NECA 비교효과연구 사례 1: Stent

2012.11.30

연세대학교 약학대학 서혜선

목차

1. 연구소개

2. 연구방법

3. 연구결과

4. 연구의 한계

5. 결론 및 정책제언

연구소개

◆ 연구제목

"급성 심근경색증 환자에서 약물방출 스텐트와 금속 스텐트의 비교"

◆ 연구목적

"급성 심근경색증(AMI) 환자의 효율적인 관리와 합리적인 의료비 지출 위한 객관적 근거를 보건의료관련 종사자들에게 제공"

1. AMI에서 약물 방출 스텐트(DES)와 금속 스텐트(BMS)의 효과 비교에 대한 체계적 문헌고찰을 통해 두 스텐트 간의 임상적 효능 및 안전성 평가
2. AMI에서 DES와 BMS 간의 비용 최소화 분석을 통해 두 스텐트의 경제성 평가

NECA

연구방법 - 체계적 문헌고찰

- PICO
  - 연구대상 (Patient): 급성 심근경색증 중에서도 ST분절상승(STEMI)을 가진 환자
  - 중재법 (Intervention): DES
    - sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, everolimus-eluting stent, zotarolimus-eluting stent
  - 비교 (Comparison): BMS
  - 결과 (Outcomes):
    - 사망
    - 심근경색 재발
    - TVR (표적혈관 재관류술), TLR (표적병변 재관류술)
    - ST (스텐트 혈전증)

연구방법 - 체계적 문헌고찰

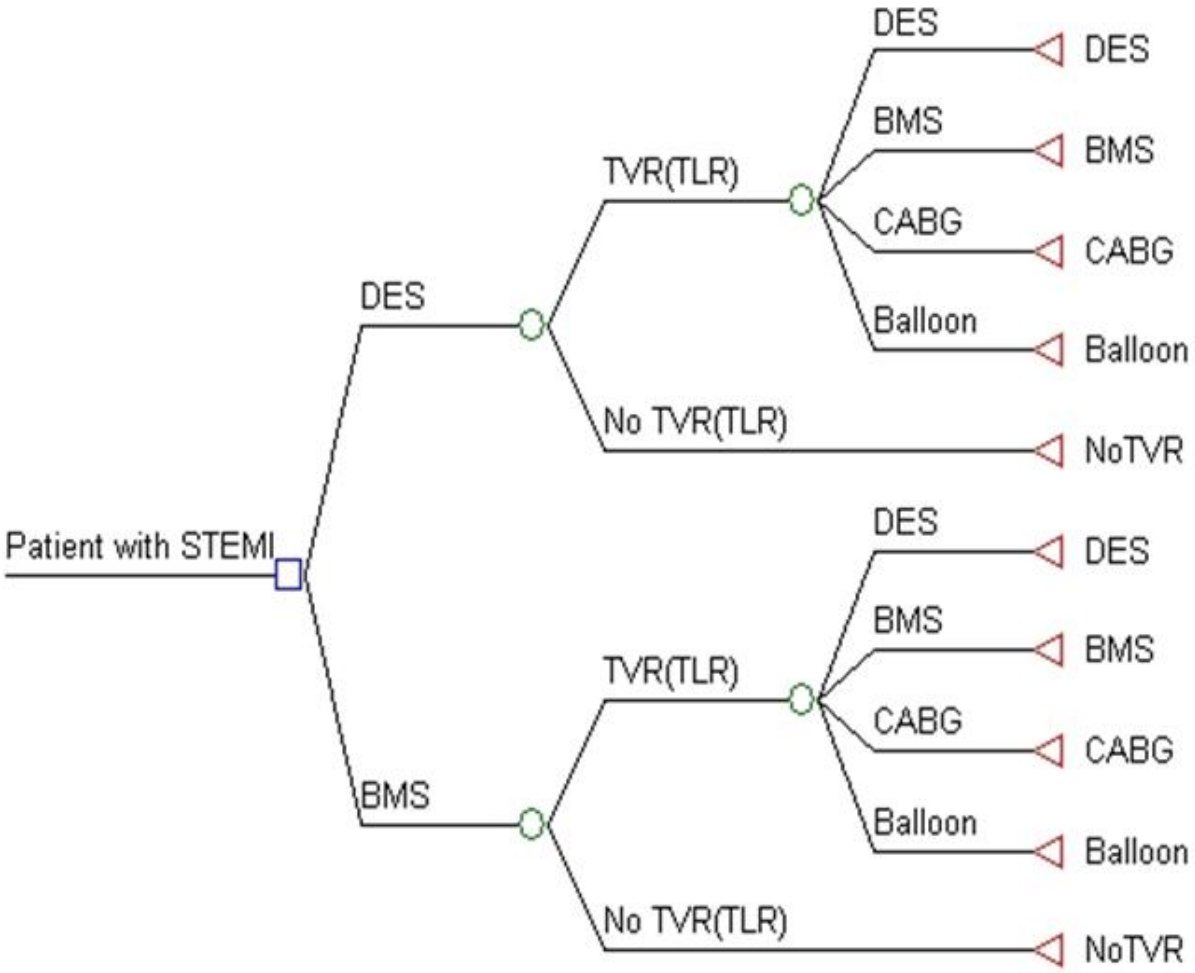
1. **검색DB:** Ovid-Medline, EMBASE, Cochrane, 7개 국내DB, 관련 유명 심장학회초록과 웹사이트, 참고문헌 리스트를 hand search (저자 contact)
2. **메타분석:** inverse-variance random-effects model
3. **효과지표:** 상대적 위험도(RR)
4. **보고비뚤림 (reporting bias):** funnel plot, Begg test, Egger test, nonparametric trim and fill
5. **이질성 (heterogeneity):** Cochrane Q statistics, I^2 statistic
6. **하위그룹분석 및 민감도 분석:** 연구디자인, 추적기간, 연구의 질, meta-regression 등
7. **질평가:** Cochrane's risk of bias (RCT), MINORS (nonRCT)
8. **근거수준 평가:** GRADEpro

