

Príloha je zjednodušeným prekladom originálnej publikácie. Z originálnej publikácie sú prebrané aj obrázky a tabuľky. Celú publikáciu so všetkými prílohami a odkazmi na použitú literatúru nájdete na tomto odkaze:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ctr.13124>

Analýza užitočnosti nákladov umelej srdcovej pumpy v porovnaní s dvojitém premostením pred transplantáciou u pacientov s refraktérnym zlyhávaním srdca.

Úvod

Využitie a účinnosť umelej srdcovej pumpy (VAD) a extrakorporálneho membránového okysličovania (ECMO) bolo uvedené ako „most k transplantácii“ alebo „premostenie rozhodnutia“ u pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním. V roku 1999 Pagani a kolektív (1999), obhajovali koncept „most na most“ alebo „dvojitý most“ na transplantáciu srdca. Umiestňovanie ECMO je technicky menej náročné, preto sa navrhlo, že ECMO by mohlo poskytnúť záchranu pre hemodynamicky nestabilných pacientov na obnovenie dysfunkcie orgánov pred implantáciou VAD.

V súčasnosti aplikácia ECMO pred VAD na premostenie transplantácie zostáva nejednoznačná. Štúdia Marasca a kol. (2016) uvádza, že neexistuje významný rozdiel v prežití u pacientov po vykonaní dvojitého mostu (INTERMACS I/II) alebo s priamym VAD. Autor pripísal ekvivalentné výsledky prežitia tomu, že pacient s rýchlo zhoršujúcim sa stavom bol stabilizovaný pomocou ECMO a úspešne premostený na VAD. Magliato a kol. (2013) však komentovali, že je neprijateľné používať dočasné zariadenie, napr. ECMO, ako „záchranný prístup“ u pacientov s kardiogénnym šokom. Dvojnásobné invazívne postupy môžu zvyšovať riziko ďalšej morbidita a mortality a zvyšovať náklady na liečbu. Z toho dôvodu je nevyhnutné ekonomické hodnotenie zdravia pri používaní ECMO pred VAD na premostenie transplantácie srdca. V tejto štúdii bola použitá celoštátna databáza žiadostí na transplantáciu srdca, na vykonanie analýzy užitočnosti nákladov pri použití priamej VAD a dvojitého mosta.

Materiál a metodika

Analýza zdroja údajov a základného scenára

Táto analýza nákladovej užitočnosti bola vykonaná s použitím National Health Insurance Research Database (NHIRD) na Taiwane. NHIRD zahŕňa záznamy hospitalizovaných pacientov, ambulantných pacientov a lekárske výdavky z národného zdravotného poistenia, ktoré zahŕňa viac ako 99 % obyvateľstva na Taiwane. NHI na Taiwane od 1. januára 2009 zaistila implantáciu VAD a zariadenia VAD (CentriMag[®], Thoratec, Pleasanton, CA, USA) pre pacientov s Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) I-III. Počet implantovaných odolných VAD na Taiwane v poslednom desaťročí je mimoriadne obmedzený, pretože NHI neposkytuje žiadne dlhodobé zariadenie VAD. NHI tiež upravuje, že lekári musia vopred požiadať o povolenie k implantovaniu krátkodobého VAD. Ak chirurg nepožiadá vopred o povolenie, implantát VAD nebude uhradený. Avšak pacienti, ktorí majú indikovaný krátkodobý VAD, zvyčajne trpia urgentnou hemodynamickou nestabilitou. Časovo náročný proces tak môže oddialiť včasnú intervenciu. Z toho dôvodu celková situácia vedie k dvom spôsobom liečby pacientov

s kardiogénnym šokom. Prvým je uviesť pacienta na ECMO a následne čakať na povolenie implantovania krátkodobého VAD. Druhou stratégiou je požiadať o schválenie a súčasne vykonať implantáciu VAD.

