
TEZĂ DE DOCTORAT

Povara accidentului vascular cerebral în România

Doctorand **Ștefan Strilciuc**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Fior-Dafin Mureșanu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Epidemiologia AVC	17
2. Povara economică a AVC	20
3. Stadiul actual al îngrijirilor AVC	21
4. Evaluarea economică în sănătate	27
5. Îngrijirile AVC în România	33
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	37
1. Ipoteze și obiective	39
2. Studiul 1. Povara economică a AVC: o sinteză sistematică a studiilor de povară a bolii	41
2.1. Introducere	41
2.2. Obiective	42
2.3. Materiale și Metode	42
2.4. Rezultate	45
2.5. Discuții	54
2.6. Concluzii	56
3. Studiul 2. Costul societal al AVC ischemic în România: rezultate din cadrul unui studiu retrospectiv la nivel județean	61
3.1. Introducere	61
3.2. Obiective	62
3.3. Materiale și Metode	62
3.4. Rezultate	66
3.5. Discuții	70
3.6. Concluzii	73
4. Studiul 3. Siguranța Cerebrolysin pentru recuperare neurologică după AVC ishemic: o sinteză sistematică a literaturii și meta-analiză a doisprezece studii clinice randomizate	75
4.1. Introducere	75
4.2. Obiective	76
4.3. Metodologie	76
4.4. Rezultate	79
4.5. Discuții	91
4.6. Concluzii	92

5. Studiul 4. Cost-eficiența Cerebrolysin ca tratament suplimentar pentru recuperarea neurologică după AVC ischemic	95
5.1. Introducere	95
5.2. Obiective	96
5.3. Materiale și Metode	96
5.4. Rezultate	100
5.5. Discuții	106
5.6. Concluzii	108
6. Discuții generale	109
7. Concluzii generale	111
8. Originalitate și contribuții inovatoare	113
REFERINȚE	115

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral, AVC, Romania, povară economică.

INTRODUCERE

Scopul acestui proiect a fost – de la bun început – să contribuie la îmbunătățirea sănătății populațiilor afectate de boli cu povară ridicată, îmbogățind baza de cunoștințe și conectând informații cheie la nivel de sistem, folosind principii ale medicinei bazate pe dovezi, economiei sănătății și cercetării rezultatelor. Într-o notă ușor discordantă față de temele populare în mod curent pe scena mondială a evaluării economice în sănătate, această teză vizează bolile cerebrovasculare, concentrându-se în cele din urmă asupra recuperării post-accident vascular cerebral ischemic. Raționamentul lucrării a urmat o evoluție naturală, survenită pe parcursul a peste patru ani de cercetare intensă.

Povara accidentului vascular cerebral în România oferă primul cadru teoretic pentru evaluarea în detaliu a intervențiilor din zona accidentului vascular cerebral (AVC), la nivel național. Totodată, toza îmbogățește cunoașterea științifică prin construirea unor noi dovezi privind povara economică la nivel mondial a AVC și asupra profilului de siguranță al Cerebrolysin. Printre rezultatele suplimentare ale tezei se numără realizarea primului studiu integrat de povară și cost al bolii pentru AVC ischemic din România, alături de dezvoltarea unui ghid clinic internațional bazat pe metodologia GRADE. Metodele dezvoltate pentru evaluări la nivel de pacient și la nivel de sistem pot fi reproduse în cazul unor contexte similare. Proiectul suplinește un vid considerabil în înțelegerea curentă despre povara economică a AVC și întreprinderea acesteia cu date epidemiologice și standarde de aur clinice, în special în cazul sistemelor de sănătate cu resurse modeste. Rezultatele ar putea sta la baza unor politici de sănătate și unor măsuri concrete pentru îmbunătățirea accesului la tratament și calității serviciilor medicale oferite pacienților cu AVC, atât în România cât și în alte țări.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Accidentul vascular cerebral reprezintă una dintre cele mai mari probleme de sănătate publică ale timpurilor noastre, ocupând în anul 2019 al doilea loc în clasamentul cauzelor de deces și al treilea loc în rândul cauzelor de deces și dizabilitate combinate, așa cum arată cel mai recent studiu *Global Burden of Disease*. Disponibilitatea datelor referitoare la cazurile de AVC din România este în general scăzută. Cu toate că există un registru național pentru pacienții cu AVC care primesc tratament de revascularizare, acesta este singurul registru astfel de registru, acoperind doar o parte din spectrul larg al AVC. În consecință, datele la nivel longitudinal lipsesc de cele mai multe ori, împiedicând, printre altele, evaluarea rezultatelor obținute în această arie patologică. În ceea ce privește povara economică a AVC în România, datele disponibile sunt extrem de limitate. Acest aspect a fost evaluat de un singur studiu, care a cuantificat costul îngrijirilor în regim spitalizare continuă pentru pacienții cu AVC. Dezvoltarea unor dovezi de ordin economic despre îngrijirile AVC din România este extrem de dificilă datorită surselor de finanțare fragmentate de-a lungul traseului pacientului.