NECA

연구방법 - 경제성 분석

- **대상군: STEMI 환자 중 스텐트 시술을 처음 받은 환자**
- **분석방법: 비용최소화 분석**
  - 비용효과성 분석이 아닌 비용최소화 분석 시행 이유: 체계적 문헌고찰 결과 사망에 있어 두 스텐트 간 유의한 차이가 없었음
  - 두 스텐트 간 재시술율의 차이 등을 반영
- **모델: decision analytic model**
- **추적기간: 1년**
  - STEMI는 응급상황, 재시술은 1년 이내에 이루어짐
- **보험자적 관점, 제한된 사회적 관점**

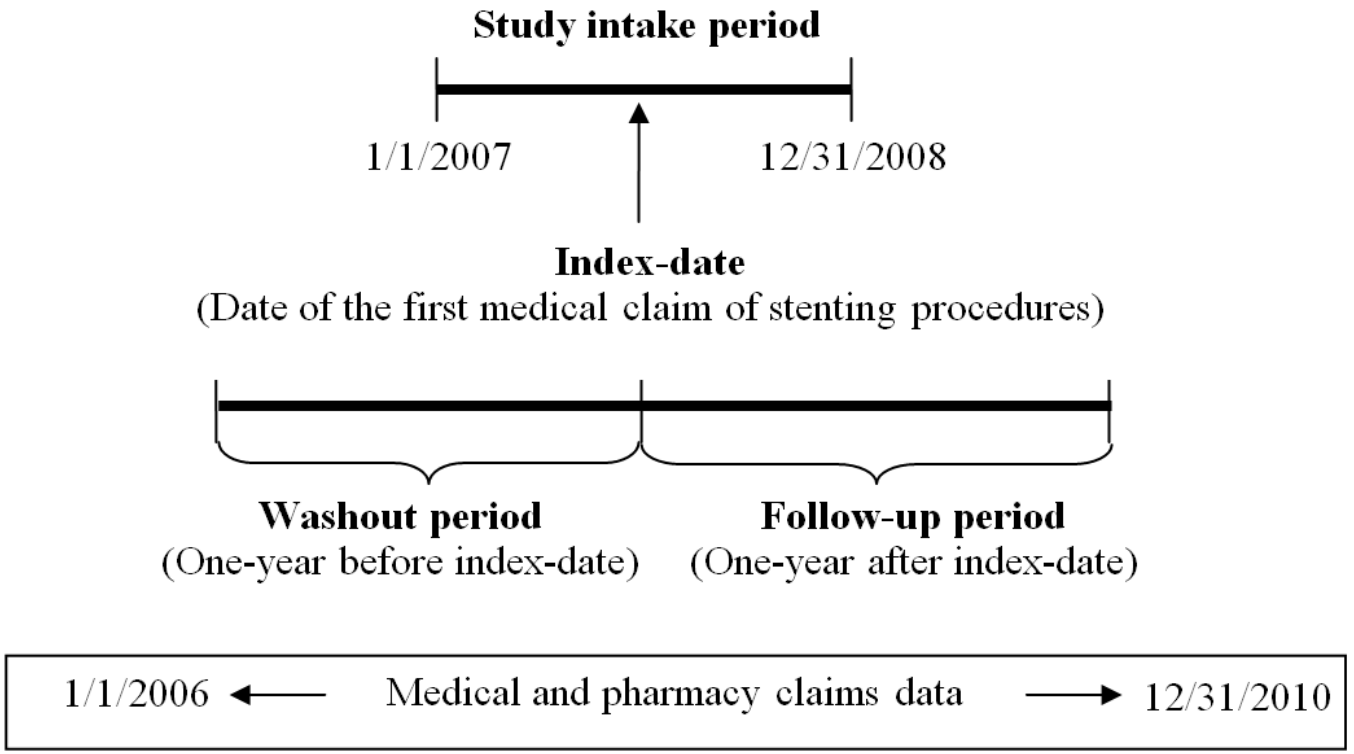
연구방법 - 결정수형


Patient with STEMI
DES
BMS
TVR(TLR)
No TVR(TLR)
TVR(TLR)
No TVR(TLR)
DES
BMS
CABG
Balloon
NoTVR
DES
BMS
CABG
Balloon
NoTVR
DES
DES
BMS
BMS
CABG
CABG
Balloon
Balloon
NoTVR

