

**Rywaroksaban (Xarelto®)
w leczeniu i profilaktyce nawrotowej
zatorowości płucnej**

Analiza ekonomiczna



Warszawa
Kwiecień 2013

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[Redacted]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	6
STRESZCZENIE	7
1 CEL ANALIZY	9
2 METODY	10
2.1 Populacja	10
2.2 Perspektywa analizy	10
2.3 Horyzont czasowy.....	10
2.4 Technika analityczna.....	10
2.5 Komparatory.....	10
2.6 Model	11
2.7 Czas leczenia	12
2.8 Efekty zdrowotne.....	13
2.8.1 Nawrót ŹChZZ	13
2.8.2 Bezpieczeństwo terapii	15
2.8.3 Powikłania	16
2.8.3.1 Zespół pozakrzepowy	16
2.8.3.2 Nawrót ŹChZZ po zakończeniu leczenia.....	17
2.8.3.3 Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH).....	18
2.8.4 Śmiertelność	18
2.8.4.1 Nawrót ŹChZZ	19
2.8.4.2 Duże krwawienia	20
2.8.4.3 Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH).....	20
2.9 Użyteczność.....	20
2.10 Koszty.....	23
2.10.1 Leki	23
2.10.1.1 Rywaroksaban	23
2.10.1.2 VKA i HDCz	26
2.10.2 Koszt hospitalizacji.....	27

2.10.3	Diagnostyka.....	27
2.10.3.1	Diagnostyka CTEPH.....	27
2.10.3.2	Badania diagnostyczne w trybie ambulatoryjnym.....	28
2.10.4	Koszt krwawień.....	28
2.10.5	Powikłania.....	29
2.10.5.1	Zespół pozakrzepowy.....	29
2.10.5.2	CTEPH.....	33
2.11	Inne.....	33
2.11.1	Monitorowanie leczenia.....	33
2.11.2	Tryb leczenia ŻChZZ.....	34
2.11.3	Wcześniejszy wypis ze szpitala.....	34
2.11.4	Zaprzestanie terapii.....	34
2.11.4.1	Zaprzestanie terapii z innych powodów niż krwawienie.....	34
2.11.4.2	Zaprzestanie terapii z powodu krwawienia.....	36
2.12	Dyskontowanie.....	36
2.13	Walidacja modelu.....	36
2.14	Analiza wrażliwości.....	37
3	WYNIKI.....	38
3.1	Scenariusz podstawowy.....	38
3.2	Analiza wrażliwości.....	39
3.3	Wyniki innych analiz ekonomicznych.....	41
4	OGRANICZENIA.....	43
5	DYSKUSJA.....	44
6	WNIOSKI.....	45
7	ANEKS.....	46
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	46
7.2	Przegląd systematyczny badań użyteczności.....	50
7.3	Dane kosztowe.....	69
7.4	Prawdopodobieństwo zgonu.....	70
	SPIS TABEL.....	73
	SPIS RYCIN.....	77

PIŚMIENNICTWO..... 78

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
EINSTEIN DVT	akronim badania rywaroksabanu w populacji pacjentów z zakrzepicą żył głębokich
EINSTEIN PE	akronim badania rywaroksabanu w populacji pacjentów z zatorowością płucną
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
HR	hazard względny
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
JGP	system rozliczeń poprzez Jednorodne Grupy Pacjentów
KINK	klinicznie istotne nieduże krwawienie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PTS	zespół pozakrzepowy
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RIV	rywaroksaban
VKA	antagonista witaminy K
ZP	zatorowość płucna
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

\STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i ZP u dorosłych.

Metody

Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Wyniki analizy przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz połączonej w dożywnym horyzoncie czasowym.

Koszty leczenia oszacowano za pomocą modelu dostarczonego przez zleceniodawcę. Przeprowadzono adaptację modelu do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych dotyczących populacji polskiej a także polskiego systemu finansowania świadczeń zdrowotnych na podstawie danych z badania ECONOMEDICA oraz zamieszczonych na stronach internetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i Ministerstwa Zdrowia (MZ). Koszty dyskontowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Wyniki

Zastosowanie rywaroksabanu pozwala na uzyskanie średnio [REDACTED] i [REDACTED] dodatkowych QALY odpowiednio względem VKA (antagonistów witaminy K) i HDCz (heparyn drobnocząsteczkowych).