V tejto štúdií boli zahrnutí všetci pacienti, ktorí požiadali o schválenie implantátu VAD v období od 1.januára 2010 do 31.decembra 2013. Po vylúčení pacientov mladších ako 18 rokov a pacientov s chýbajúcimi údajmi, bolo získaných 95 pacientov pre analýzu základných scenárov: 35 pacientov, ktorí dostávali priamy VAD ako premostenie transplantácie srdca a 60 pacientov, ktorí boli premostení indikovaním ECMO a VAD pred transplantáciou. Následne boli všetky údaje hospitalizovaných pacientov, ambulantných pacientov a nákladové údaje extrahované z NHIRD od dátumu aplikácie VAD. Všetci pacienti s pokračujúcim kardiogénnym šokom a rovnakými indikáciami VAD boli uvedení na respirátory, zatiaľ čo dostávali prvú mechanickú obehovú podporu, či už VAD alebo ECMO. 95 pacientov malo priemerný vek 48,4 rokov a 79 z nich (83,2 %) tvorili muži. Analýza základných scenárov bola vykonaná deterministickou modelovou analýzou.

Model rozhodovacej analýzy

Na základe perspektívy platiteľa NHI bol vyvinutý analytický model rozhodovania založený na Markovovom prístupe s využitím TreeAge Pro 2015 (Williamstown, MA, USA: TreeAge Software, Inc.) na vyhodnotenie dlhodobých nákladov a využitia priameho VAD oproti dvojitému mostu pred transplantáciou srdca (obrázok 1). Model obsahoval 3 vzájomné zdravotné stavy: stav 1. živý na priamej liečbe VAD alebo dvojitom moste, stav 2. po transplantácii srdca a stav 3. mŕtvy. Dĺžka cyklu bola 1 mesiac a časovým horizontom na vyhodnotenie dlhodobých účinkov bola dĺžka života. Pravdepodobnosti prechodov medzi zdravotnými stavmi boli počítané pre mieru mesačných udalostí podľa metódy tabuľky dĺžky života. Údaje boli získané z NHRID od 95 pacientov so základným stavom. Ako uvádza tabuľka 1, pravdepodobnosť mesačného prechodu zo stavu priameho VAD do stavu transplantácie bolo 0,25 počas prvých 4 mesiacov a 0,1538 po 5. mesiaci. Pravdepodobnosť prechodu zo stavu dvojitého mostu do stavu transplantácie srdca bola 0,172 v prvých 2 mesiacoch, 0,1379 v treťom mesiaci a 0,0909 po 4. mesiaci. Pravdepodobnosť prechodu zo stavu priameho VAD do stavu smrti bola 0,1935 v prvom mesiaci a 0,1081 po druhom mesiaci. Pravdepodobnosť prechodu zo stavu dvojitého mostu do stavu smrti bola prvý mesiac 0,1935 a po druhom mesiaci 0,1818. Pravdepodobnosť prechodu zo stavu transplantácie do stavu smrti bola v každom mesiaci 0,0244 (tabuľka 1).

Údaje o nákladoch boli zhromaždené z NHRID a odhadovali sa len priame náklady. Priame náklady zahŕňali náklady na hospitalizáciu, procedúry, lieky, transplantáciu srdca a mesačné sledovanie (tabuľka 1). Všetky náklady boli uvedené v nových taiwanských dolároch (NTD) a boli diskontované 3% ročnou sadzbou tak, aby odrážali súčasnú hodnotu. Niektoré náklady boli prevedené na americké doláre (USD) kurzom 31 NTD = 1 USD. Zdravotné výsledky boli merané rokmi života (LY) a kvalitou upravených rokov života (QALY). Na Taiwane neexistovali dostupné celoštátne údaje o kvalite života, preto váhy užitočnosti boli prebrané zo štúdie Sutcliffa a kol. (2013). Ročná miera užitočnosti pre priamu VAD alebo dvojitý most bola 0,74 a pre transplantáciu srdca 0,83 (tabuľka 1). Všetky výsledné benefity boli rovnako diskontované 3% ročnou sadzbou. V modeli sa rátala 1., 3. a 5. ročná miera transplantácie a mortality, LYs, QALYs a nákladov.

