the analysis, two models evaluating the cost-effectiveness of the FFR-guided percutaneous coronary intervention (PCI) compared to the classic angiography-guided PCI were developed in the following group of patients:

- Patients with one-vessel coronary artery disease.
- Patients with multi-vessel coronary artery disease.

The analysis is using the health perspective and the payer perspective – National Health Insurance Fund (NHIF). Therefore, it is assumed that all expens-

Анализът използва здравна перспектива и гледна точка на платеща Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Перспективата и гледната точка предполагат в анализа да бъдат обхванати всички медицински разходи, включени в бюджета на НЗОК.

Времевият хоризонт за оценка на разходите и здравните ползи от оценяваните терапевтични подходи е една година. Продължителността му е съобразена с публикуваните данни за терапевтична ефикасност и профил на безопасност на сравняваните стратегии. Предвид продължителността на времевия хоризонт (1 година), дисконтиране не е приложено.

За оценка разходната ефективност на FFR-стратегията за PCI са проведени икономически анализи от типа разход/ползност и анализ на разходите. В оценката са включени директни медицински разходи, обвързани с дейността по PCI и с контрола на усложненията в хода на заболяването.

Оценка на разходите

Разходи за FFR-стратегията за PCI. Перкутанните коронарни интервенции се осъществяват в условията на болнична медицинска помощ. Инвазивната диагностична процедура по оценка на епикардния кръвен поток е включена в индикациите за хоспитализация по клинични пътеки (КП) № 17 (Инвазивна диагностика на сърдечно-съдови заболявания) и № 20 (Интервенционално лечение и свързаните с него диагностични катетеризации при сърдечно-съдови заболявания). Процедурите по FFR и ангиография се осъществяват в катетеризационна лаборатория.

Към периода на изготвяне на анализа (април 2022 г.) катетрите за FFR не са включени в Списъка на НЗОК за медицински изделия, прилагани в болничната медицинска помощ. Разходите за медицинското изделие се покриват от пациентите, подходящи и реферирани към FFR.

За оценка на разходната ефективност на дейността FFR-базирана PCI при целевата група пациенти е представена цена на катетър за FFR – 1400 лв. с ДДС/1166,67 без ДДС. Сумата от 1400 лв. е най-ниската регистрирана цена в страните в Европейския съюз. Стойността на изделието не е обвързана с конкретен производител. Заявената цена отразява разхода за катетър, който следва да бъде отчитан към НЗОК при 100% ниво на заплащане и обособяване на нова реимбурсна подгрупа: „Медицински изделия за инвазивна функционална оценка степента на стенозите“ към съществуващата група **4. „Стент“** в Списъка на НЗОК за медицински изделия, прилагани в болничната медицинска помощ.

Съгласно представените критерии за заплащане на медицинските изделия за FFR, отчитането на дейността по измерване на фракционирания резерв на кръвотока следва да се заплаща само по

es included in the budget of the NHIF are included in the analysis.

The time horizon for the evaluation of the expenses and the health benefits from the assessed therapeutic approaches is 12 months. This time horizon is tailored according to the published research data on the therapeutic efficacy and safety of the compared strategies. Considering the period of one year, discounting was not applied.

For the evaluation of cost-effectiveness related to the FFR-guided strategy, cost-utility and cost analyses were performed including direct medical costs regarding the PCI procedure and the handling of possible complications.

Cost evaluation

Expenses for FFR-guided PCI strategy. Percutaneous coronary interventions in Bulgaria are performed in the setting of Hospital medical care. The invasive diagnostic procedure for the evaluation of the epicardial blood flow is included in the indication for hospitalization for clinical pathway (CP) № 17 (Invasive diagnostics of cardiovascular diseases) and № 20 (Interventional treatment and the incorporated diagnostic catheterizations in cardiovascular diseases). Procedures related to the angiography and the FFR measurements are performed in the catheterization laboratory.

At the moment of the analysis, the wires required for FFR are not included in the NHIF list for reimbursed medical devices, applied in hospital medical care. Expenses for the medical device are covered by the patients, indicated, and referred for FFR measurement.

For the cost-effectiveness analysis of the FFR-guided PCI in the targeted patient group, the following price for the FFR wire was used – 1 400 BGN with VAT/1 166,67 without VAT. The device cost is not related to a specific manufacturer. The used price reflects the wire cost that should be reported to the NHIF in case of 100% of reimbursement and the establishment of a reimbursement subgroup: „Medical devices for invasive functional evaluation of the degree of coronary stenosis“ in the existing Group **4. „Stent“** in the list of NHIF for medical devices applied in hospital medical care

According to the presented criteria for reimbursement of medical devices for FFR, the reporting of the activity related to FFR measurement should be reim-

КП № 17 „Инвазивна диагностика при сърдечно-съдови заболявания“ и КП № 20 „Интервенционално лечение и свързани с него диагностични катетеризации при сърдечно-съдови заболявания“. Стойността на пътеките е съобразена с Националния рамков договор за медицинските дейности между Националната здравноосигурителна каса и Българския лекарски съюз за 2020-2022 г. и последните му актуализации от 24 август 2022 г. (съответно 847,99 лв. и 3671,80 лв.)

При пациенти със значими (изискващи интервенция) стенози ($FFR \leq 0,80$) се провежда процедура по перкутанна ангиопластика с имплантация на стент. Дейността се отчита към НЗОК по КП № 20. При пациенти с многоклонова коронарна болест е възможна имплантацията на повече от един стент.