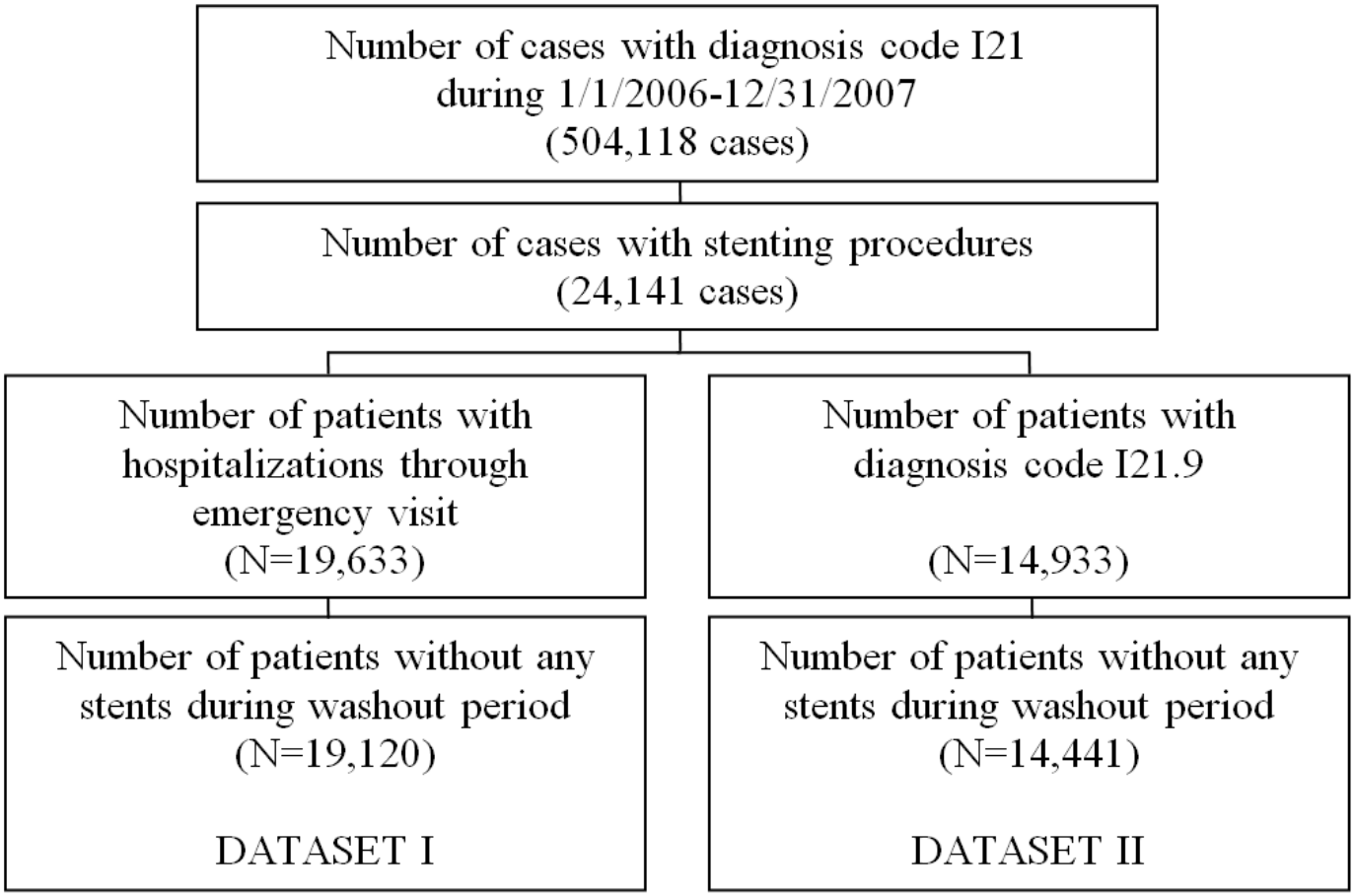
연구방법 - 경제성 분석

- 전이확률:
  - 체계적 문헌고찰 결과
  - 심평원 자료 분석 결과
- 비용:
  - 심평원 자료 분석 결과
  - 미시적 비용 방법: 6인의 전문가 자문
  - 2009년 가치로 환산
- 민감도 분석:
  - 토네이도 다이어그램
  - 확률적 민감도 분석: Monte-carlo simulation

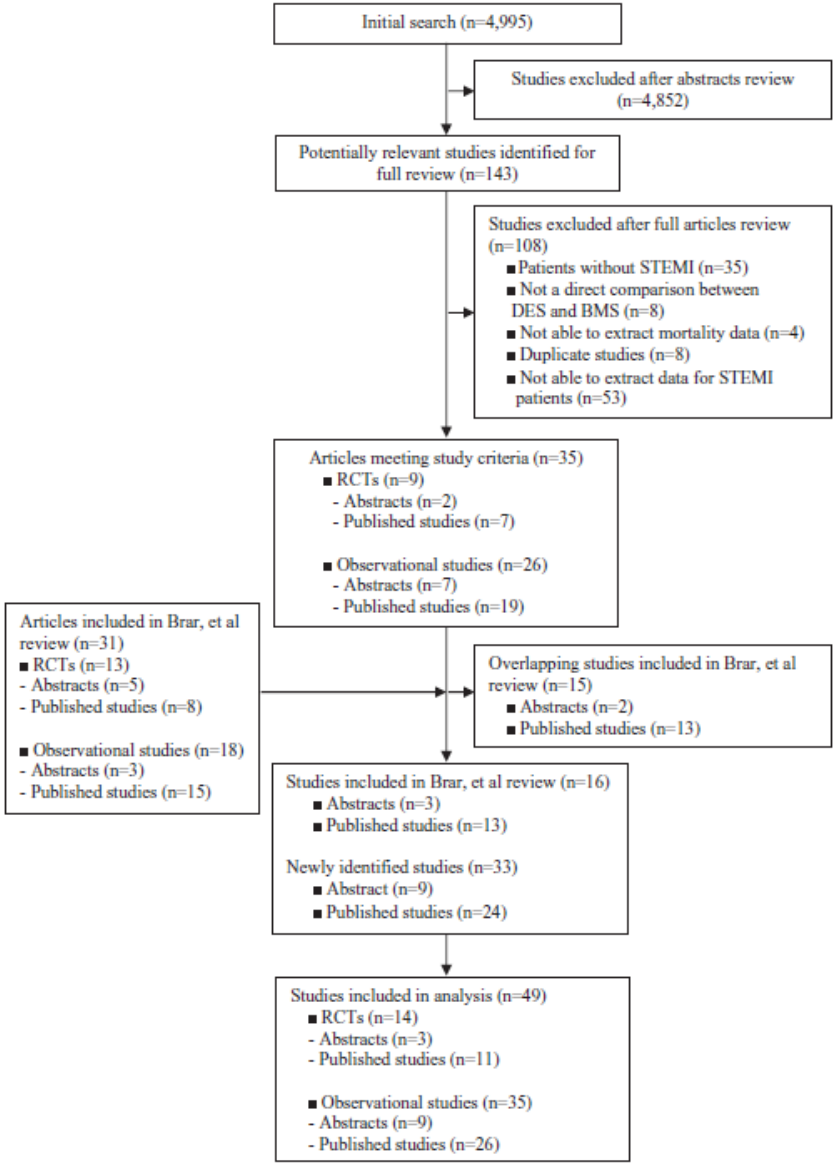
연구방법 - 경제성 분석 (심평원 자료 분석)