Výsledky analýzy užitočnosti boli prezentované ako hodnota ICER, ktorá bola rátaná ako prírastkové náklady za QALY. Bolo vyrátané ICER v treťom, desiatom roku a v celkovom živote. Miera prežitia bola odhadnutá Kaplan-Meierovou metódou a porovnávala sa logaritmickým testom. Cenzúra neukázala žiadnu udalosť až do konca sledovania (31.12.2014).

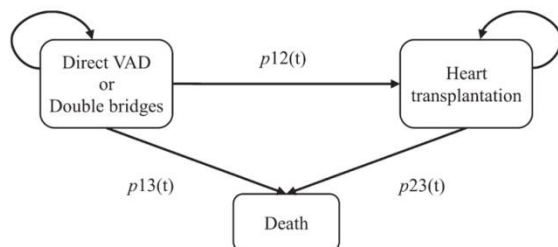


FIGURE 1 Graphical representation of the Markov model: $p_{12}(t)$, probability of a patient receiving heart transplant t months after direct VAD or double bridges implant; $p_{13}(t)$, probability of a patient dying t months after direct VAD or double bridges implant, before heart transplantation; $p_{23}(t)$, probability of a patient dying t months after heart transplantation. VAD, ventricular assist device

Obrázok 1. Prechody v Markovovho modelu

Analýza senzitivity

Analýza citlivosti zahŕňala deterministické a pravdepodobnostné analýzy citlivosti s cieľom vyhodnotiť účinky prirodzených neistôt v odhadoch parametrov na výsledky modelu. Deterministická analýza bola vykonaná jednosmerným modelom a výsledky boli ilustrované tornádovým diagramom. Pravdepodobnostná analýza citlivosti bola vykonaná simuláciou Monte Carlo, ktorá mala 100 opakovaní. Výsledky pravdepodobnostnej analýzy citlivosti boli prezentované úrovňou prírastkovej nákladovej efektivity a krivkou prijateľnosti nákladovej efektívnosti.

Výsledky

Analýza základného scenára

Odhadovaná miera transplantácie srdca, úmrtnosť a výsledky v oblasti zdravia Markovovho modelu je uvedená v tabuľke 2. Skupina s priamou VAD v porovnaní so skupinou dvojitého mosta malo vyššiu mieru transplantácii srdca (48,8 % oproti 23,8 % v 1. roku, 27,4% oproti 13,3 % v 3. roku, 15,2 % oproti 7,4 % v 5. roku), nižšiu mortalitu (49,9 % oproti 75,2 % v 1. roku, 72,6 % oproti 86,7 % v 5. roku), a dlhší čas života LYS a QALYs (LYS: 2,31 vs 1,18; QALYs: 1,90 vs 0,97). Po úspešnom preklopení na transplantáciu srdca mala skupina priamej VAD výrazne vyššiu dvojročnú mieru prežitia než skupina dvojítých mostov (87,1 % vs. 72,9 %, $P = 0,046$).

V tabuľke 3 výsledky analýzy základných scenárov ukázali, že skupina priamej VAD bola dominantná v porovnaní so skupinou dvojítých mostov. Skupina s priamou VAD mala nižšie náklady ako skupina s dvojítym mostom (2 505 904 NTB [80 836 USD] oproti 3 787 505 NTD [122 178 USD] za 3. rok; 2 925 635 NTD [94 375 USD] oproti 3 991 835 NTD [128 769 USD] v 10. roku; a 2 973 203 NTD [95 910 USD] oproti 4 014 991 NTD [129 516 USD] za celý život). Navyše mala skupina s priamou VAD vyššie

QALY než skupina s dvomi mostmi (1,11 vs 0,89 v 3. roku; 1,66 vs 0,85 v 10. roku a 1,73 vs 0,89 v celom živote).