В Списъка на НЗОК за медицински изделия, прилагани в болничната медицинска помощ, коронарните стентове са включени в група 4, подгрупа „Коронарен стент“. За целите на анализа е използвана среднопотеглена стойност за коронарен стент, като е взет предвид прогнозния обем/брой медицински изделия за 12-месечен период (табл. 1).

bursed as part of CP № 17 (Invasive diagnostics of cardiovascular diseases) and № 20 (Interventional treatment and the incorporated diagnostic catheterizations in cardiovascular diseases). The cost is established according to the National Framework Agreement for the medical activities between the NHIF and the Bulgarian Medical Association for 2020-2022 and its last actualization from the 24th of August 2022 (847.99 BGN and 3,671.80 BGN respectfully).

In patients with significant coronary artery stenosis ($FFR \leq 0.80$), PCI is usually performed with stent implantation. This activity is reported to the NHIF as part of CP № 20. In patients with multivessel coronary artery disease, more than one stent implantation is possible.

In the NHIF list of medical devices, applied to inpatient medical care, coronary stents are included in group 4, subgroup – “Coronary stent”. For the purposes of the current analysis, an average value for the cost of a coronary stent is applied, considering the predicted amount of medical devices for a twelve-month period (Table 1).

Таблица 1. Среднопотеглен разход за коронарен стент // Table 1. Medium weighted cost of a coronary stent

Група по технически изисквания Technical Requirements Group	Технически изисквания Technical Requirements	Прогнозен обем/брой медицински изделия за 12 месечен период Predicted number/number of medical products for a 12 months period	Максимална прогнозна аналитична стойност, до която НЗОК заплаща Maximal predicted analyzed value to be paid by the NHIF	Пазарен дял, % Market share, %	Среднопотеглен разход, лв. Medium-weighted cost, BGN.
1	Немедикаментозноизлъчващи стентове, съдържащи кобалт, хром или платина Non-drug-eluting stents, containing cobalt, chrome, or platinum	14	179,00	0,03%	478,09
2.1	Медикаментозноизлъчващи (лекарствозлъчващи) стентове Drug-eluting stents	34 926	448,00	86,76%	
2.2	Иновативни медикаментозноизлъчващи (лекарствозлъчващи) стентове Innovative drug-eluting stents				
3	Бифуркационни / Bifurcation stents	4 255	670,00	10,57%	
4.1	Стентове без полимер за пациенти с висок риск на кървене Polymer-free stents for patients with a high-bleeding risk	484	675,00	1,20%	
4.2	Стент конусовиден, наличен втори слой, блокиращ дисталната миграция на плака и тромб Conical stent with a second layer, blocking the distal migration of plaque and thrombus	484	675,00	1,20%	
4.3	Резорбируеми стентове Resorbable scaffolds	50	675,00	0,12%	
5	Коронарни стентграфтове Coronary stent-grafts	45	1 327,50	0,11%	

Разходи за ангиографскибазирана стратегия за PCI

Коронарната ангиография е включена в индикациите за хоспитализация по КП № 17 и КП № 20. При пациенти със значими коронарни стенози терапията с имплантация на коронарен(ни) стент(ове) се отчита към НЗОК по КП № 20.

Разходи за контрол на усложненията в резултат на ИБС

В икономическия модел за многоклонова коронарна болест са включени разходи за медицински дейности, фармакотерапия и рехабилитация при инфаркт на миокарда. Терапията в условия на болнично лечение е остойностена по КП № 28 (Диагностика и лечение на остър коронарен синдром с персистираща елевация на ST-сегмент с интервенционално лечение). В допълнение са включени разходи за рехабилитация по КП № 255 (Продължително лечение и ранна рехабилитация след инфаркт на миокарда и след сърдечни интервенции – средно 7 дни болничен престой) и фармакотерапия с clopidogrel (табл. 2). Входящите данни за стойността на опаковка лекарствен продукт са получени от Регистъра на утвърдените цени на лекарствените продукти по чл. 261а, ал. 1 от ЗЛПХМ – Позитивен лекарствен списък, актуален към момента на изготвяне на анализа (април, 2022 г.)

След провеждане на инвазивна диагностична процедура (FFR или ангиография) при някои пациенти се установява индикация за ревазуларизация чрез коронарна артериална байпас хирургия (CABG). Най-често това са пациенти с тежка симптоматика (хронични оклузии). Дейността се отчита към НЗОК по КП № 116 (Оперативно лечение при сърдечни заболявания в условията на екстракорпорално кръвообращение. Минимално инвазивни сърдечни операции при лица над 18 години – 10 270 лв.).

Expenses for angiography-guided PCI

Coronary angiography is included in the indications for hospitalization in CP № 17 and CP № 20. In patients with significant coronary stenosis treatment with stent implantation is reimbursed from the NHIF as part of CP № 20.

Costs related to the handling of ischemic heart disease complications.

Expenses related to medical activity, pharmacotherapy, and rehabilitation after myocardial infarction are included in the multi-vessel disease economic model. Inpatient therapy is included in CP № 28 (Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with persisting ST-elevation with interventional treatment). In addition, costs related to rehabilitation (CP № 255 – Continuous treatment and early rehabilitation after myocardial infarction and cardiac interventions) and pharmacotherapy with clopidogrel are included. (Table 2).

Data regarding the cost of a single package medical product are received from the Registry of medical products' established prices article 261a, para. 1 from Law on Medicinal Products in Human Medicine – Positive Medication List, up-to-date at the moment of the analysis (April 2022)

Some patients are considered as indicated for surgical revascularization (Coronary artery bypass grafting, CABG) after the invasive diagnostic angiography. Usually, these are patients with severe symptoms (chronic total occlusions, left main lesion, severe multi-vessel disease). This activity is reported in CP № 116 (Surgical treatment of cardiac disease under extra-corporal blood circulation; minimal invasive heart surgeries in patients older than 18 years old, 10,270 BGN).