연구방법 - 경제성 분석 (심평원 자료 분석)

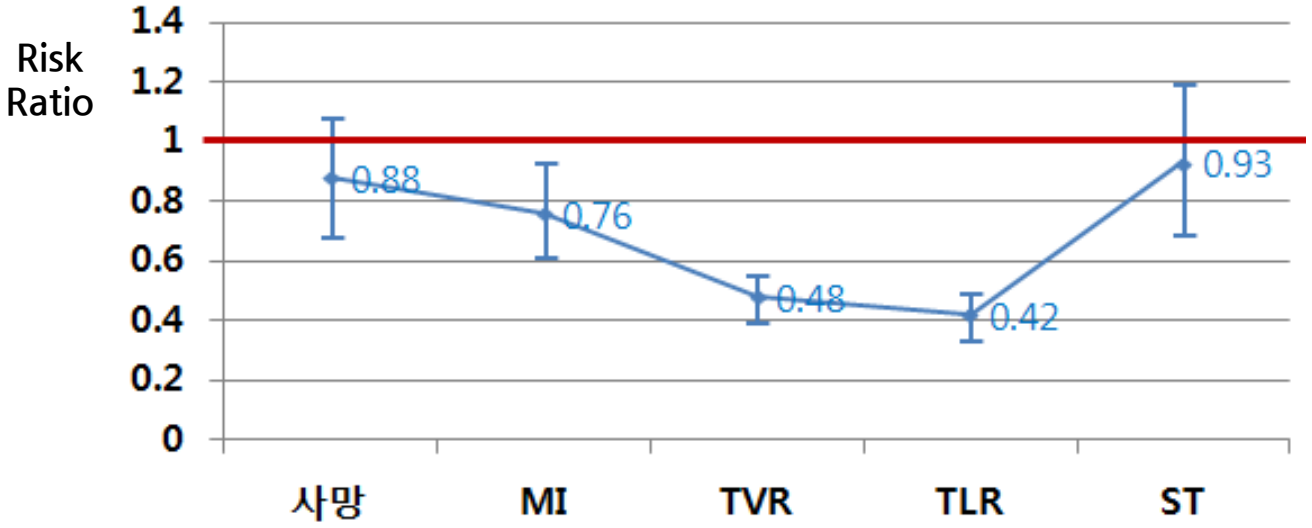


연구결과 - 체계적 문헌고찰



연구결과 - 체계적 문헌고찰 (메타분석, RCT)

성과지표	연구 수	환자 수	Risk Ratio [95% 신뢰구간]
사망	14	7654	0.88 [0.70-1.11]
MI	14	7645	0.76 [0.60-0.96]
TVR	14	7645	0.48 [0.41-0.56]
TLR	9	5694	0.42 [0.33-0.54]
ST	12	7262	0.93 [0.72-1.21]



연구결과 - 체계적 문헌고찰 (메타분석, RCT)

Study or Subgroup	DES Events	DES Total	BMS Events	BMS Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
Atary 2009 (1)	4	152	6	158	3.4%	0.69 [0.20, 2.41]
Chechi 2007 (2)	1	40	3	40	1.1%	0.33 [0.04, 3.07]
Di Lorenzo Circ 2009 (3)	15	180	12	90	10.2%	0.63 [0.31, 1.28]
Diaz de la Llera 2007 (4)	3	54	2	60	1.7%	1.67 [0.29, 9.60]
Dirksen 2008 (5)	21	303	27	303	17.4%	0.78 [0.45, 1.34]
HAAMU STENT 2006 (6)	8	82	4	82	3.9%	2.00 [0.63, 6.38]
Kelbaek 2008 (7)	16	313	8	313	7.5%	2.00 [0.87, 4.61]
Menichelli 2007 (8)	3	160	7	160	2.9%	0.43 [0.11, 1.63]
Pittl 2006 (9)	3	143	4	74	2.4%	0.39 [0.09, 1.69]
Spaulding 2006 (10)	8	355	8	357	5.6%	1.01 [0.38, 2.65]
Stone 2009 (11)	78	2257	26	749	27.5%	1.00 [0.64, 1.54]
Valgimigli 2005 (12)	7	87	8	88	5.6%	0.89 [0.34, 2.34]
Valgimigli 2008 (13)	11	372	15	372	8.9%	0.73 [0.34, 1.58]
Van der Hoeven 2008 (14)	2	158	4	152	1.8%	0.48 [0.09, 2.59]
Total (95% CI)		**4656**		**2998**	**100.0%**	**0.88 [0.70, 1.11]**
Total events	180		134			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 11.50, df = 13 (P = 0.57); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.28)

