

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://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28961>

Včasná detekcia a následná liečba hepatocelulárneho karcinómu: Analýza efektívnosti nákladov vo Francúzsku a USA

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je najčastejším primárnym malígnym nádorom pečene. Každoročne si vyžiada vyše 700 000 životov po celom svete. Incidencia vo Francúzsku je okolo 8 000 prípadov ročne so stúpajúcou tendenciou. Vo väčšine prípadoch sa HCC objavuje u pacientov s chronickým ochorením pečene, najčastejšie v štádiu cirhózy pečene alebo ako výsledok po infekcii vírusom hepatitídy B a C, pri nadmernom užívaní alkoholu alebo nealkoholickej steatohepatitíde. Pacienti sú dlho asymptomatickí, v dôsledku čoho im nie je poskytnutá zodpovedajúca starostlivosť a monitoring zdravotného stavu. Aj napriek tomu je ročná incidencia tohto štádia HCC v rozmedzí 1-7 %, v závislosti od príčiny vzniku choroby. Následná terapia (transplantácia pečene – LT, resekcia pečene – LR, rádiovlnová ablácia – RFA) je určená pre rané štádia tumorov. Praktická príručka Francúzskej národnej zdravotnej inštitúcie v súlade so všetkými ostatnými príručkami z Európy, USA a Ázie, odporúča 2x ročne ultrazvukové vyšetrenie pre včasné odhalenie HCC. Cieľom práce bolo posúdiť efektívnosť uplatňovania zlatého štandardu – USG 2x ročne v porovnaní so súčasnou praxou.

Materiály a metódy

Bol vytvorený Markovov model na simuláciu pacientov s diagnózou kompenzovanej cirhózy pečene, podľa štádia ochorenia pečene a typu liečby. Porovnával sa zlatý štandard s reálnou praxou z hľadiska výskytu, prežitia a nákladov spojených s HCC. Časový horizont bol 10 rokov. Diskontná sadzba bola 4%, rovnako pre náklady aj výstupy, po 1 roku. Ekonomické hodnotenie sa uskutočnilo z pohľadu francúzskeho a amerického systému zdravotnej starostlivosti v 2 samostatných analýzach. Základným rokom analýzy a nákladov bol rok 2015. Sledovali sa francúzske smernice a odporúčania CHEERS pre ekonomické hodnotenie a modelovanie.

Cieľovou populáciou bolo 1 000 fiktívnych pacientov s kompenzovanou cirhózou pečene reprezentatívne vyčlenených podľa veku a pohlavia – vek 55+ po zaradení do kohorty, a 65 % tvorila mužská populácia.

Stratégie

Zlatým štandardom je polročná kontrola vyšetrením USG. V prípade podozrenia na prítomnosť výrastkov, zahŕňal ďalší postup magnetickú rezonanciu (MRI), počítačovú tomografiu (CT) a ak bolo potrebné, tak podľa najpoužívanejšej medzinárodnej príručky aj biopsiu pečene. Boli pridané konzultácie u špecialistov pre pacientov s cirhózou s alebo bez výrastkov. Čo sa týka neinvazívnej diagnostiky lézií o veľkosti 1-2 cm, Európska asociácia pre výskum pečene a Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny v roku 2012 uviedla, že je táto možnosť náročná. Za týchto okolností odborníci odporúčali použiť na diagnostiku 2 odlišné techniky zobrazovania, pričom len jedna z nich bola deklarovaná ako dostačujúca na odhalenie lézií o veľkosti 2 cm. V súvislosti s týmito výsledkami bola v tejto práci braná ako prahová hodnota tumoru 2 cm.

Zdroje dát

Boli použité dve prospektívne multicentrické francúzske kohorty: the ANRS CO12 CirVir cohort, doplnené o odporúčané informácie získané z testov vychádzajúcich z platných príručiek; a CHANGH cohorts. ANRS CO12 CirVir kohorta je prospektívna kohorta, popisujúca klinický priebeh kompenzovanej vírusovej cirhózy, založenej na periodickom získavaní dát a analyzovaní preddefinovaných výsledkov. CHANGH je veľká prospektívna kohorta pacientov s HCC prijatých z centier primárnej starostlivosti vo Francúzsku a sledovaných nasledujúcich 5 rokov. Francúzska multicentrická randomizovaná štúdia, ktorá porovnávala 3- a 6-mesačné sledovanie prežívania v USA, poskytla informácie o incidencii HCC v USA.