Таблица 2. Годишен разход за лечение с clopidogrel // Table 2. Annual cost for the treatment with clopidogrel

Наименование на лекарстения продукт/ INN Name of medicinal product/ INN	DDD DDD	Цена по чл. 261а, ал.1 от ЗЛПХМ, търговец на дребно, лв. Price article. 261a, para.1 fromLMPHM retailer, BGN	Референтна стойност за DDD/ Терапевтичен курс, лв. Reference value DDD/ Therapeutic course, BGN	Ниво на заплащане (%) Level of reimbursement (%)	Ниво на заплащане (стойност), лв. Level of reimbursement (amount), BGN	Годишен разход, лв. Annual cost, BGN
Zyllt, Film-coated tablet, 75, mg, Pack: 28 in blister	75 mg	5,64	0,20143	75%	4,23	55,18

Съкращения: DDD – дефинирана дневна доза // Abbreviation: DDD – defined daily dose

Измерители на резултатите от приложения икономически анализ

Основните измерители на резултатите включват оценка на директните разходи и здравните ползи, измерени в добавени години живот в пълно здраве (QALY). Кумулативните разходи включват разходи за медицински изделия (в рамките с FFR), медико-диагностични дейности, терапия в условия на болничната помощ и разходи за контрол на усложненията в резултат на заболяването.

Оценката на разходната ефективност е проведена на база изчисляване на инкременталното съотношение на разходната ефективност (ICER) при праг за благоприятна разходна ефективност от 51 510 лв./измерим здравен показател (по данни на Национален статистически институт, НСИ, за 2019 г.).

Моделиране на данните за терапевтична ефикасност/ефективност

За оценка на разходната ефективност на FFR-базираната стратегия за PCI са създадени два модела:

1. Модел на Марков при пациенти с многоклонова коронарна болест;
2. Модел на Марков при пациенти с ИБС с една функционално сигнификантна стеноза.

Входящите данни за терапевтична ефикасност/ефективност са резултати от клинични проучвания и анализи от регистри с данни от реалната клинична практика. Двата модела са разработени с помощта на TreeAge Pro.

Модел на Марков при пациенти с многоклонова коронарна болест, насочени за PCI

Дизайнът на модела отразява клиничното проучване FAME [2]. Проучването е многоцентрово, рандомизирано, в което са сравнени честотата на клинични събития (смърт, нефатален миокарден инфаркт, повторна реваскуларизация) при пациенти с FFR-базирана стратегия за PCI спрямо класическата ангиографски базирана стратегия.

Резултатите от анализа показват, че за период от 1 година при 1005 участници са имплантирани 2415 стента, от които 2339 (96,9%) са медикаментозноизлъчващи. При 76 стенози са имплантирани метални стентове по технически причини.

При анализ на крайния брой имплантирани стентове се установява, че в рамките с FFR са имплантирани значимо по-малък брой стентове спрямо ангиографски базираната стратегия за PCI ($2,7 \pm 1,2$ спрямо $1,9 \pm 1,3$, $p < 0.001$). Медианният брой стентове е два спрямо три стента на пациент при двата подхода (FFR спрямо ангиография). FFR е измерен успешно при 94,0% от всички лезии. При 1,9% от лезиите FFR не е измерен успешно по технически причини. При 4,1% от лезиите е установена

Result indicators from the applied economic analysis

The main indicators of the results include the evaluation of direct costs and health benefits, measured in quality-adjusted life years (QALY). The cumulative costs include costs for medical devices (in the FFR group), medico-diagnostic activities, therapy in the hospital setting, and expenses for the handling of complications.

The cost-efficiency analysis is performed on the basis of the calculation of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) with a threshold for favorable effectiveness of 51,510 BGN (using data from the National Statistical Institute for 2019).

Data models for therapeutic cost-effectiveness

Two models were developed for the cost-effectiveness analysis of FFR-guided PCI strategy:

1. Markov's model in patients with multi-vessel coronary artery disease.
2. Markov's model in patients with single-vessel coronary artery disease.

Data regarding the therapeutic and efficacy data are results from clinical trials and clinical registries from real clinical practice. The two models were developed using TreeAge Pro.

Markov's model in patients with multivessel coronary artery disease referred for PCI

The model design reflects the FAME clinical trial [2]. This is a multicenter, randomized clinical trial comparing the rate of MACE (death, non-fatal myocardial infarction, revascularization) in patients with FFR-guided PCI strategy and those with classic angiography-guided PCI strategy.

The results reveal that for a 12-month period, 1,005 patients were included with 2,415 implanted coronary stents, 2,339 (96,9%) of which were drug-eluting stents (DES) [3]. In 76 stenosis, bare metal stents were implanted due to technical reasons.