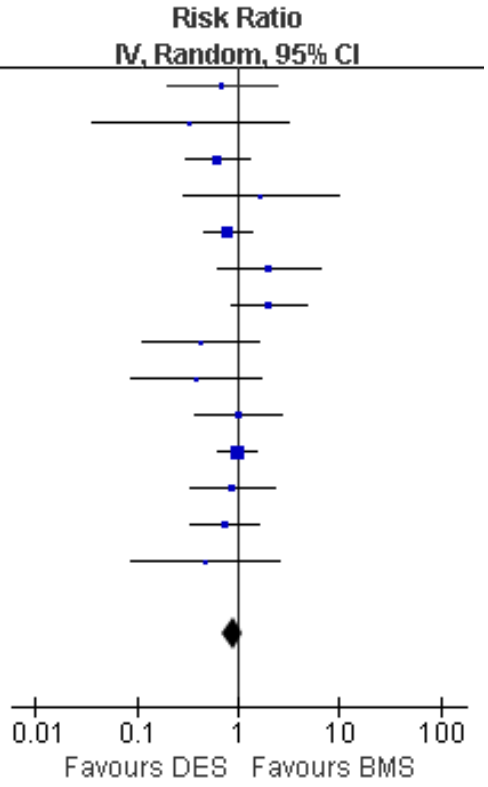
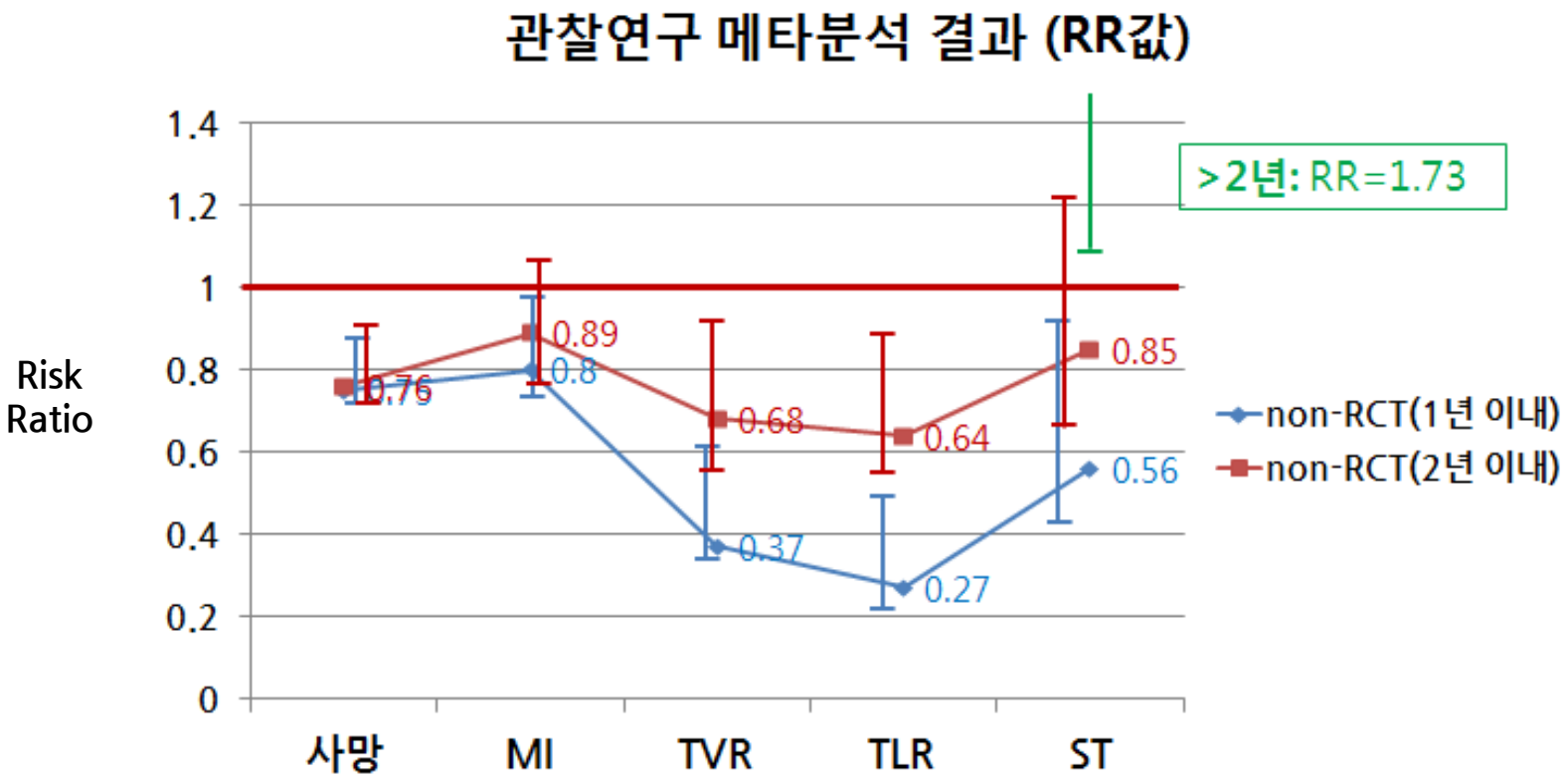