Štruktúra modelu

Zdravotné stavy boli vyberané tak, aby popísali prirodzený vývoj a liečebné postupy pacientov s kompenzovanou cirhózou (zjednodušený model je na obrázku 1). Pacienti boli zaradení do skupiny kompenzovanej cirhózy po diagnostikovaní výrastkov alebo pri rakovine pečene prešli do stavu nemalígnych výrastkov alebo HCC. Terapia HCC zahŕňala chirurgické LR, perkutánne RFA a LT. Na základe údajov o kohortách bola použitá distribúcia pre každý liečebný postup prvej línie vo Francúzsku: v prípade monitorovania za pomoci zlatého štandardu 16 % LR, 72 % RFA, 12 % LT oproti monitorovaniu v reálnych podmienkach 34 %, 38 % a 28 %. Tieto percentá predstavovali skutočnú liečbu a zohľadnili obmedzenia prístupu ako je dostupnosť orgánov. Pacienti, ktorí potrebovali paliatívnu starostlivosť, dostávali chemoembolizáciu, systémovú terapiu (sorafenib) alebo inú paliatívnu starostlivosť. Po resekcii pečene alebo RFA mohli pacienti prechádzať do stavu úspešne liečení a potom do skupiny relapsov. Štádia nemalígnych nádorov a úspešne liečených boli prechodnými stavmi, kde pacienti ostávali maximálne 2 roky. Po LT sa pacienti udržiavali v štádiu úspešne liečení až do smrti alebo do relapsu HCC. Pacienti v skupine relapsu mohli prechádzať iba na jeden z dvoch liečebných postupov: perkutánne RFA alebo LT. Smrť bola absorbujúcim stavom kombinujúcim mortalitu špecifickú pre chorobu s úmrtnosťou podľa veku a pohlavia. Trvanie cyklu bolo 3 mesiace. Pravdepodobnosti prechodu boli určené na základe kumulatívnych pravdepodobností pomocou klesajúcej exponenciálnej aproximácie metódy priemernej dĺžky života.

Zdravotné výstupy

Výstupom pre použitý model bolo prežívanie. Každý zdravotný stav bol spojený s mierou prežitia a prežitie sa hodnotilo počas 10 rokov.

Náklady

Francúzske náklady.

V skupine pacientov monitorovaných v reálnych podmienkach boli náklady starostlivosti o cirhózu s výrastkom menším ako 2 cm stanovené na základe ročných nákladov u dlhodobých pacientov s cirhózou podľa schémy Francúzskeho sociálneho poistenia. V skupine monitorovanej zlatým štandardom boli pridané náklady za 2 USG navyše a konzultáciu u špecialistu pre cirhózu raz ročne. Pre stav s výrastkami boli pridané náklady za 4 USG navyše, konzultácia u špecialistu raz ročne a 1 vyšetrenie MRI alebo CT. V skupine s reálnymi podmienkami náklady úspešne liečeného pacienta boli stanovené na základe schémy ročných nákladov dlhodobej starostlivosti o pacientov s HCC. V skupine zlatého štandardu boli pridané extra náklady za 4 konzultácie u špecialistu, 4 USG vyšetrenia a jedno