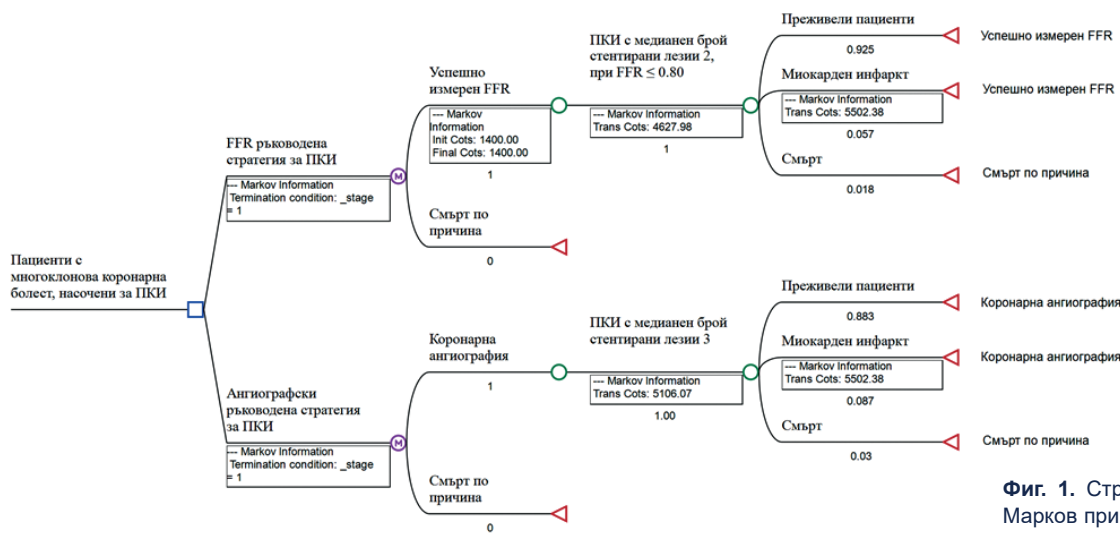
When analyzing the number of stents implanted, it is revealed that in the FFR group, there are significantly fewer stents implanted compared to the angiography arm (2.7 ± 1.2 versus 1.9 ± 1.3 , $p < 0.001$). The median number of stents is two versus three per patient in FFR compared to angiography-guided PCI. FFR was successfully measured in 94.0% of all lesions. In 1.9% FFR could not be measured due to technical reasons. Chronic total occlusion was found in 4.1% of the

тотална оклузия. При 874 лезии (63,0%) измереният FFR е $\leq 0,80$ и при тези пациенти са имплантирани стентове. При 513 лезии (37,0%) измереният FFR е по-голям от 0,80 и следователно тези лезии не са стентирани.

За периода на проследяване се установява, че в рамките с FFR при 5,7% от пациентите е регистриран миокарден инфаркт (МИ) спрямо 8,7% при ангиографски базирана PCI. Смърт в резултат на МИ настъпва при 7,3% от пациентите в групата на FFR спрямо 11,1% при ангиографски базираната PCI. Входните данни за здравни ползи са получени от Fearon et al. [3]. Коригираните данни за здравни ползи в групата с коронарна ангиография са съответно 0,808 на изходно ниво, 0,895 след един месец и 0,896 след една година. Стойностите за групата с FFR са, както следва: 0,808 на изходно ниво, 0,887 след един месец и 0,887 след една година ($p > 0.05$ между групите във всяка времева точка) [3]. Структурата на модела е представена на фиг. 1.

lesions. In 874 (63.0%) of the lesions the measured FFR was ≤ 0.80 and these patients underwent stent implantation. In 513 (37.0%) of the lesions the obtained FFR was > 0.80 and therefore these patients were not stented.

For the follow-up period, 5.7% of the patients in the FFR group had a myocardial infarction (MI) versus 8.7% in the angiography-guided PCI group. Cardiovascular death occurred in 7.3% versus 11.1% of the patients in the FFR-guided strategy versus the angiography-guided group. The input data is acquired from Fearon et al. [3]. The health benefits in the coronary angiography group are 0.808, 0.895, and 0.896 at baseline, at one-month follow-up, and twelve months follow-up, respectively. For the FFR group, the values are as follows: 0.808 at baseline, 0.887 at one-month follow-up, and 0.887 at twelve months follow-up. (all $p > 0.05$) [3]. Models' structure is illustrated in Figure 1.



Фиг. 1. Структура на модела на Марков при пациенти с многоклонова коронарна болест

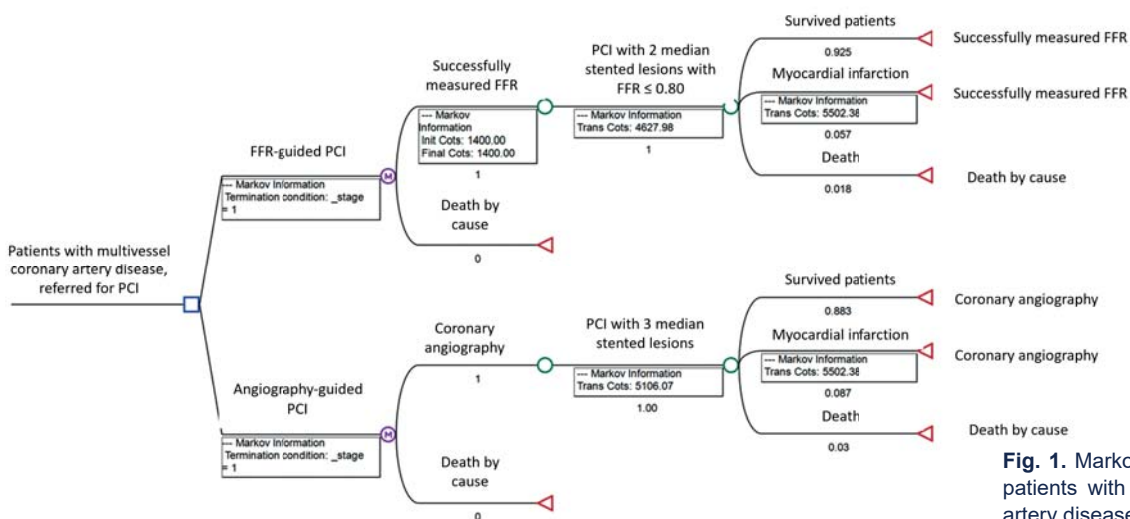


Fig. 1. Markov's model structure in patients with multi-vessel coronary artery disease.