그림. 사망에 대한 메타분석 결과 (in RCT)

연구결과 - 체계적 문헌고찰 (메타분석, non-RCT)



연구결과 - 체계적 문헌고찰 (메타분석, non-RCT)

Outcomes	Studies, *n*	Patients, *n*	Random effects, RR [95% CI]	Fixed effects, RR [95% CI]	*p**	I^2, %*	Heterogeneity *p**
Death							
Overall	33	44,849	0.82 [0.73, 0.91]	0.85 [0.79, 0.91]	<.001	40	.01
Studies with ≤1 year of follow-up	19	25,937	0.75 [0.67, 0.84]	0.75 [0.67, 0.84]	<.001	0	.51
- Adjusted analyses	7	13,899	0.78 [0.64, 0.94]	0.76 [0.66, 0.87]	.009	14	.33
- Propensity-used analyses	4	11,582	0.76 [0.66, 0.87]	0.76 [0.66, 0.87]	<.001	0	.55
Studies with ≤2 years of follow-up	11	16,954	0.76 [0.67, 0.88]	0.76 [0.67, 0.88]	<.001	0	.51
- Adjusted analyses	6	12,165	0.80 [0.69, 0.94]	0.80 [0.69, 0.94]	.005	0	.68
- Propensity-used analyses	4	7,366	0.82 [0.68, 0.99]	0.81 [0.68, 0.98]	.03	2	.38
Studies with >2 years of follow-up	10	21,854	0.91 [0.76, 1.08]	0.92 [0.84, 1.00]	.27	60	.007
- Adjusted analyses	6	18,821	0.95 [0.78, 1.14]	0.93 [0.85, 1.02]	.55	73	.003
- Propensity-used analyses	3	10,387	1.02 [0.91, 1.15]	1.02 [0.91, 1.15]	.74	1	.65
Myocardial infarction							
Overall	28	31,677	0.94 [0.85, 1.03]	0.94 [0.86, 1.03]	.20	4	.41
Studies with ≤1 year of follow-up	16	21,766	0.80 [0.67, 0.97]	0.78 [0.68, 0.88]	.02	10	.34
- Adjusted analyses	6	11,973	0.76 [0.65, 0.88]	0.76 [0.65, 0.88]	<.001	0	.87
- Propensity-used analyses	4	11,582	0.75 [0.65, 0.87]	0.75 [0.65, 0.87]	<.001	0	.78
Studies with ≤2 years of follow-up	7	9,418	0.89 [0.74, 1.07]	0.89 [0.75, 1.07]	.22	1	.42
- Adjusted analyses	4	8,290	0.97 [0.80, 1.19]	0.97 [0.80, 1.19]	.80	0	.73
- Propensity-used analyses	4	5,765	0.90 [0.70, 1.15]	0.90 [0.70, 1.15]	.40	0	.92
Studies with >2 years of follow-up	8	14,428	0.96 [0.84, 1.11]	0.97 [0.87, 1.09]	.62	15	.31
- Adjusted analyses	5	13,233	1.00 [0.89, 1.12]	1.00 [0.89, 1.12]	.99	0	.80
- Propensity-used analyses	3	10,387	1.01 [0.89, 1.14]	1.01 [0.89, 1.14]	.93	0	.48
Target vessel revascularization							
Overall	23	24,529	0.61 [0.48, 0.77]	0.79 [0.72, 0.86]	<.001	73	<.001
Studies with ≤1 year of follow-up	11	8,197	0.37 [0.23, 0.57]	0.46 [0.36, 0.60]	<.001	56	.01
- Adjusted analyses	3	3,685	0.54 [0.37, 0.79]	0.54 [0.37, 0.79]	.001	0	.52
- Propensity-used analyses	2	3,457	0.50 [0.33, 0.75]	0.50 [0.33, 0.75]	<.001	0	.52
Studies with ≤2 years of follow-up	7	6,915	0.68 [0.53, 0.88]	0.70 [0.60, 0.83]	.004	31	.19
- Adjusted analyses	4	5,765	0.70 [0.56, 0.86]	0.71 [0.59, 0.84]	<.001	17	.31
- Propensity-used analyses	4	5,765	0.70 [0.56, 0.86]	0.71 [0.59, 0.84]	<.001	17	.31
Studies with >2 years of follow-up	4	4,365	0.73 [0.42, 1.27]	0.72 [0.58, 0.90]	.26	84	<.001
- Adjusted analyses	2	3,305	1.08 [0.80, 1.46]	1.08 [0.80, 1.46]	.61	0	.34
- Propensity-used analyses	1		1.26 [0.82, 1.94]	1.26 [0.82, 1.94]	.30	—	–
Stent thrombosis							
Overall	24	15,298	0.88 [0.64, 1.23]	0.94 [0.75, 1.17]	.46	43	.03
Studies with ≤1 year of follow-up	13	10,259	0.56 [0.36, 0.89]	0.56 [0.36, 0.89]	.01	0	.78
- Adjusted analyses	3	2,247	0.50 [0.23, 1.06]	0.50 [0.23, 1.06]	.07	0	.41
- Propensity-used analyses	1	1,840	0.40 [0.17, 0.94]	0.40 [0.17, 0.94]	.04	—	–
Studies with ≤2 years of follow-up	6	8,437	0.85 [0.61, 1.21]	0.85 [0.61, 1.21]	.37	0	.45
- Adjusted analyses	2	5,449	0.79 [0.35, 1.77]	0.93 [0.63, 1.38]	.56	64	.10
- Propensity-used analyses	1	998	0.47 [0.19, 1.15]	0.47 [0.19, 1.15]	.10	—	–
Studies with >2 years of follow-up	6	6,646	1.73 [1.15, 2.61]	1.70 [1.17, 2.45]	.009	0	.80
- Adjusted analyses	1	1,553	1.54 [0.73, 3.24]	1.54 [0.73, 3.24]	.26	—	–
- Propensity-used analyses	1	1,553	1.54 [0.73, 3.24]	1.54 [0.73, 3.24]	.26	—	–