MRI alebo CT vyšetrenie na každý rok. Náklady na liečebnú starostlivosť o HCC boli odhadnuté z databázy francúzskych národných nemocničných pohľadávok za rok 2012, ktorá zbiera súvisiace anonymizované zdravotné záznamy všetkých francúzskych pacientov a denných prípadov prijímania vo verejných aj súkromných nemocniciach pomocou DRG systému. Boli vybrané všetky nemocničné pobyty súvisiace s LR, RFA alebo LT, pre ktoré bola HCC ako primárna alebo sekundárna diagnóza spolu so všetkými súvisiacimi readmisiami do 3 mesiacov od počiatkovej hospitalizácie. Pre pacientov v stave po úspešnej transplantácii boli náklady stanovené vylúčením všetkých pobytov v nemocnici zodpovedajúcich monitorovaniu transplantácie alebo zlyhaniu transplantátu 3 mesiace po transplantácii. Pridaná bola post transplantačná liečba. Paliatívna terapia kombinovala chemoembolizáciu, systémovú terapiu a iné paliatívne postupy. Boli identifikované všetky hospitalizácie spojené s chemoembolizáciou a paliatívnou terapiou, pre ktoré bola HCC primárnou alebo sekundárnou príčinou, ako aj readmisia počas nasledujúcich 3 mesiacov. Vzhľadom na to, že sorafenib sa užíva doma, boli pridané náklady za liek. Využitie zdrojov bolo odhadnuté pre každý stav a bolo získané počas 10-ročného obdobia modelu. Prostriedky mimo nemocnice boli ocenené pomocou SHI taríf a nemocničné prostriedky pomocou tarifu DRG, ku ktorému boli pridané denné doplnky za intenzívnu starostlivosť. Náklady sa aktualizovali v roku 2013 na doláre.

USA náklady.

Pri odhadovaní nákladov pre každý zdravotný stav alebo pre každú zdravotnú zložku bola uskutočnená systematická revízia literatúry. Porovnané boli údaje o nákladoch štúdií od roku 2010 do roku 2016, pre zdravotné stavy v danom modeli. Jednotkové náklady na sledovanie a postupy boli získané z Medicare Ambulance Prospective Payment System.

Ekonomické hodnotenie

Ekonomické hodnotenie stanovilo náklady a roky života zlatého štandardu v porovnaní s reálnou praxou. Pretože je dôležitá pravdepodobnosť vstupu prvolíniovej liečby a výberu prvolíniovej liečby, bola vykonaná celková analýza s pevnou trojkombináciou prvotriednych liečebných postupov (RFA, LT, LR) a tri subanalýzy, kde sa predpokladalo, že na terapiu sa použije iba jedna z nich. Tieto subanalýzy poskytujú priame porovnanie účinnosti liečby prvej línie. Výsledky sú prezentované ako ICER za získaný rok života (LYG).

Uskutočnili sa jednosmerné analýzy citlivosti na nasledujúce parametre: pravdepodobnosť detekcie výrastkov u pacientov s cirhózou v reálnej praxi, pravdepodobnosť diagnostikovania liečeného HCC u pacientov s cirhózou metódou zlatého štandardu, a náklady na paliatívnu chemoterapiu, diskontná sadzba. Bol zmenený podiel každej liečebnej metódy prvej línie v skupine zlatého štandardu: 85-38 % pre RFA, 7-34 % pre LR, a 8-28 % pre LT. Taktiež bol testovaný vplyv rovnomernej distribúcie liečebných procedúr prvej línie v oboch skupinách s použitím rozdelenia na základe reálnej praxe (34 % LR, 38 % RFA a 28 % LT), a nakoniec bola testovaná reverzná distribúcia oboch prípadov (zlatý štandard: 34 % LR, 38 % RFA a 28 % LT, reálna prax: 16 % LR, 72 % RFA, 12 % LT).

Rovnako bola vykonaná pravdepodobnostná analýza senzitivity s cieľom vyriešiť neistotu v modelových parametroch. Štatistické rozdelenia boli priradené parametrom modelu na vyhodnotenie neistoty okolo bodových odhadov. Použitá bola distribúcia beta pre pravdepodobnosti a náklady prechodu a jednotná distribúcia pre diskontnú sadzbu. Neistota

vo všetkých parametroch modelu bola hodnotená použitím simulácie Monte Carlo, náhodne nameraných hodnôt parametrov 1 000-krát od zodpovedajúcich rozdelení. Výsledky simulácií sa použili na vytvorenie krivky prijateľnosti nákladovej efektívnosti s cieľom preskúmať pravdepodobnosť, že monitorovanie so zlatým štandardom by bolo ekonomicky výhodnejšie v porovnaní s monitorovaním v reálnej praxi pri akejkoľvek prahovej hodnote efektívnosti nákladov.