Analýza senzitivity

Deterministická analýza citlivosti odhalila vplyv zmien modelových parametrov na zmeny v ICER (obrázok 2). V porovnaní so skupinou dvojitéch mostov mala skupina s priamou VAD konzistentne nižšie náklady a vyššie hodnoty QALY počas všetkých variácií v modelových parametroch, čo viedlo k negatívnemu ICER. Najvplyvnejším parametrom na ICER bola pravdepodobnosť prechodu zo stavu transplantácie srdca do stavu smrti, po ktorej nasledovala pravdepodobnosť prechodu zo stavu dvojitéch mostov do stavu smrti v 2. mesiaci a pravdepodobnosť prechodu zo stavu priamej VAD do stavu smrti tiež v 2. mesiaci (obrázok 2).

Výsledky pravdepodobnostnej analýzy citlivosti sú uvedené na obrázku 3. Pravdepodobnostná analýza citlivosti odhalila, že skupina s priamou VAD mala nižšie náklady (4 061 331 NTD [131 011 USD] vs 4 534 751 NTD [146 282 USD]) a vyššie QALY (3,17 vs 1,60) ako skupina s dvoma mostmi. Úroveň nárastu nákladovej efektivity ukázala, že skupina s priamou VAD bola dominantná v porovnaní so skupinou s dvoma mostmi. Obrázok 4 znázorňuje krivku prijateľnosti nákladovej efektivity, ktorá odhalila, že skupina s priamou VAD je nákladovo efektívna. Na všetkých úrovniach prekročila 75% ochotu platiť, ako porovnanie skupiny s priamou VAD a skupiny s dvoma mostmi.

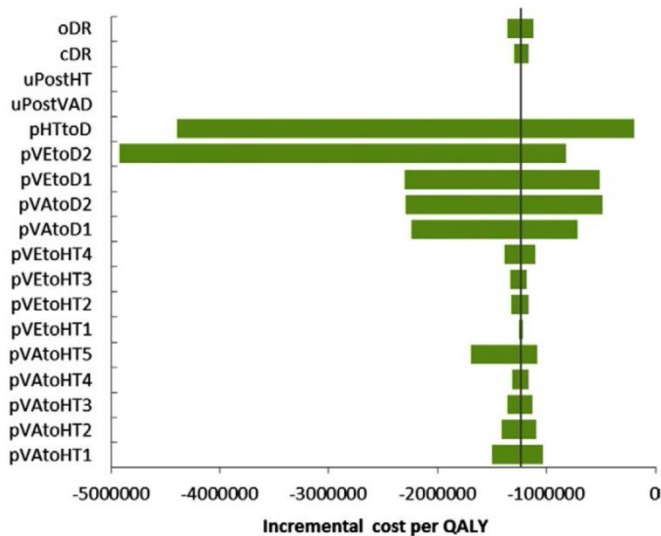


FIGURE 2 Tornado diagram of deterministic sensitivity analysis. Costs were presented in New Taiwan Dollars (NTD). QALYs, quality-adjusted life years; HT, heart transplantation; D, death; VAD, ventricular assist device; VE, double bridges; VA, direct VAD; c, cost; u, utility; p, transition probability

Obrázok 2. Tornádový diagram deterministickej analýzy citlivosti

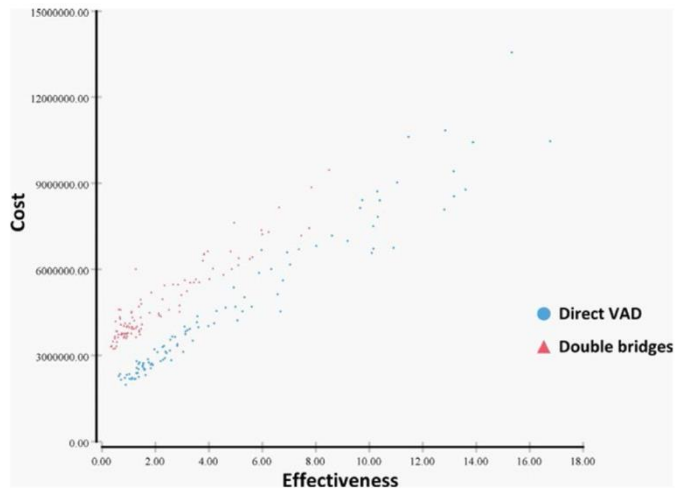


FIGURE 3 Scatterplot of probabilistic sensitivity analysis. Costs were presented in New Taiwan Dollars (NTD). VAD, ventricular assist device