За анализирания времеви хоризонт (една година) чрез модела на Марков са представени кумулативни разходи и здравни ползи по терапевтични подходи – FFR-базирана стратегия за PCI спрямо ангиографски-базирана стратегия за PCI.

Анализ на бюджетното въздействие

Целта на анализа на бюджетното въздействие е да се оценят директните годишни разходи за платеща НЗОК от функционалната оценка на степента на стенозите чрез измерване на FFR при пациенти с ИБС в България.

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на платеща – НЗОК. Всички разходи, които не са от гледна точка на заплащащата институция, са изключени от настоящия анализ. Времевият хоризонт във връзка с анализа на бюджетното въздействие е 3 години. Избраният времеви хоризонт отговаря на периода, за който НЗОК планира разчетите на очакваните си бъдещи разходи – 3 годишен период.

За оценка на бюджетното въздействие на медико-диагностичната дейност FFR при целевата група пациенти е представена цена на катетър за FFR – 1 400 лв. с ДДС/1 166,67 без ДДС. Стойността на изделието не е обвързана с конкретен производител. Заявената цена отразява разхода за катетър, който следва да бъде отчитан към НЗОК при 100% ниво на заплащане и обособяване на реимбурсна подгрупа: „Медицински изделия за инвазивна функционална оценка степента на стенозите“ към съществуващата група 4. Стент в Списъка на НЗОК за медицински изделия, прилагани в болничната медицинска помощ.

В Таблица 3 са представени прогнозният обем катетри/брой медицински изделия за FFR на годишна база и прогнозните годишни разходи за FFR при 100% заплащане от страна на НЗОК.

Анализирайки клиничните данни от реалния свят, се разкрива, че прилагането на FFR може да промени подхода на лечение при до 34,7% от пациентите, насочени за PCI. При част от пациентите с FFR ≥ 0.80 реваascularизацията е отложена и лезията не се стентира.

Markov's model is used to illustrate the cumulative expenses and health benefits for both therapeutic approaches (FFR-guided PCI and angiography-guided PCI) for the analyzed period of one year.

Budget impact analysis

The aim of the budget impact analysis is to evaluate the direct annual costs of the NHIF for the functional assessment of coronary stenosis by measuring FFR in patients with ischemic heart disease in Bulgaria.

The budget impact analysis is performed from the payer perspective (NHIF). All costs that are not related to the paying institution are excluded from the current analysis. The timeline regarding the budget effect analysis is 3 years. This time period is selected regarding the period used by the NHIF to plan their future expenses – 3 years.

For the budget effect analysis, a price for FFR wire – 1,400 BGN with VAT/1,166.67 without VAT is used. The device cost is not related to a specific manufacturer. The used price reflects the wire cost that should be reported to the NHIF in the case of 100% of reimbursement and the establishment of a reimbursement subgroup: „Medical devices for invasive functional evaluation of the degree of coronary stenosis“ in the existing group 4. „Stent“ in the list of NHIF for medical devices applied in-patient medical care.

Table 3 illustrates the forecast for the number of catheters, wires/medical devices necessary for FFR annually and the forecast for the annual costs for FFR in the case of 100% reimbursement from the NHIF.

Analyzing the real-world clinical data, it is revealed that the application of FFR may change the treatment approach in up to 34.7% of the patients referred for PCI. In part of the patients with FFR ≥ 0.80 , the revascularization is deferred, and the lesion is not stented.

Таблица 3. Прогнозен брой пациенти и бюджетно въздействие за период от 3 години

Table 3 Predicted number of patients and budget effect for a period of 3 years

	Година 1 Year 1	Година 2 Year 2	Година 3 Year 3
Прогнозен обем катетри/брой медицински изделия за FFR Predicted number of catheters /number medical devices for FFR	2 100	2 500	3 000
Разходи, лв. // Costs, BGN	2 940 000,00	3 500 000,00	4 200 000,00

РЕЗУЛТАТИ

От проведения икономически анализ може да се обобщи, че FFR-базираната стратегия за PCI при пациенти с многоклонова коронарна болест генерира по-висок кумулативен разход за терапия (6341,62 лв.) при повече здравни ползи (0,853 QALY) за пациент спрямо ангиографскибазирана стратегия за PCI – 5584,78 лв. и 0,838 QALY. От изчисленото инкрементално съотношение на разходната ефективност медико-диагностичната дейност FFR се определя като разходно ефективен терапевтичен подход спрямо ангиографскибазираната PCI (ICER = 50 455,71 лв./QALY) при праг от 51 510 лв./QALY (табл. 4).