연구결과 - 체계적 문헌고찰 (근거수준, GRADE)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk BMS (in RCT)	Corresponding risk DES	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
Death	Study population		RR 0.88 (0.7 to 1.11)	7654 (14 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate[1,2,3]
	45 per 1000	40 per 1000 (31 to 50)			
	Medium risk population				
	42 per 1000	37 per 1000 (29 to 47)			
MI	Study population		RR 0.76 (0.6 to 0.96)	7645 (14 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate[1,2,3]
	43 per 1000	33 per 1000 (26 to 41)			
	Medium risk population				
	41 per 1000	31 per 1000 (25 to 39)			
TVR	Study population		RR 0.48 (0.41 to 0.56)	7645 (14 studies)	⊕⊕⊕⊕ high[1,2,3,4]
	118 per 1000	57 per 1000 (48 to 66)			
	Medium risk population				
	133 per 1000	64 per 1000 (55 to 74)			
TLR	Study population		RR 0.42 (0.33 to 0.54)	5694 (9 studies)	⊕⊕⊕⊕ high[1,2,3,4]
	106 per 1000	45 per 1000 (35 to 57)			
	Medium risk population				
	131 per 1000	55 per 1000 (43 to 71)			
ST	Study population		RR 0.93 (0.72 to 1.21)	7262 (12 studies)	⊕⊕⊖⊖ low[1,2,3,5]
	35 per 1000	33 per 1000 (25 to 42)			
	Medium risk population				
	35 per 1000	33 per 1000 (25 to 42)			

연구결과 - 경제성 분석 (심평원 자료 분석)

처음 시술 스텐트 종류	재시술 종류	전이확률 (N(%))	평균(원)	표준편차(원)	중앙값(원)
DES	DES	460(62.8%)	14,414,059	4,311,003	13,847,100
	BMS	11(1.5%)	15,816,309	4,780,609	14,912,830
	CABG	30(4.1%)	24,242,592	5,228,049	23,566,730
	Balloon	232(31.7%)	14,234,947	4,353,216	14,075,845
	No TVR	5.4%*	8,787,024	3,744,549	7,793,005
BMS	DES	28(52.8%)	12,759,644	2,728,321	12,042,285
	BMS	4(7.6%)	13,559,345	1,307,329	13,825,115
	CABG	0(0.0%)	-	-	-
	Balloon	21(39.6%)	10,435,211	2,287,701	10,245,510
	No TVR	11.8%*	7,524,739	3,807,472	6,427,315

*체계적 문헌고찰을 통한 메타분석 추정치

NECA

연구결과 - 경제성 분석 (미시적 비용)

처음 시술스텐트 종류	초기시술 6개월 비용(원)	재시술 종류	재시술 6개월 비용(원)
DES	4,995,153	DES	4,785,524
		BMS	4,445,979
		CABG	5,251,987
		Balloon	3,615,309
DES + No TVR 1년 비용(원)			5,336,400
BMS	4,555,812	DES	5,296,131
		BMS	4,470,767
		CABG	4,538,422
		Balloon	3,567,685
BMS + No TVR 1년 비용(원)			4,769,799