Obrázok 3. Výsledky pravdepodobnostnej analýzy citlivosti

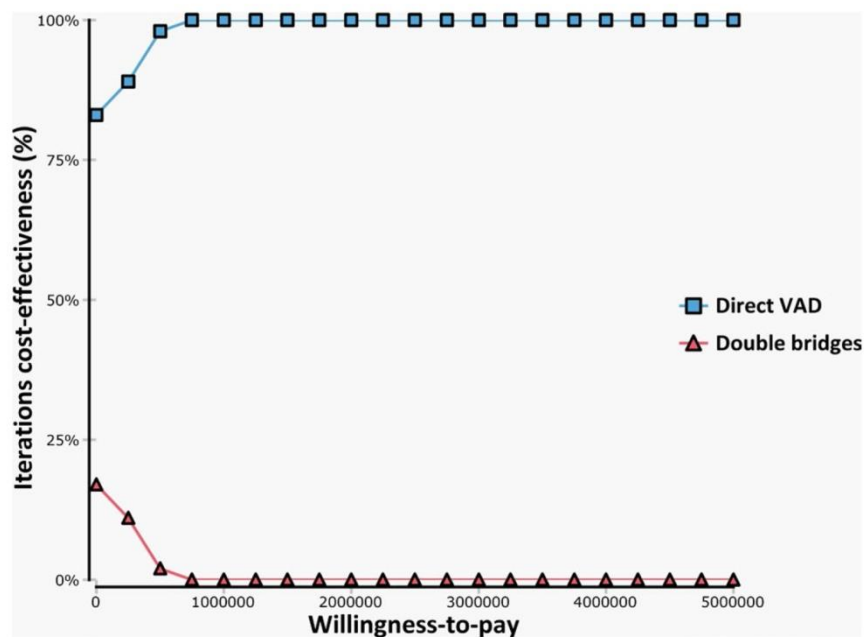


FIGURE 4 Cost-effectiveness acceptability curve. VAD, ventricular assist device

Obrázok 4. Krivka prijateľnosti nákladovej efektivity

Záver

Z perspektívy platcu zdravotnej poisťovne bolo zistené, že priama VAD ako most pred transplantáciou srdca je nákladovo efektívnejšia ako použitie počiatočného ECMS pred VAD u pacientov s refraktérnym srdcovým zlyhaním.

Tabuľka 1. Odhad a informačné zdroje vstupných parametrov modelu

Vstupné parametre	Hodnota	Štandardná chyba	Distribúcia	Zdroj informácií
Pravdepodobnosť prechodu				
Priamy VAD pred HT				
1. mesiac	0,25	0,0765	Beta	NHIRD
2. mesiac	0,25	0,0765	Beta	NHIRD
3. mesiac	0,25	0,0765	Beta	NHIRD
4. mesiac	0,25	0,0765	Beta	NHIRD
≥ 5. mesiac	0,1538	0,1415	Beta	NHIRD
Dvojitý most pred HT				
1. mesiac	0,172	0.0553	Beta	NHIRD
2. mesiac	0,172	0.0553	Beta	NHIRD
3. mesiac	0,1379	0.0906	Beta	NHIRD
≥ 4. mesiac	0.0909	0.0867	Beta	NHIRD
Z VAD do stavu smrti				
1. mesiac	0.1935	0.071	Beta	NHIRD
≥ 2. mesiac	0.1081	0.0722	Beta	NHIRD
Z dvojitého mostu do stavu smrti				
1. mesiac	0.4821	0.0668	Beta	NHIRD
≥ 2. mesiac	0.1818	0.0822	Beta	NHIRD
HT do stavu smrti	0.0244	0.0241	Beta	NHIRD
Vstupné parametre	Hodnota	Štandardná chyba	Distribúcia	Zdroj informácií
Náklady				
Náklady hospitalizácie				
Priamy VAD	1 405 386,90	107 325,10	Gamma	NHIRD
Dvojitý most	2 219 189,80	122 251,20	Gamma	NHIRD
HT	1 647 699,25	99 161,07	Gamma	NHIRD
Náklady na mesačné kontroly				
Priamy VAD				
1. mesiac	332 469,50	151 993,90	Gamma	NHIRD
2. mesiac	127 766,00	85 354,29	Gamma	NHIRD
3. mesiac	22 916,00	16 977,60	Gamma	NHIRD
≥ 4. mesiac	8 761,00	1 855,10	Gamma	NHIRD
Dvojitý most				
1. mesiac	2 219 189,80	122 251,20	Gamma	NHIRD
2. mesiac	529 273,31	164 626,80	Gamma	NHIRD
3. mesiac	529 273,31	164 626,80	Gamma	NHIRD
4. mesiac	529 273,31	164 626,80	Gamma	NHIRD
5. mesiac	452 057,63	237 844,40	Gamma	NHIRD