Koszt całkowity 6-miesięcznej terapii był większy dla rywaroksabanu niż dla VKA, jednak mniejszy niż dla HDCz.

Z perspektywy NFZ, inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów wyniósł [REDACTED] za QALY względem VKA. Sześciomiesięczna terapia rywaroksabanem była dominująca względem leczenia HDCz.

Wnioski

Zgodnie z przyjętym progiem efektywności kosztowej wynoszącym 3xPKB/mieszkańca profilaktyka zakrzepowo-zatorowa u chorych zatorowością płucną za pomocą rywaroksabanu jest efektywna kosztowo.

Słowa kluczowe

rywaroksaban, zatorowość płucna, profilaktyka zakrzepowo-zatorowa

1 CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej rywaroksabanu (Xarelto®) w leczeniu zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i ZP u dorosłych.

W tabeli 1 przedstawiono kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Tab. 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	Dorośli pacjenci z ostrą, objawową zatorowością płucną oraz współistniejącą zakrzepicą żył głębokich lub bez niej
Interwencja	Rywaroksaban (Xarelto®) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Antagoniści witaminy K (VKA) • Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • koszty medyczne • lata życia skorygowane o jakość (QALY) • inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR)

2 METODY

2.1 Populacja

Kohorta w modelu to wszyscy pacjenci przyjmowani do szpitala z powodu objawowej zatorowości płucnej, co odpowiada charakterystyce pacjentów z badania EINSTEIN-PE (patrz opis kryteriów włączenia pacjentów do badania EINSTEIN-PE w Analizie Klinicznej)¹.

Średnia wieku kohorty wynosiła 58 lat.

2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy połączonej (płatnika publicznego i pacjenta). Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) oraz koszty niemedyczne (m.in. transportu) nie były uwzględniane w analizie.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego (40 lat przy średnim wieku pacjentów wchodzących do modelu 58 lat). Przyjęty horyzont czasowy ma odzwierciedlać korzyści wynikające z zastosowania leczenia, tj. wpływ na prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z zatorowością płucną.

2.4 Technika analityczna

Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Wyniki analizy przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów.

2.5 Komparatory

Leczenie rywaroksabanem porównano z lekami refundowanymi: antagonistami witaminy K (VKA) i heparynami drobnocząsteczkowymi (HDCz).

W badaniu EINSTEIN PE nie porównywano skuteczności rywaroksabanu z HDCz.² Tym samym porównanie z HDCz wymagało wykonania założenia dla danych dotyczących skuteczności leczenia. Założono, że skuteczność HDCz jest taka sama jak skuteczność warfaryny. Jest to jedno z głównych ograniczeń porównania rywaroksabanu z HDCz.

2.6 Model

Analizę wykonano za pomocą modelu kohortowego Markova dostarczonego przez zleceniodawcę, zaimplementowanego w programie Microsoft Excel®. W modelu występuje cykl 3-miesięczny.

Model został pierwotnie stworzony w celu oceny efektywności kosztowej u pacjentów z zakrzepicą żył głębokich. Wykonana modyfikacja umożliwiła szacowanie efektów i kosztów również w populacji z zatorowością płucną. Wybór populacji został zaimplementowany na arkuszu „Options”. Ze względu na cel analizy (patrz PICO) opisano funkcjonowanie modelu dla wskazania zatorowość płucna (ZP).

W modelu ZP uwzględniono 14 stanów zdrowia opisujących przebieg choroby. Strukturę modelu zamieszczono na Ryc. 1.

Funkcjonowanie modelu opiera się na 7 macierzach przejść pomiędzy stanami zdrowia, które występowały w określonych cyklach modelu, tak by odzwierciedlić przebieg choroby (Tab. 2).