Testovaná bola interná platnosť Markovovho modelu výpočtom očakávanej dĺžky života pacientov pre každú stratégiu a výsledky boli porovnané s údajmi francúzskych dát. Všetky analýzy používali program Microsoft Office Excel 2010 a plug-in @ RISK6 pre program Microsoft Office Excel 2010. Keďže všetky údaje boli získané zo sekundárnych zdrojov bez informácií na úrovni pacientov, táto štúdia bola vyňatá z preskúmania a schválenia ľudských subjektov. Autorizačné čísla boli 905463 pre kohorty ANRS CO12 CirVir a CCTIRS 07.454bis pre kohortu CHANGH.

Výsledky

Celkové prežitie v období 10 rokov bolo 76% pri monitorovaní zlatým štandardom a 67% v skupine s použitím reálnej praxe. V skupine zlatého štandardu bolo počas 10-ročného obdobia diagnostikovaných 37% pacientov s rakovinou pečene, oproti skupine s reálnou praxou, kde to bolo 34%. V populácii s diagnostikovanou rakovinou pečene malo prístup k jednému z troch postupov prvolíniovej terapie 79% pacientov v skupine zlatého štandardu a 34% pacientov v skupine reálnej praxe.

Rozdiel v nákladoch medzi oboma skupinami bol 648 USD (zlatý štandard: 87 476 USD, reálna prax: 86 869 USD) s cenami z Francúzska a 11 965 USD (93 795 USD oproti 81 829 USD) s cenami USA. Priemerné prežitie sa zvýšilo o 0,37 roka v skupine zlatého štandardu (7,18 oproti 6,81). Globálna hodnota ICER bola 1 754 USD/LYG s francúzskymi nákladmi a 32 415 USD/LYG s nákladmi USA, za predpokladu, že v oboch prípadoch sa použila vopred definovaná kombinácia liečby prvej línie s prevahou RFA v skupine zlatého štandardu (57% oproti 15%). Keď bol účinok rozdielu v prvej línii liečebného postupu zrušený priradením rovnakej liečby všetkým pacientom, francúzske ICER bolo 3 022 USD/LYG pre RFA, 6 387 USD/LYG pre LR, 23 594 USD/LYG pre LT (tabuľka 1A). Americké ICER bolo 39 165 USD/LYG pre RFA, 38 776 USD/LYG pre LR a 164 557 USD/LYG pre LT (tabuľka 1B).

Analýza senzitivity

Pri analýze jednosmernej citlivosti bol maximálny ICER 14 124 USD/LYG pri francúzskych nákladoch a 95 495 USD/LYG pri amerických nákladoch, respektíve priemerný ICER 5 578 USD a 37 715 USD s priemerným rozdielom 0,39 LYG, ak priradíme reverzne mix všetkých prvolíniových liečebných postupov. Druhý maximálny ICER bol 10 091 USD/LYG s francúzskymi nákladmi a 74 999 USD/LYG s americkými nákladmi, respektíve priemerné ICER bolo 3 895 USD a 28 946 USD s priemerným rozdielom 0,39 LYG po priradení oboch skupinám liečebnú kombináciu prvolíniovej liečby založenú na rozdelení zo skupiny sledovania reálnej praxe. V najlepšom prípade bol minimálny ICER pre francúzske náklady záporný. To indikuje dominanciu postupu zlatého štandardu – 799 USD/LYG s priemernými ICER – 290 USD za priemernú zmenu 0,36 LYG, pridelenú možnosti rozdelenia každej liečby prvej línie v skupine zlatého štandardu s preferenciou RFA. Pri amerických nákladoch, toto ICER bolo 21 099 USD/LYG s priemerným ICER 7 659 USD

(tabuľka 2). Bol testovaný vplyv dozoru nákladov v USA na ICER, kde bolo zistené, že 50% zníženie nákladov na návštevu kliník a zobrazovacie techniky, delilo ICER tromi, na 10 050 USD/LYG.

Analýzou pravdepodobnosti citlivosti sa zistilo, že monitorovanie zlatým štandardom bolo efektívnejšie, ale aj nákladovo náročnejšie, ako používanie reálnej praxe (obrázok č. 1). Päťdesiat percent opakovaní kleslo pod 3 374 USD/LYG a 90 % pod 4 729 USD/LYG (obrázok č. 2) pri francúzskych nákladoch a pri amerických nákladoch pod 44 329 USD/LYG a 60 097 USD/LYG.