Îngrijirile AVC în România necesită o realiniere constantă cu standardele internaționale care suferă actualizări periodice. Având în vedere însă particularitățile de ordin financiar ale sistemului nostru de sănătate – în mod specific carența resurselor – se impun considerente suplimentare în procesul de luare a deciziilor. În general, ghidurile clinice emit recomandări bazate pe evaluarea dimensiunilor eficacității și siguranței, fără a lua în considerare caracteristicile financiare ale intervențiilor propuse. Din acest motiv, sunt necesare evaluări suplimentare la nivel național pentru a stabili dacă implementarea pe scară largă a unei intervenții de sănătate este fezabilă din punct de vedere financiar. Date fiind (1) creșterea preconizată a prevalenței AVC, (2) fenomenul de îmbătrânire a populației, și (3) inovarea neîntreruptă din domeniul medical, o alocare a resurselor AVC bazată pe dovezi devine imperios necesară pentru a asigura sustenabilitatea pe termen lung a acestui tip de îngrijiri. Acest aspect este cu atât mai relevant pentru sisteme de sănătate cu resurse extrem de limitate, precum cel din România. Este necesar ca țara noastră să integreze ferm evaluările economice în procesul decizional cu privire la alocările de resurse, la toate nivelurile. Mai mult, ținând cont de lipsa acută a unor progrese semnificative în cadrul național de evaluare a tehnologiilor medicale, România ar putea beneficia major de pe urma actualizării practicilor în acest domeniu.

CONTRIBUȚIE PERSONALĂ

În general, sistemul de sănătate din România progresează încet, dar sigur, înspre alinierea îngrijirilor AVC la standarde internaționale. Ipoteza centrală a acestui proiect de cercetare își asumă că evidențierea disponibilității informațiilor despre povara AVC și oferirea unor exemple de evaluări economice a intervențiilor AVC vor consolida baza de dovezi necesară pentru a demara eforturile naționale de evaluare a tehnologiilor

medicale. Aceste tipuri de analize, împreună cu ghidurile clinice actualizate periodic, vor constitui fundamentul pentru modelarea unui sistem de îngrijiri AVC sustenabil și care va reduce povara societală imensă a acestei boli. Ipoteza nulă a acestui proiect de cercetare afirmă că evaluarea economică cuprinzătoare privind povara accidentului vascular cerebral în România nu este posibilă având în vedere nivelul actual de acces la informațiile sistemelor de sănătate.

Studiul 1. Povara economică a AVC: o sinteză sistematică a studiilor de povară a bolii

Obiective

Acest studiu și-a propus să compileze rezultatele cercetărilor existente asupra poverii economice a AVC, realizând o evaluare a componentelor metodologice și a calității studiilor identificate, acoperind goluri în literatură și oferind sprijin metodologic pentru ariile geografice în care acest tip de analize lipsesc.

Materiale și Metode

Această sinteză sistematică a literaturii a fost realizată în concordanță cu recomandările Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Următoarele baze de date au fost utilizate pentru identificarea studiilor relevante: PubMed, ScienceDirect, Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, și EMBASE. Nu au fost impuse limitări asupra țării sau datei de publicare. Costurile AVC (directe, indirecte sau ambele) au fost extrase din fiecare studiu în parte și grupate în baza a doi indicatori principali: (1) costuri per pacient per an și (2) costuri per pacient per viață. Definierea tipului de AVC în vederea agregării rezultatelor a fost dificilă din cauza unor factori variați de ordin clinic (i.e., subtipuri și stadii ale bolii) și logistic (e.g., codificarea bolilor). Această problemă a fost adresată prin efectuarea unor analize de sensibilitate preliminare pentru a evidenția diferențe de ordin monetar în rândul rezultatelor identificate și pentru a stabili reguli de agregare bazate pe trei tipuri mari de AVC: ischemic, hemoragic – cuprinzând hemoragia subarahnoidiană și hemoragia intracerebrală, și atacul ischemic tranzitoriu (AIT).