연구결과 - 비용 최소화 분석

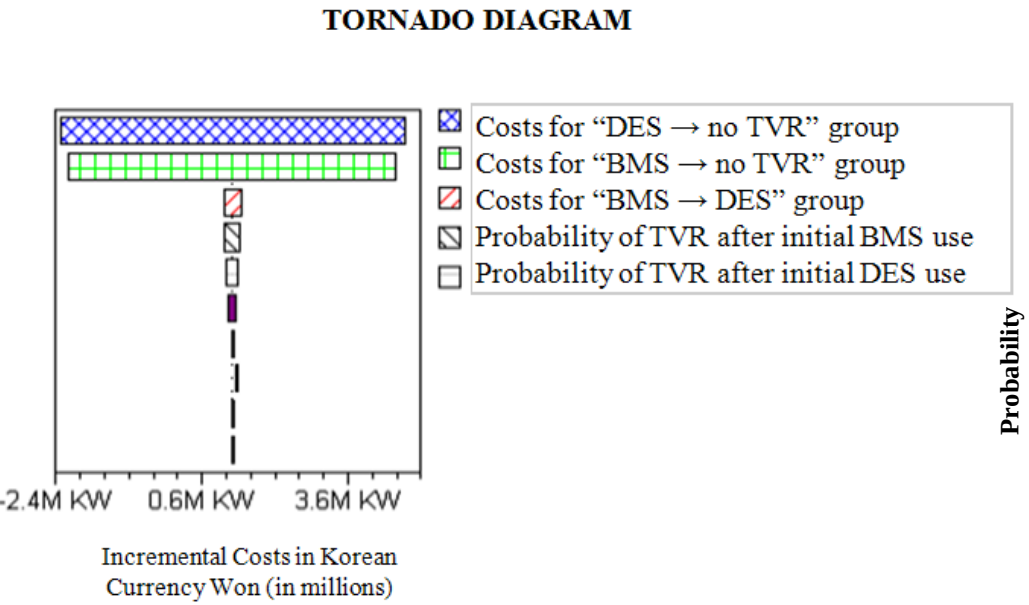
1. 심평원 자료 분석결과 이용

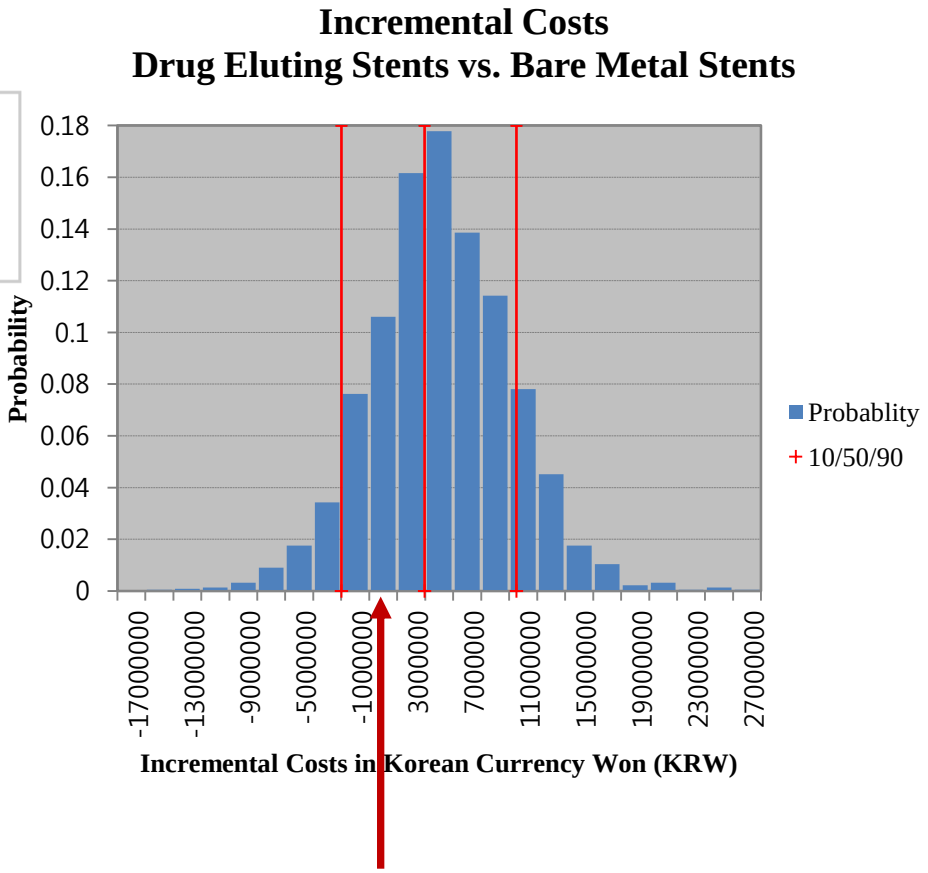
본인 부담률 보정여부	약물방출스텐트 비용 /person • year	금속스텐트 비용 /person • year	두 스텐트 간 비용 차이 /person • year
X	9,058,047원	8,040,351원	1,017,696원
O	10,939,786원	9,710,672원	1,229,114원

2. 미시적 비용 산출 방법 이용

구분	약물방출스텐트 비용 /person • year	금속스텐트 비용 /person • year	두 스텐트 간 비용 차이 /person • year
	5,570,288원	5,305,411원	264,877원

연구결과 - 경제성 분석 (민감도 분석)





- 비용항목: 재시술 받지 않는 사람의 비용에 가장 민감
  (이 비용값에 따라 DES비용이 BMS비용 보다 낮아질 수 있음)

- 확률항목: 재시술 받을 확률에 가장 민감
  (그러나 여전히 DES비용>BMS비용)

20percentile에서 DES비용이 BMS비용 보다 낮아질 수 있음

연구의 한계

- 체계적 문헌고찰에 포함된 문헌들이 대부분 국외에서 연구된 문헌임.
- 경제성 분석 시 시술 병변 별로 구분하지 않았으므로 결과가 DES에 불리하게 나올 가능성이 높음.
  - Long lesion, multi-vessel은 비용이 더 소요되며 BMS 보다 DES를 주로 사용
- 경제성 분석 시 질환의 중증도나 동반질환을 고려하지 않았으므로 비용결과가 DES에 불리하게 나올 가능성이 높음.
- TVR, TLR을 감소시킴으로써 얻어지는 이득(예: Quality of life 등)을 계량화시키는 연구가 추후 필요

결론 및 정책제언

- DES는 BMS에 비하여 재시술률을 감소시키는 것으로 나타남에 따라 재시술 위험이 높을 환자들에게 적합한 스텐트 사용을 권장한다.

- DES와 BMS를 비교하였을 때 사망률, 심근경색 재발, 스텐트 혈전 발생에 있어 차이가 있다는 근거는 충분하지 않았다.

- 재시술에 대한 효과를 반영한 경제성 분석 결과, DES는 BMS에 비하여 더 많은 비용을 소요하는 것으로 나타났으나, 자료의 한계점으로 인하여 두 스텐트 간의 경제성 비교에 관해서는 단정 내리기 어렵다.

경청해 주셔서 감사합니다.