Модел на Марков при пациенти с ИБС с една функционално-сигнификантна стеноза, насочени за PCI

Входящите данни за терапевтична ефективност са базирани на проспективно, многоцентрово, многонационално, отворено обсервационно проучване [4]. При анализ на данните се установява, че при пациентите, насочени за PCI след коронарна ангиография (n = 717 от 2 196), промяна в плана на лечение се наблюдава при 54,3% от пациентите. От всички 717 пациенти, 328 (45,7%) остават с индикация за PCI, 370 (51,6%) преминават на медикаментозна терапия, а 19 (2,7%) – на коронарна байпас хирургия. При пациентите с първоначална индикация за медикаментозна терапия (n = 1 350), 1 058 (78,5%) остават на първоначалния си план за лечение. При 258 (19,1%) пациенти медикаментозната терапия се променя с индикация за PCI, а 34 (2,5%) пациенти преминават към коронарна байпас хирургия. От пациентите с първоначална индикация за коронарна байпас хирургия (n = 119) при 43,7% се налага промяна в плана на лечение: 13,6% (n = 16) са насочени за PCI и 30,3% (n = 36) за медикаментозна терапия.

В заключение може да се обобщи, че приложението на FFR води до промяна в плана на лечение при 34,7% от пациентите, които първоначално са насочени за лечение на база коронарна ангиография.

RESULTS

From the performed economic analysis, it can be concluded that the FFR-guided PCI strategy in patients with multi-vessel CAD generated higher cumulative therapy cost (6 341,62 BGN) with higher health benefits (0.853 QALY) per patient compared with the angiography-guided PCI group – 5,584.78 BGN and 0.838 QALY. From the calculated incremental cost-effectiveness ratio (ICER), it can be determined that FFR is a cost-effective therapeutic approach compared to the angiography-guided PCI (ICER = 50,455.71 BGN/QALY) with a threshold of 51,510 BGN/QALY (Table 4).

Markov's model in single-vessel coronary artery disease patients referred for a PCI

The input data for the therapeutic efficacy are based on a prospective, multi-center international observational trial [4]. When analyzing the data, it is revealed that in patients referred for PCI after coronary angiography (n = 717 от 2 196), changes in the treatment plan were noted in 54.3% of the patients. From a total of 717 patients, 328 (45.7%) remain with an indication for PCI, 370 (51.6%) are referred for optimal medical therapy, and 19 (2.7%) – were referred for coronary artery bypass grafting. Of the patients initially referred for CABG (n = 119) 43.7% undergo a change in treatment approach: 13.6% (n = 16) are sent for PCI and 30.3% (n = 36) are left with medication therapy only.

In conclusion, the application of FFR leads to a change in the treatment approach in 34.7% of the patients, initially referred for percutaneous revascularization based on diagnostic coronary angiography. Using this data a Markov model was devel-

Таблица 4. Инкрементално съотношение на разходната ефективност
Table 4. Incremental cost-effectiveness ratio

Подход Approach	Краен разход, лв. Final cost, BGN.	Разлика в разхода, лв. Cost difference, BGN.	QALY	Разлика в QALY Difference in QALY	ICER, лв./QALY ICER, BGN./QALY
FFR-базирана стратегия за PCI FFR-guided PCI	6341,62	756,84	0,853	0,015 50 455,71	–
Ангиографскибазирана стратегия за PCI Angiography-guided PCI	5584,78		0,838		

Чрез използване на тези данни е създаден модел на Марков с цел оценка на разходите при FFR-базирана стратегия за PCI спрямо ангиографски-базиран терапевтичен режим (фиг. 2).

От моделираните данни за разходи може да се обобщи, че реимбурсирането на медико-диагностичната дейност FFR в локални условия е разход-спестяващ подход (-853,39 лв. на пациент) спрямо ангиографски-базираната стратегия за PCI (съответно 3 296,50 лв. спрямо 4 149,89 лв.). Разходната ефективност на FFR е демонстрирана и в други проучвания [5].

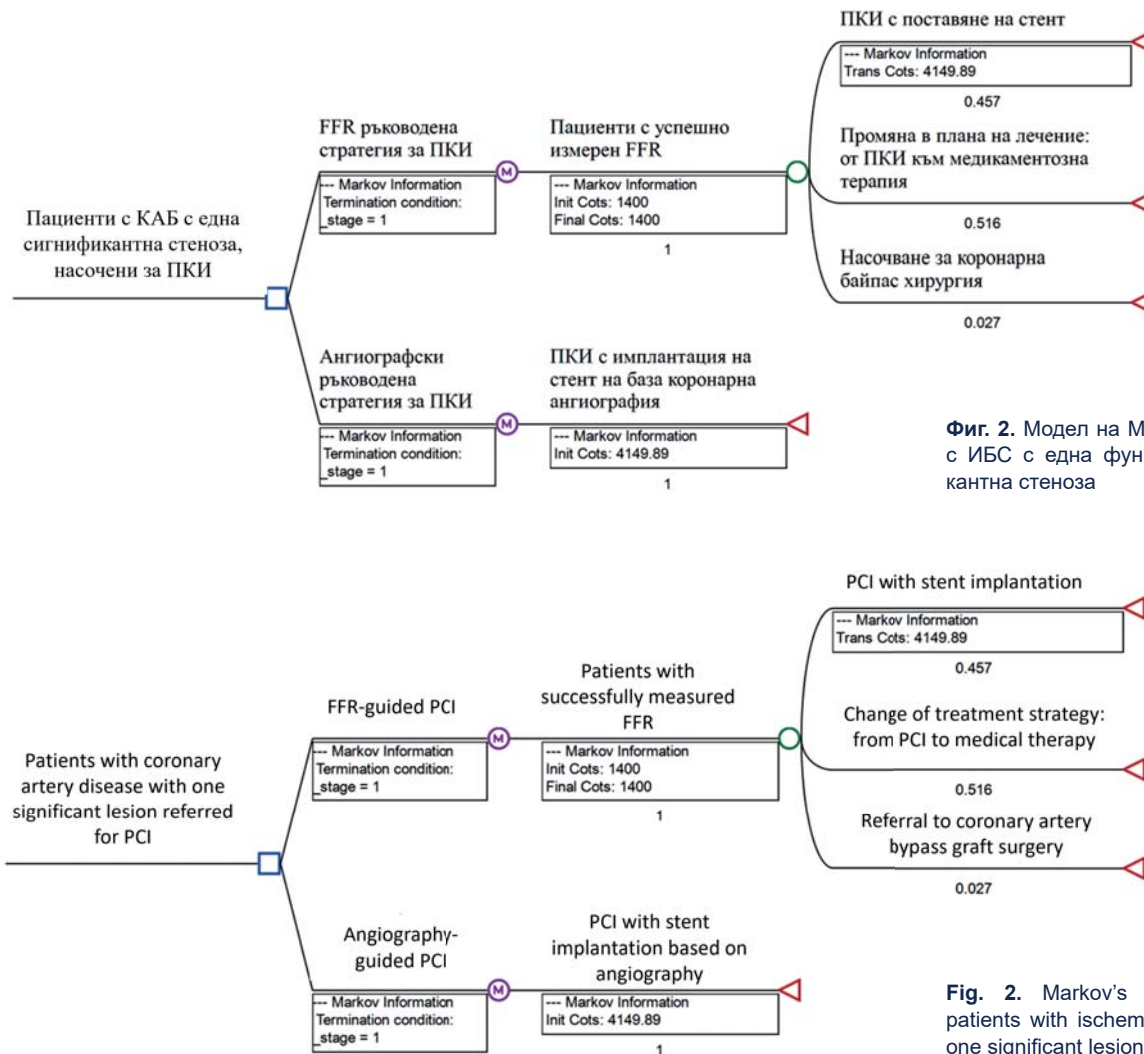
При анализ на данните от реалната клинична практика става ясно, че употребата на FFR в ежедневната клинична практика променя плана за лечение на до 34,7% от пациентите с индикация за терапия на база коронарна ангиография.