Vo Francúzsku bol priemerný ICER 9 492 USD/LYG pre pacienta primárne podstupujúceho terapiu pomocou LR, 6 076 USD/LYG pri primárnej terapii RFA a 27 665 USD/LYG pri terapii LT. V USA predstavovali ICER 57 378 USD (14 907 USD/LYG) pre LR, 59 215 USD (15 516 USD/LYG) pre RFA a 189 139 USD (28 532 USD/LYG) pre LT.

Na testovanie platnosti modelu bola vykonaná simulácia za 10-ročný časový horizont. Bolo zistené, že predpokladaná dĺžka života pacientov s diagnostikovanou cirhózou pečene vo veku 55 rokov v skupine sledovania zlatým štandardom je 25,3 rokov a v skupine sledovanej reálnou praxou 21,4 rokov. Čo bolo v súlade s priemernou dĺžkou života francúzskej populácie 29,2 rokov v 55. a 24,6 rokov v 60.

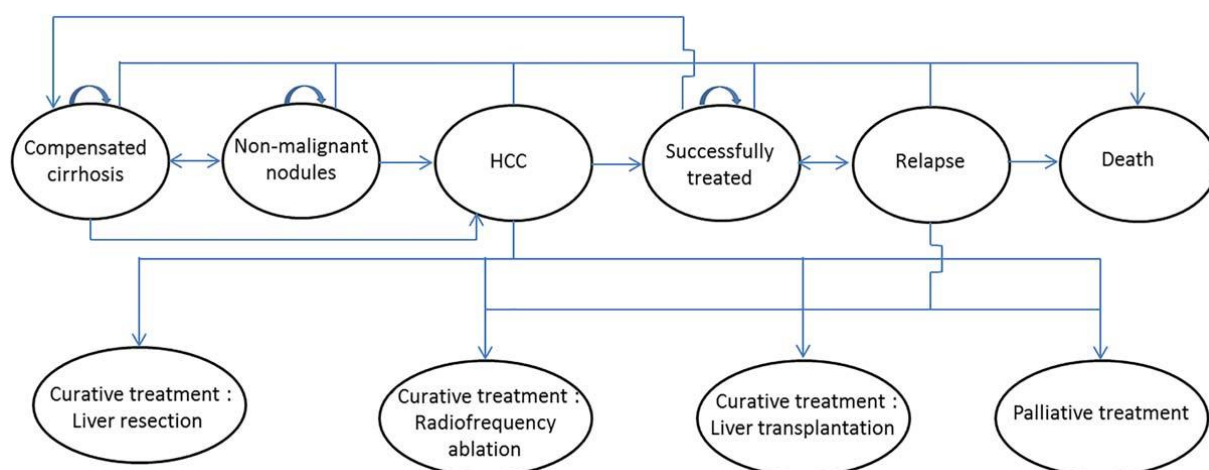
Tabuľka 1. Základné výsledky analýzy nákladovej efektívnosti podľa liečebného postupu prvej línie

Pravdepodobnosť každej z prvolíniových postupov v každej skupine		Zlatý štandard (%)		Reálna prax (%)	
Rádiofrekvenčná ablácia (RFA)		72		38	
Resekcia pečene (LR)		16		34	
Transplantácia pečene (LT)		12		28	
A. Analýza s francúzskymi nákladmi					
		Monitorovanie zlatým štandardom	Monitorovanie v reálnej praxi	Rozdiel	ICER (USD/LYG)
LR ako prvolíniová terapia	Náklady na pacienta (USD) Roky života	87 769 7,20	85 251 6,81	2 517 0,39	6 381
RFA ako prvolíniová terapia	Náklady na pacienta (USD) Roky života	84 971 7,16	83 848 6,79	1 123 0,37	3 022
LT ako prvolíniová terapia	Náklady na pacienta (USD) Roky života	102 119 7,22	92 790 6,82	9 329 0,40	23 594
Celkový priemer	Náklady na pacienta (USD) Roky života	87 476 7,18	86 829 6,81	648 0,37	1 754
B. Analýza s nákladmi USA					
		Monitorovanie zlatým štandardom	Monitorovanie v reálnej praxi	Rozdiel	ICER (USD/LYG)
LR ako prvolíniová terapia	Náklady na pacienta (USD) Roky života	82 388 7,20	67 105 6,81	12 283 0,39	38 776
RFA ako prvolíniová terapia	Náklady na pacienta (USD) Roky života	81 025 7,16	66 468 6,79	14 556 0,37	39 165
LT ako prvolíniová terapia	Náklady na pacienta (USD) Roky života	185 622 7,22	120 556 6,82	164 557 0,40	164 557
Celkový priemer	Náklady na pacienta (USD) Roky života	93 795 7,18	81 829 6,81	11 965 0,37	32 415