Rezultate și Discuții

Costurile în categoria per pacient per an au variat de la \$84.900 în Coreea de Sud (pentru AVC hemoragic) la \$500 în Singapore (pentru AIT). AVC-ul hemoragic reprezintă cel mai costisitor tip de AVC atât în țările cu venituri ridicate, cât și în țările cu venituri peste medie. Costul mediu per pacient per an al AVC-ului în țări cu venit ridicat a fost \$27.702, în timp ce pentru țările cu venit peste medie a fost \$14.478. În funcție de țară, cel mai ridicat cost per pacient per an a fost înregistrat în Statele Unite ale Americii (\$59.900), urmat de Suedia (\$52.725) și Spania (\$41.950). Referitor la costurile per viață, cel mai ridicat a fost înregistrat în Australia (\$232.100) pentru AVC ischemic, hemoragic și AIT, într-un studiu realizat din perspectiva furnizorului de servicii medicale. Costul mediu per viață pentru AVC hemoragic este mai ridicat față de

cel pentru AVC ischemic (\$75.600 vs. \$69.900). Cel mai evident vid de dovezi observat în literatură este cel din perspectiva geografică. Majoritatea studiilor de cost al AVC-ului sunt concentrate în Europa și America de Nord. Există foarte puține țări în Asia, Africa, Europa de Est sau America de Sud în care astfel de studii au fost realizate, punând bariere în calea conturării unei perspective asupra poverii economice a AVC la nivel mondial. În plus, baza curentă de cunoaștere provine predominant din țări cu venituri ridicate sau peste medie. Există un grad înalt de variație în rândul metodologiilor utilizate de către studiile analizate. De asemenea, foarte puține dintre studii cuantifică costurile indirecte sau costurile directe non-medicale, iar și mai puține dintre ele se concentrează pe AIT.

Concluzie

În contextul creșterii prevalenței AVC în rândul populației active, studiile realizate dintr-o perspectivă societală și care urmează protocoale armonizate ar putea îmbunătăți semnificativ alocarea resurselor în sănătate. Bazat pe experiența realizării studiului actual, în care au fost sintetizate dovezi de ordin economic ale poverii AVC, poate fi afirmat că este absolut necesară stabilirea unui cadru standardizat, agreat la nivel internațional, pentru eforturi viitoare de cuantificare a costurilor AVC, din motive multiple. În primul rând, asemenea eforturi de agregare ar trebui să permită realizarea de comparații robuste între țări, conducând în cele din urmă la emiterea unor recomandări pentru alocările de resurse din sănătate. Totodată, în baza unor standarde de aur pentru îngrijiri și a unor trasee ale pacientului uniforme, ar putea fi stabilite reperi de cost pentru servicii medicale similare, pentru a promova utilizarea eficientă a resurselor.

Studiul 2. Costul societal al AVC ischemic în România: rezultate din cadrul unui studiu retrospectiv la nivel județean

Obiective

Acest cost de povară a bolii a fost realizat folosind un model retrospectiv de cercetare, bazat pe date secundare. Pentru modelul de cost, a fost analizată o bază de date anonimată oferită de Departamentul de Neuroștiințe al Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” (UMFIH), suplimentată de date obținute din surse publice. Acest studiu a fost realizat dintr-o perspectivă societală, pentru a include multiple tipuri de costuri impuse de AVC-ul ischemic, afectând societatea în întregimea ei.

Metode

Cohorta de pacienți analizată a fost construită în baza următoarelor criterii de includere: primul caz de AVC ischemic confirmat de un CT sau RMN, având ca diagnostic primar sau unul dintre primele trei diagnostice secundare codurile I63, conform ICD-10, vârsta de peste 18 ani, rezidența în județul Cluj, și spitalizare în cadrul secțiilor de Neurologie 1 și 2 ale Spitalului Județean de Urgență (SJU), între 1 ianuarie și 31 decembrie 2019. Pentru acest studiu retrospectiv de cost a fost folosită baza de date

anonimizată oferită de UMFIH, împreună cu Registrul Național de Tratament Intervențional în AVC Ischemice Acute.

Rezultate și Discuții

Costul total per pacient al internării inițiale în secțiile de neurologie variază considerabil în funcție de diagnosticele ICD-10 (minim = 2.675 RON – embolism de artere cerebrale; maxim = 7.095 RON – tromboză de artere precerebrale; mediu = 4.726 RON). Durata medie de spitalizare a fost 8,3 zile. Costul mediu per pacient în primul an după AVC a fost 25.297,83 RON (5.226,82 EUR), din care 80,87% au fost costuri directe. Costul total în Cluj în anul 2019 a fost de 17.455.502,7 RON (3.606.505,8 EUR). Cheltuielile estimate pentru îngrijirile AVC din România sunt mai mici decât cele din alte țări din Uniunea Europeană (UE). Acest exemplu de alocare insuficientă de resurse survine în contextul problemei generale de subfinanțare a sistemului național de sănătate (5,5% PIB vs. 9,9% media UE în 2018). Această deficiență perpetuată în mod istoric are un impact profund asupra accesului pacienților și asupra standardelor de îngrijire, putând să ducă la apariția unor bariere în aplicarea recomandărilor emise de ghidurile clinice.