В допълнение е проведена оценка на разходната ефективност на FFR ръководената стратегия за ПКИ и при пациенти с една функционално сигнификантна стеноза.

опед aiming at asses the cost of FFR-guided PCI strategy compared to angiography-guided strategy (Figure 2).

In summary, the results from the economic analysis revealed that the reimbursement of the medico-diagnostic activity FFR in a local setting is a cost-saving approach (-853.39 BGN per patient) compared to the angiography-guided PCI (3 296,50 BGN versus 4 149,89 BGN respectively). The cost-effectiveness of FFR has been already demonstrated in several studies [5]. Analyzing the real-world clinical data, it is revealed that the application of FFR in daily clinical practice is changing the treatment approach in up to 34.7% of the patients referred for PCI.

In addition, the cost-effectiveness of the FFR strategy was also evaluated in patients with a single functionally significant stenosis.



Фиг. 2. Модел на Марков при пациенти с ИБС с една функционално-сигнификантна стеноза

Fig. 2. Markov's model structure in patients with ischemic heart disease and one significant lesion

От моделираните данни за разходи може да се обобщи, че реимбурсирането на медико-диагностичната дейност FFR е разход-спестяващ подход (-853,39 лв. на пациент) спрямо ангиографски ръководената стратегия за ПКИ (съответно 3 296,50 лв. спрямо 4 149,89 лв.) (табл. 5).

При анализ на данните от реалната клинична практика става ясно, че на база индивидуален пациент, използването на FFR в ежедневната клинична практика променя плана за лечение на до 34,7% от пациентите с индикация за терапия на база коронарна ангиография.

Резултат от анализ на бюджетното въздействие

При анализ на данните от реалната клинична практика става ясно, че на база индивидуален пациент, употребата на FFR в ежедневната клинична практика може да промени плана за лечение на до 34,7% от пациентите с индикация за терапия на база първоначална коронарна ангиография. При част от пациентите с индикация за PCI с имплантация за стент, при измерен FFR по-голям от 0,80, лезията не се стентира (т.е. реваascularизацията се отсрочва).

Чрез използване на моделираните данни за разходи от икономическите модели е изчислено фактическото бюджетно въздействие за НЗОК. Взети са предвид данните за разходи от табл. 3 и табл. 4. Кумулативният годишен разход включва: разход за FFR-базирана стратегия за PCI (катетър, медицински дейности по клинични пътеки, стентове и разходи за контрол на усложненията от заболяването) и ангиографски-базирана стратегия (разходи за медицински дейности по клинични пътеки, стентове и разходи за контрол на усложненията от заболяването). По данни от реалната клинична практика 20% от пациентите с ИБС са с многоклоново засягане, а останалите 80% от пациентите са с една функционално сигнификантна стеноза.

Разходът за всяка от годините е получен като съответният брой пациенти е умножен по годишния разход за всяка от стратегиите за PCI. Направено е допускането, че ако катетрите не се заплащат от НЗОК, PCI ще се базира на коронарна ангиография (табл. 6).

From the modelled cost data, it can be summarised that reimbursement of FFR medical diagnostic activity is a cost-saving approach (-853.39 BGN per patient) compared to the angiography-guided PCI strategy (3,296.50 BGN. versus 4,149.89 BGN respectively) (Table 5).

When analysing data from actual clinical practice, it is clear that on an individual patient basis, the use of FFR in daily clinical practice changes the treatment plan for up to 34.7% of patients with an indication for coronary angiography-based therapy.