6. mesiac	452 057,63	237 844,40	Gamma	NHIRD
7. mesiac	347 366,00	157 842,80	Gamma	NHIRD
8. mesiac	347 366,00	157 842,80	Gamma	NHIRD
≥ 9. mesiac	139 907,33	109 951,30	Gamma	NHIRD
HT				
1. mesiac	132 066,03	35 297,77	Gamma	NHIRD
2. mesiac	132 066,03	35 297,77	Gamma	NHIRD
3. mesiac	132 066,03	35 297,77	Gamma	NHIRD
4. mesiac	132 066,03	35 297,77	Gamma	NHIRD
≥ 5. mesiac	52 121,20	6 977,68	Gamma	NHIRD
Hodnota utility				
Po priamom VAD alebo dvojitom moste	0,74	0,075	Beta (Alpha: 24,57; Beta: 8,63)	Sutcliffe a kol.
Po HT	0,83	0,005	Beta (Alpha: 4683,69; Beta: 959,31)	Sutcliffe a kol.

VAD - ventricular assist device; HT - heart transplantation; NHIRD - National Health Insurance Research Database.

Náklady sú uvedené v New Taiwan Dollars (NTD)

Tabuľka 2. Odhadované výsledky Markovovho modelu

	Priame VAD	Dvojité most
Počet pacientov	35	60
Muži (%)	28 (80,0)	51 (85,0)
Vek	49,3 (12,5)	47,9 (12,1)
Pravdepodobnosť		
HT		
1. rok	48,8 %	23,8 %
3. rok	27,4 %	13,3 %
5. rok	15,2 %	7,4 %
Smrť		
1. rok	49,9 %	75,2 %
3. rok	72,6 %	86,7 %
5. rok	84,8 %	92,6 %
LYs za život (nediskont.)	2,31	1,18
QALY za život (nediskont.)	1,90	0,97

VAD - ventricular assist device; HT - heart transplantation; LYs - life years; QALYs - quality-adjusted life years.

Tabuľka 3. Výsledky analýzy základného scenára

	Priame VAD	Dvojité most
3. rok		
Náklady	2 505 904	3 787 505
Δ Nákladov	- 1 281 601	--
QALYs	1,11	0,59
Δ QALYs	0,52	--
ICER	Dominantný	--
10. rok		
Náklady	2 925 635	3 991 835
Δ Nákladov	- 1 066 200	--
QALYs	1,66	0,85
Δ QALYs	0,81	--
ICER	Dominantný	--
Za celý život		
Náklady	2 973 203	4 014 991
Δ Nákladov	- 1 041 788	--
QALYs	1,73	0,89
Δ QALYs	0,84	--
ICER	Dominantný	--

VAD - ventricular assist device; QALY - quality-adjusted life-year; ICER - incremental cost-effectiveness ratio.

Náklady sú uvedené v New Taiwan Dollars (NTD)

Príloha je zjednodušeným prekladom originálnej publikácie. Z originálnej publikácie sú prebrané aj obrázky a tabuľky. Celú publikáciu so všetkými prílohami a odkazmi na použitú literatúru nájdete na tomto odkaze:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ctr.13124>