Concluzii

Acest exercițiu de estimare a costurilor a devoalat slăbiciuni ale îngrijirilor AVC din România, în mod particular ale serviciilor pentru cazuri acute și ale celor de recuperare neurologică. România cheltuie semnificativ mai puțin pe sănătate față de alte țări, expunând supraviețuitorii AVC la un risc disproporționat de a suferi dizabilități post-AVC, altfel prevenibile și tratabile.

Studiul 3. Siguranța Cerebrolysin pentru recuperare neurologică după AVC ischemic: o sinteză sistematică a literaturii și meta-analiză a doisprezece studii clinice randomizate

Obiective

Meta-analizele precedente asupra profilului de siguranță al Cerebrolysin au oferit rezultate neconcludente. Această meta-analiză și-a propus explorarea profilului de siguranță al Cerebrolysin folosind o abordare vastă în identificarea și examinarea literaturii existente.

Metodologie

Întrebarea de cercetare utilizată pentru sinteza sistematică a literaturii și meta-analiză a fost stabilită folosind metodologia PICO (populație – AVC ischemic, intervenție – infuzie de Cerebrolysin, comparator – placebo sau soluție salină, rezultat – parametri de siguranță). Au fost incluse studiile clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate finalizate până pe 28 februarie 2021 și care au evaluat siguranța Cerebrolysin ca tratament suplimentar schemei standard de îngrijire pentru AVC ischemic. Colectarea și analiza datelor au fost realizate folosind metode descrise în Cochrane Handbook for

Systematic Reviews of Interventions. Toate rezultatele privind siguranța au fost analizate bazat pe risk ratios (RR) și intervalele lor de încredere de 95%.

Rezultate și Discuții

Această meta-analiză a grupat 2202 pacienți din doisprezece studii clinice randomizate, înregistrând diferențe fără semnificație statistică ($p > 0,05$) între Cerebrolysin și placebo în rândul analizei principalelor grupuri și subgrupuri. Cea mai mică rată a evenimentelor adverse semnificative (SAE), în comparație cu placebo, a fost observată pentru doza cea mai ridicată de Cerebrolysin (50 mL), evidențiind o reducere moderată (RR = 0,6). A fost observată o tendință de superioritate a Cerebrolysin în privința SAE în tratamentul cu doză crescută pentru AVC ischemic moderat-sever, sugerând un efect al agentului împotriva evenimentelor adverse. Un avantaj important al studiului îl reprezintă includerea unor materiale adiționale, solicitate de la autorii publicațiilor, pentru cazurile în care datele privind siguranța nu ofereau suficiente informații pentru toate rezultatele de interes, o problemă cu care s-au confruntat multe dintre studii. În consecință, a putut fi obținut un maxim al datelor legate de siguranță. O altă caracteristică importantă a studiului este omogenitatea rezultatelor privind siguranța în rândul analizelor de sensibilitate, susținând astfel concluzia principală și demonstrând caracterul robust al rezultatelor privind siguranța de-a lungul tuturor scenariilor analizate.

Concluzii

Această meta-analiză exhaustivă arată un profil de siguranță foarte bun pentru pacienții tratați cu Cerebrolysin după AVC ischemic, în comparație cu placebo. În timp ce nici una dintre analize nu a evidențiat probleme de siguranță, a existat o tendință la superioritate a Cerebrolysin în privința evenimentelor adverse semnificative în cazul tratamentelor cu doză crescută pentru AVC moderat-severe.

Studiul 4. Cost-eficiența Cerebrolysin ca tratament suplimentar pentru recuperarea neurologică după AVC ischemic

Obiective

Acest studiu și-a propus realizarea primei analize de cost-utilitate pentru Cerebrolysin ca tratament suplimentar în cazuri moderat-severe de AVC ischemic, în condiții de spitalizare continuă.

Materiale și Metode

Utilizând metode deterministice și probabilistice, a fost realizată o analiză de cost-utilitate pentru Cerebrolysin ca tratament suplimentar în AVC ischemic, în condiții de spitalizare continuă în România, din perspectiva plătitorului. Au fost generați ani de viață ajustați calitativ (QALYs) folosind date anonimizate ale pacienților din cadrul studiului clinic Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS) din 2016, utilizând trei modele diferite de cuantificare a stării de sănătate. Datele de cost au fost determinate

analizând cereri de rambursare ale unor spitale publice din România, folosind o abordare de sus în jos. Incremental cost-effectiveness ratios au fost calculate bazat pe două scenarii principale: unul cu resurse limitate și unul în care ghidurile clinice sunt respectate.