Tieto výsledky boli priemerované podľa pravdepodobnosti každej liečby prvej línie v skupinách so zlatým štandardom a reálnej praxe a boli použité na výpočet konečného ICER. Boli uvedené príslušné mixy liečebných postupov prvej línie v každej skupine, ktoré sa použili na odhad priemerného ICER.

Tabuľka 2. Výsledky jednosmernej analýzy citlivosti

Parametre	Minimálne ICER (USD/LYG)		Maximálne ICER (USD/LYG)	
	Analýza francúzskych nákladov	Analýza USA nákladov	Analýza francúzskych nákladov	Analýza USA nákladov
Pravdepodobnosť prechodu po detekcii výrastkov u pacientov s cirhózou v reálnej praxi	1 688	31 916	3 229	43 440
Pravdepodobnosť prechodu diagnostikovaním liečiteľného HCC u pacientov s cirhózou monitorovaných zlatým št.	1 754	32 415	3 055	65 762
Náklady paliatívnej chemoterapie	1 754	32 415	2 769	33 250
Diskontná miera	1 333	24 634	1 998	36 924
Distribúcia každej liečebnej metódy 1. línie monitorovaním zlatým št. v prospech RFA	-799	21 099	1 754	32 415
Distribúcia každej liečebnej metódy 1. línie monitorovaním zlatým št. v prospech LR	1 754	32 415	3 336	32 398
Rovnaká distribúcia každej liečebnej metódy 1. línie v oboch skupinách s použitím rozdelenia na základe reálnej praxe	1 754	32 415	10 091	74 999
Reverzná distribúcia každej liečebnej metódy v oboch skupinách navzájom	1 754	32 415	14 124	95 495



Obrázok 1. Zjednodušený model prechodových stavov ilustrujúci progresiu choroby a možnosti intervencie

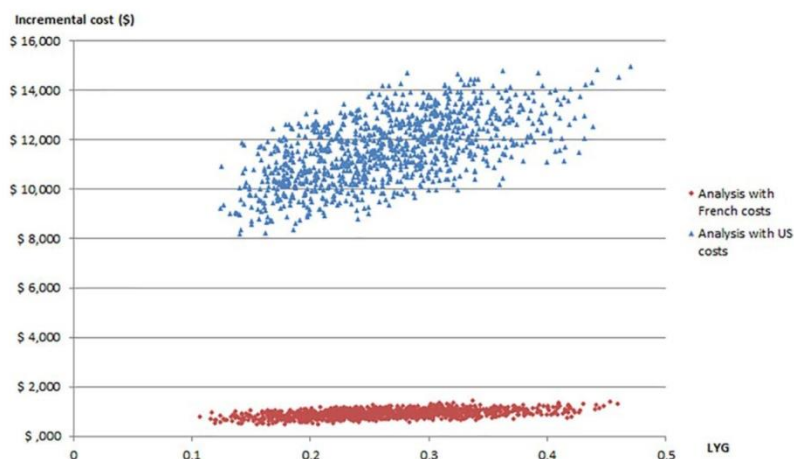


FIG. 2. Scatter plot for the model combining all treatment options with French (red) and U.S. (blue) costs. The respective mixes of first-line curative treatments in the gold-standard and real-life monitoring are presented in the table below.

	Gold Standard (%)	Real Life (%)
Radiofrequency ablation	72	38
Liver resection	16	34
Liver transplantation	12	28

In the probabilistic analysis, the average incremental cost was \$891 with French costs and \$11,580 with U.S. costs, the average difference was 0.26 LYG, and the average ICER was \$3,535 per LYG (SD = \$908/LYG) with French costs and \$46,063 per LYG (SD = \$10,010/LYG) with U.S. costs.

Obrázok 2. Model nákladov terapií vo Francúzsku a USA

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://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28961>