Results from budget impact analysis

Analyzing real-world clinical practice data, it is clear that on an individual patient basis, the use of FFR in daily clinical practice can change the treatment plan of up to 34.7% of patients with an indication for therapy based on initial coronary angiography. In a proportion of patients with an indication for PCI with stent implantation, with a measured FFR greater than 0.80, the lesion was not stented (ie, revascularization was delayed).

Using the modeled cost data from the economic analysis the actual budget impact for the NHIF was calculated. All the cost data from Table 3 and Table 4 were taken into consideration. The cumulative annual expense includes the cost for the FFR-guided strategy (wire, medical activity included in the clinical pathways, stents, and expenses for handling potential complications). Considering the real-world clinical data, 20% of ischemic heart disease patients have a multi-vessel disease and the remaining 80% of patients had one functionally significant stenosis. The annual expense was calculated as the respecting number of patients multiplied by the annual cost for each of the PCI strategies. An assumption was made that if the FFR wires are not reimbursed by the NHIF the PCI would be relying on diagnostic coronary angiography only (Table 6).

Таблица 5. Анализ на разходите // Table 5. Cost analysis

Подход / Approach	Краен разход, лв. Final cost, BGN.	Разлика в разхода, лв. Cost difference, BGN.
FFR ръководена стратегия за ПКИ FFR-guided PCI	3 296.50	-853.39
Ангиографски ръководена стратегия за ПКИ Angiography-guided PCI	4 149.89	

Таблица 6. Фактическо бюджетно въздействие // Table 6. Budget effect

	Година 1 Year 1	Година 2 Year 2	Година 3 Year 3	Общо Total
Прогнозен обем катетри /брой медицински изделия за FFR Predicted number of catheters/number of medical devices for FFR	2100	2500	3000	7600
С FFR (катетрите се заплащат от НЗОК), лв. With FFR (catheters are reimbursed by the NHIF), BGN	8 201 598,58	9 763 807,83	11 716 569,40	29 681 975,80
Без FFR (катетрите не се заплащат от НЗОК), лв. Without FFR (catheters are not reimbursed by FFR), BGN	9 317 422,80	11 092 170,00	13 310 604,00	33 720 196,80
Фактическо бюджетно въздействие, лв. Factual budget effect, BGN	-1 115 824,22	-1 328 362,17	-1 594 034,60	-4 038 221,00

От анализа на разходите може да се обобщи, че за анализирания времеви хоризонт от 3 години FFR-базираната стратегия за PCI е разход-спестяваща алтернатива на ангиографски базирана стратегия. Спестяванията за НЗОК през първата година от реимбурсирането на FFR биха били -1 115 824,22 лв. и достигат до -1 594 034,60 лв. през третата година. Общият спестен разход възлиза на -4 038 221,00 лв. С увеличаване на дела пациенти, при които функционалната оценка на степента на стенозите е извършена чрез FFR, спестяванията за НЗОК биха се увеличили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медико-диагностичната дейност FFR при пациенти с многоклонова коронарна болест се определя като разходно ефективен терапевтичен подход в България спрямо ангиографски-базираната PCI (ICER = 50 456 лв./QALY) при праг от 51 510 лв./QALY. FFR-базираната стратегия за PCI при пациенти с една функционално-сигнификантна стеноза е разход-спестяващ подход (-853 лв. на пациент) спрямо ангиографски-базираната стратегия за PCI (съответно 3 297 лв. спрямо 4 150 лв.).

Анализът на бюджетното въздействие показва, че FFR-базираната стратегия за PCI е разход-спестяваща алтернатива на ангиографски-базирана стратегия. Спестяванията за НЗОК през първата година от реимбурсирането на FFR биха били -1,1 млн. лв. и достигат до -1,6 млн. лв. през третата година.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография // References

1. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van Der Voort P, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92(11):3183-3193.
2. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-224.
3. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PAL, et al. Economic Evaluation of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Cor-

As a conclusion from the cost analysis, we can summarize that for the analyzed time horizon of 3 years, the FFR-guided PCI strategy is a cost-saving alternative to the angiography-guided PCI. The savings of the NHIF for the first year of reimbursement of FFR would be -1 115 824,22 BGN and can reach up to -1 594 034,60 BGN in the third year. The total amount of saved costs would total up to -4 038 221,00 BGN. With the increase in the proportion of patients evaluated with FFR the savings of the NHIF would increase, as well.

CONCLUSION

The medico-diagnostic activity related to the measurement of FFR in patients with multi-vessel coronary artery disease is a cost-effective therapeutic approach in Bulgaria compared to the angiography-guided PCI (ICER = 50 456 BGN/QALY) with a cost-effectiveness threshold of 51 510 BGN/QALY. FFR-guided PCI strategy with one-vessel coronary artery disease patients is a cost-saving approach (-853 BGN) when compared to the angiography-guided PCI (4 150 BGN).

Budget impact analysis revealed that the FFR-guided PCI strategy is a cost-saving alternative approach to angiography-guided PCI. The savings of the NHIF during the first year of reimbursement of FFR would have been -1,1 million BGN and could reach -1,6 million BGN in the third year.

No conflict of interest was declared

onary Intervention in Patients With Multivessel Disease. *Circulation*. 2010;122(24):2545-2550.

4. Schampaert E, Kumar G, Achenbach S, et al. A global registry of fractional flow reserve (FFR)-guided management during routine care: Study design, baseline characteristics and outcomes of invasive management. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(4):E423-E431.

5. Siebert U, Bornschein B, Schnell-Inderst P, et al. Measurement of fractional flow reserve to guide decisions for percutaneous coronary intervention. *GMS Health Technol Assess*. 2008;4:Doc07.