Rezultate și Discuții

În cazul scenariului cu resurse limitate, analiza de sensibilitate probabilistică a evidențiat tratamentul suplimentar cu Cerebrolysin ca fiind cost-eficient în aproximativ 80% din cazuri, pentru un prag de cost de 30.000 EUR, și în 18% din cazuri pentru un prag de cost de 10.000 EUR. În cazul scenariului în care ghidurile clinice sunt respectate, Cerebrolysin a fost cost-eficient în 99% din cazuri pentru un prag de cost de 30.000 EUR, și în 80% din cazuri pentru pragul de cost de 10.000 EUR. Această analiză înglobează scenarii în care este necesară spitalizarea continuă de cel puțin 21 de zile pentru finalizarea tratamentului cu Cerebrolysin. Aceste scenarii sunt valide pentru contexte clinice în care nu sunt respectate recomandările corporilor profesionale de a implementa programe extensive de recuperare medicală pentru AVC ischemic, adăugând astfel costul spitalizării adiționale la costul total al schemei suplimentare cu Cerebrolysin. Însă chiar și în aceste contexte clinice, Cerebrolysin a fost evidențiat ca fiind cost-eficient 80% din timp în cazul unui prag de cost ridicat. În același timp însă, această intervenție nu este cost-eficientă decât în 18% din cazuri în condițiile unui prag de cost scăzut, sugerând că, în astfel de contexte financiare, prelungirea duratei de spitalizare pentru unicul scop de a administra Cerebrolysin ar presupune o povară financiar nejustificată asupra bugetelor de sănătate.

Concluzii

Profilul de cost-eficiență pentru tratamentul suplimentar cu Cerebrolysin în AVC ischemice moderat-severe pare a fi favorabil în sisteme de sănătate cu resurse suficiente și în contexte specifice ale sistemelor de sănătate cu mai puține resurse, în situațiile în care nu ar fi necesară o spitalizare suplimentară pentru finalizarea curei de tratament de 21 de zile.

Concluzii generale

Pornind de la rezultatele generate de această teză de doctorat, ipoteza nulă ce afirmă că nu este posibilă efectuarea evaluării economice în domeniul AVC în România este respinsă, validând astfel ipoteza alternativă. Astfel, obiectivului principal al tezei de doctorat (promovarea cunoștințelor existente cu privire la povara economică a AVC în România), a fost îndeplinit prin dezvoltarea unui cadru cuprinzător de estimare a poverii economice a bolii și prin aplicarea metodelor de modelare analitică în contextul accesului limitat la date. Rezultatele tezei demonstrează că evaluarea economică la nivel național este posibilă, în ciuda accesului precar la informații de calitate.

DOCTORAL THESIS

The burden of stroke in Romania

PhD candidate **Ștefan Strilciuc**

Scientific supervisor Prof.dr. **Fior-Dafin Mureșanu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
STATE OF THE ART	15
1. The epidemiology of stroke	17
2. The economic burden of stroke	20
3. The state of stroke care	21
4. Economic evaluation in health	27
5. Stroke care in Romania	33
PERSONAL CONTRIBUTION	37
1. Hypotheses and objectives	39
2. Study 1. The economic burden of stroke: a systematic review of cost of illness studies	41
2.1. Introduction	41
2.2. Aims	42
2.3. Material and Methods	42
2.4. Results	45
2.5. Discussion	54
2.6. Conclusion	56
3. Study 2. Societal Cost of Ischemic Stroke in Romania: Results from a Retrospective County-Level Study	61
3.1. Introduction	61
3.2. Aims	62
3.3. Methods	62
3.4. Results	66
3.5. Discussion	70
3.6. Conclusions	73
4. Study 3. Safety of Cerebrolysin for Neurorecovery after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twelve Randomized-Controlled Trials	75
4.1. Introduction	75
4.2. Aims	76
4.3. Methodology	76
4.4. Results	79
4.5. Discussion	91
4.6. Conclusions	92

5. Study 4. Cost-effectiveness of Cerebrolysin add-on treatment for neurorecovery after ischemic stroke	95
5.1. Introduction	95
5.2. Aims	96
5.3. Materials and Methods	96
5.4. Results	100
5.5. Discussion	106
5.6. Conclusions	108
6. General discussion	109
7. General conclusions	111
8. Originality and innovative contributions	113
REFERENCES	115

Keywords: stroke, burden, Romania, economic, societal, economic burden.

INTRODUCTION

This project's resolve was – from its very beginning – to help improve population-level outcomes linked to substantial contributors to disease burden by advancing and bridging system-level knowledge using principles of evidence-based medicine, health economics, and outcomes research. In somewhat dissent from trending topics in the global arena of economic evaluation, this thesis takes aim at cerebrovascular disease, eventually zooming in on rehabilitation after ischemic stroke. It does so for several reasons that have followed a natural train of thought, unfolding over almost four years of strenuous work.

The burden of stroke in Romania provides the first framework to comprehensively evaluate stroke interventions at the national level. Furthermore, it advances scientific knowledge by producing new evidence on the global economic burden of stroke and the safety profile of Cerebrolysin. Additional byproducts of the thesis include producing the first integrated burden of disease and cost of illness studies for ischemic stroke in Romania and developing a GRADE-based international clinical guideline. In addition, methods and tools developed for patient and system-level evaluations may be reproduced in similar settings. This research project ultimately covers a critical gap in our understanding of the economic burden of stroke in conjunction with epidemiological data and clinical gold standards, particularly in weaker health systems. Results should be used to inform and tailor policy and care interventions for improving access to treatment and quality of care for stroke patients in Romania and beyond.

STATE OF THE ART

Stroke is among the most consequential public health issues of our present times, occupying the second place in the list of causes of death and ranking as the third cause

of combined death and disability in 2019, as shown by the most recent Global Burden of Disease study. The availability of robust data regarding stroke cases in Romania is generally low. While a national registry for stroke patients receiving reperfusion treatment does exist, there are no registries for the remainder of patients suffering from stroke. Longitudinal data is thus commonly unavailable, hindering, among others, outcome assessment in this pathological area. Data on the economic burden of stroke in Romania is exceptionally limited. Only one study has delved into this specific topic, assessing cost of inpatient care for stroke. Generating economic evidence for stroke care in Romania is particularly difficult due to the fragmented funding sources along the patient pathway.

Stroke care in Romania requires constant alignment with emerging international standards. However, given the financial particularities of our healthcare system – namely the low resource setting – there are additional variables that need to be factored in the decision-making process. Clinical guidelines generally produce recommendations based on evaluations of the effectiveness and safety dimensions, but do not take into consideration any financial characteristics of the proposed interventions. This imposes conducting additional country-specific assessments to determine whether is financially viable to adopt the intervention on a large scale. Given the predicted growth in stroke prevalence, the ageing population of the world, and the constant development of health interventions, evidence-based resource allocation in stroke care is becoming essential for its long-term sustainability. This is even more relevant for resource-constrained healthcare systems such as the one in Romania. Our country needs to firmly incorporate economic evaluations in the decision-making processes regarding resource allocation at all levels. Furthermore, considering there has been no major advancement in the national HTA framework in the past decade, Romania could greatly benefit from updating its HTA practices.

PERSONAL CONTRIBUTION

Overall, the Romanian health system is slowly but steadily making progress towards aligning stroke care to international standards. The core hypothesis driving this research project is that showcasing the availability of information on the burden of stroke and providing examples of economic evaluations of stroke interventions will consolidate the evidence-base necessary for jump-starting national health technology assessment efforts. These types of analyses, alongside regularly updated clinical guidelines, will safeguard the body of evidence needed for shaping an efficient and sustainable system of care that will alleviate the immense burden posed by stroke on our society. The null hypothesis (H_0) of this research project states that comprehensive economic evaluation regarding the burden of stroke in Romania is not possible given the current level of access to health systems information.

Study 1. The economic burden of stroke: a systematic review of cost of illness studies

Aims

This systematic review aimed to compile the results of existing studies on the economic burden of stroke, critically appraise the methodological components and the quality of retrieved studies, fill the existing gaps in the literature, and offer guidance for geographical areas lacking scientific outputs on the economics of stroke.

Material and Methods

This systematic review was conducted according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The following databases were searched to identify relevant studies for the review: PubMed, ScienceDirect, Cochrane Database of Systematic Reviews, Web of Science, and EMBASE. No limitations were imposed on the country or date of publication. Stroke costs were extracted (direct, indirect, or both) from each included study and grouped them across two main indicators: (1) per patient per year and (2) per patient lifetime.

Defining stroke type for result aggregation was difficult due to various clinical (i.e., subtypes and stages of disease) and logistical (e.g., medical coding) factors. To address this issue, preliminary sensitivity analyses were performed to highlight monetary differences across the identified results and to establish aggregation rules based on the major types of stroke: ischemic stroke (IS), hemorrhagic stroke (HS) - encompassing subarachnoid hemorrhage and intracerebral hemorrhage, and transient ischemic attack (TIA).

Results and Discussions

Costs in the per patient per year category varied from \$84,900 in South Korea (for hemorrhagic stroke) to \$500 in Singapore (for TIA, however, across all cost perspectives). Hemorrhagic strokes are the costliest type of stroke in both high-income and upper-middle-income countries. The mean per patient per year cost of stroke in high-income countries was \$27,702, while for upper-middle-income countries, it was \$14,478. The highest average per patient per year cost by country was registered in the United States (\$59,900), followed by Sweden (\$52,725) and Spain (\$41,950). As for lifetime costs, the highest was registered in Australia (\$232,100) for IS, HS, and TIA, in a study conducted from the provider perspective. The average lifetime costs for hemorrhagic stroke are slightly higher than those for ischemic stroke (\$75,600 vs. \$67,900).

The most prominent evidence gap observed in the literature is the geographical one. Most cost of stroke studies are concentrated in Europe and North America. There are very few countries in Asia, Africa, Eastern Europe, and South America where such studies have been performed, rendering the endeavor of forming a global perspective on the economic burden of stroke highly difficult. Moreover, the existing body of

literature originates predominantly from high and upper-middle-income countries. There is a high degree of variation between the methodologies employed by the studies analyzed. In addition, very few papers quantify indirect or direct non-medical costs, and even fewer are focused on TIAs.

Conclusion

As the prevalence of stroke among the active population increases, studies with broader societal perspectives and harmonized protocols could significantly improve health system resource allocation. Based on the experience drawn by with synthesizing existing evidence on the economic burden of stroke for this systematic review, it can be asserted that establishing a standardized, internationally agreed framework for future costing exercises focused on stroke is very much needed for several reasons. First, such aggregation efforts should enable robust comparisons across countries, rendering recommendations for health system research allocation. Moreover, based on common (gold) standards of care and similar patient pathways, costing benchmarks for similar services could be established to promote efficient use of resources.

Study 2. Societal Cost of Ischemic Stroke in Romania: Results from a Retrospective County-Level Study

Aims

This cost-of-illness study was performed using a retrospective research design based on secondary data. For the costing model, an anonymized database provided by the Department of Neurosciences of Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy was analyzed, supplemented by data from various public sources. This study was designed from the societal perspective to include multiple types of costs incurred by ischemic stroke, impacting society as a whole.

Methods

The in-hospital cohort of analysis was formed based on the following inclusion criteria: first-ever case of acute ischemic stroke confirmed by a CT or MRI, having a primary diagnosis or one of the first three secondary diagnoses coded with I63 according to ICD-10, age over 18, residency in Cluj County, and hospitalized at County Emergency Hospital (CEH) between 1 of January and 31 of December 2019 at two neurological wards (Neurology 1 and Neurology 2). In addition to the anonymized database provided by the Department of Neurosciences of the Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy containing data from the CEH administrative database, the National Registry for Interventional Treatment in Ischemic Stroke was used for this retrospective costing study.

Results and Discussions

The total cost per patient of initial inpatient admission in neurology wards varies considerably across ICD-10 diagnoses (minimum = 2,675 RON–embolism of cerebral arteries; maximum = 7,095 RON–thrombosis of precerebral arteries; mean = 4,726 RON). The mean length of stay was 8.3 days. The average cost per patient in the first year after stroke onset was RON 25,297.83 (EUR 5,226.82), out of which 80.87% were direct costs. The total cost in Cluj, Romania in 2019 was RON 17,455,502.7 (EUR 3,606,505.8).

Romania has a lower estimated stroke-related healthcare expenditure than other European Union members. This example of inadequate financial resource allocation stems from the overarching issue of low overall expenditure for health in general for Romania (5.5% vs. 9.9% EU average in 2018). This historically perpetuated deficiency has a profound impact on patient access and standards of care, leading to potential restrictions in applying clinical guideline recommendations.

Conclusions

This costing exercise uncovered shortcomings of stroke management in Romania, particularly related to acute care and neurorehabilitation service provision. Romania spends significantly less on healthcare than other countries, exposing stroke survivors to a disproportionately high risk for preventable and treatable post-stroke disability.

Study 3. Safety of Cerebrolysin for Neurorecovery after Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Twelve Randomized-Controlled Trials

Aims

Previous meta-analyses on Cerebrolysin safety profile provided inconsistent results. This meta-analysis aimed to explore the safety profile of Cerebrolysin, using a broad approach in identifying and appraising the available literature.

Methodology

The PICO framework was used to establish the research question for the systematic review and meta-analysis (population - ischemic stroke, intervention - Cerebrolysin infusion, comparator - placebo or saline, outcome - safety parameters). Randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies completed until February 28th, 2021, and assessing the safety of Cerebrolysin as add-on treatment to standard care of ischemic stroke were included. Data collection and analysis were conducted using methods described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. All safety outcomes were analyzed based on risk ratios (RR) and their 95% confidence intervals.

Results and Discussions

The meta-analysis pooled 2202 patients from twelve randomized clinical trials, registering non-statistically significant ($p > 0.05$) differences between Cerebrolysin and placebo throughout main and subgroup analyses. The lowest rate of Serious Adverse Events (SAE), as compared to placebo, was observed for the highest dose of Cerebrolysin (50 mL), highlighting a moderate reduction (RR = 0.6). A tendency of superiority of Cerebrolysin regarding SAE has been observed in high dose treatment courses for moderate-severe ischemic stroke, suggesting some effect of the agent against adverse events.

An important advantage is the inclusion of additional material, requested from the original authors if publications with summarized safety sections were not providing enough data for all safety outcomes of interest, a problem many such studies are confronted with. Therefore, a maximum of safety-related data could be obtained. Another strength is the homogeneity of the safety results across all sensitivity analyses, supporting the main result and demonstrating the robustness of the safety results across all analysis pathways.

Conclusions

This comprehensive safety meta-analysis shows a very good safety profile for patients treated with Cerebrolysin after acute ischemic stroke as compared to placebo. While none of the analyses provided evidence for safety issues, there was a tendency to superiority of Cerebrolysin regarding serious adverse events in high dose treatments and in moderate-severe stroke.

Study 4. Cost-effectiveness of Cerebrolysin add-on treatment for neurorecovery after ischemic stroke

Aims

This study aims to bridge the existing knowledge gap by performing the first cost-utility analysis for Cerebrolysin as add-on treatment for moderate-severe ischemic stroke in an inpatient care setting.

Material and Methods

By employing deterministic and probabilistic methods, a cost-utility analysis for Cerebrolysin add-on therapy in acute ischemic stroke was performed, in the inpatient care setting of Romania and from a payer perspective. Quality-Adjusted Life Years (QALYs) were generated with partial individual patient data from the 2016 Cerebrolysin and Recovery After Stroke trial, using three different health state valuation models. Cost data was determined by analyzing actual costs reported by Romanian public hospitals for reimbursement purposes, using a top-down approach. Incremental cost-

effectiveness ratios were determined based on two types of costing scenarios: low-resource pathway and guideline-compliant pathway.

Results and Discussions

In the low resource patient pathway, the probabilistic sensitivity analysis rendered the Cerebrolysin add-on treatment cost-effective in roughly 80% of cases for a willingness-to-pay threshold of 30,000 EUR and roughly 18% of cases for a 10,000 EUR threshold. In the guideline-compliant pathway, Cerebrolysin was cost-effective in 99% of cases for the 30,000 EUR threshold and roughly 80% of cases for the 10,000 EUR threshold.

This analysis encompasses scenarios that require an increased hospitalization length to complete the 21-day Cerebrolysin course. Such scenarios are valid for care settings where the recommendation of professional bodies to implement extensive physical rehabilitation programs after an ischemic stroke is not yet followed, thus raising the total cost of the Cerebrolysin add-on scheme by the additional hospitalization cost. Even in the aforementioned context, Cerebrolysin was determined to be cost-effective 80% of the time given a higher willingness-to-pay threshold. However, a lower threshold renders the intervention cost-effective in only 18% of such cases, suggesting that the lengthening of hospitalization for the sole purpose of administering Cerebrolysin would pose an unjustified financial strain on health budgets.

Conclusions

The cost-effectiveness profile for Cerebrolysin add-on treatment in moderate-severe acute ischemic stroke seems to be favorable in resource-abundant health systems and in specific care settings in more resource-constrained health systems where no additional hospitalization is required for completing the 21-day treatment scheme.

General conclusions

Based on the output generated by this doctoral thesis, the null hypothesis stating that performing economic evaluation in the field of stroke in Romania is not possible is rejected, therefore validating the alternative hypothesis. The process was successful in reaching the primary objective of the doctoral thesis: to advance existing knowledge regarding the economic burden of stroke in Romania, by developing a *comprehensive framework to estimate cost of illness and apply decision-analytic modelling in the context of limited availability of data inputs*. This ensemble of research studies proves that economic evaluation of at national level is possible, despite missing or unreliable information.