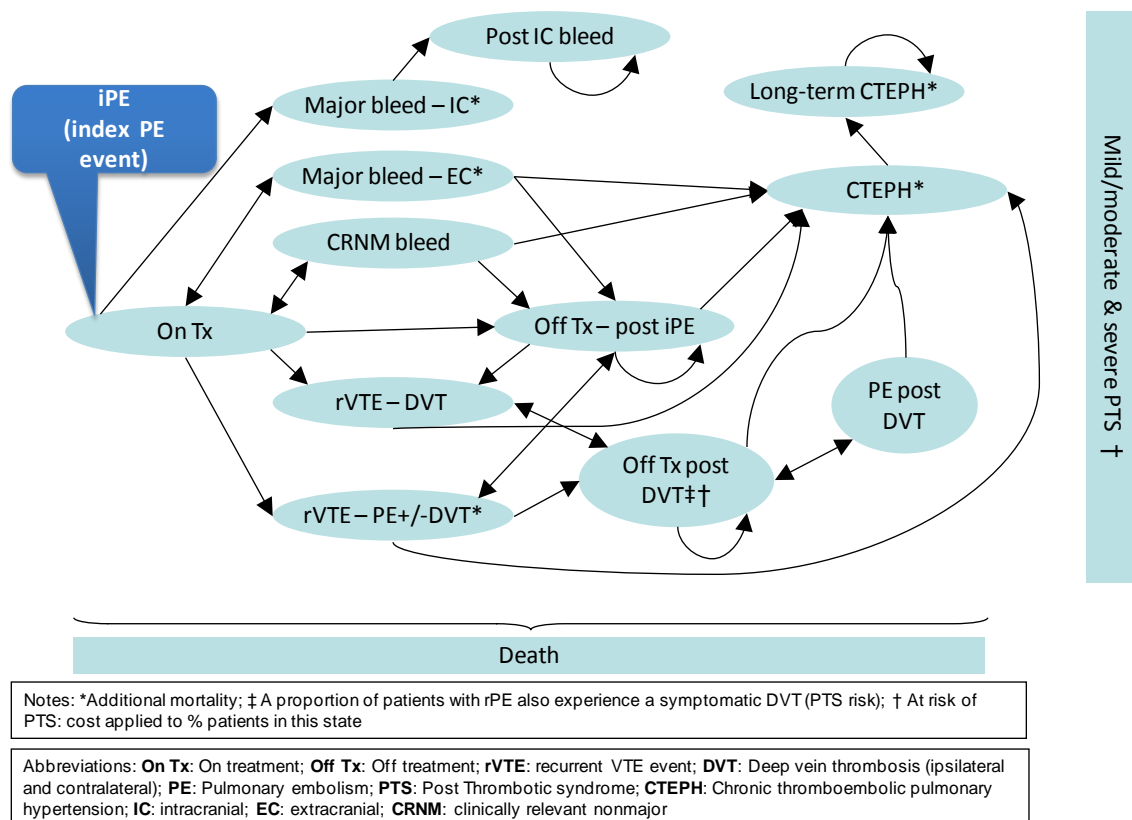
Prawdopodobieństwo przejść między stanami zostało uzyskane na podstawie danych z badań klinicznych lub badań obserwacyjnych. Każdemu stanowi przypisano określone zużycie zasobów oraz użyteczność. Koszty i efekty zdrowotne (QALY) szacowane są na podstawie modelowanej kohorty dla określonej terapii.

Wyniki przedstawione zostały w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR).

Tab. 2
Macierze przejść uwzględnione w modelu.

Numer macierzy	Czas analizy (miesiące)	Cykl modelu
1	0 – 3	1
2	3 – 6	2
3	6 – 12	3 i 4
4	12 – 18	5 i 6
5	18 – 24	7 i 8
6	24 – 36	9 – 12
7	>36	>12

Ryc. 1
Struktura modelu ZP.



2.7 Czas leczenia

Model umożliwił porównanie efektywności kosztowej profilaktyki wtórnej przy różnym czasie trwania leczenia. Czas leczenia w modelu można zmieniać skokowo, tj. 3 miesiące, 6 miesięcy, 12 miesięcy.

W scenariuszu podstawowym porównywano efekty i koszty profilaktyki wtórnej trwającej 6 miesięcy.

W modelu założono, że w okresie pierwszych 21 dni rywaroksaban jest podawany dwa razy dziennie a w pozostałym okresie raz dziennie. Zgodnie z wynikami badania ECONOMEDICA średni czas leczenia HDCz w grupie leczonej następnie VKA wynosił 13 dni. Ze względu na brak danych o czasie trwania fazy ostrej w przebiegu ZP, czas trwania fazy ostrej określono na 13 dni za wynikami badania ECONOMEDICA.¹⁸ Zgodnie z wynikami badania EINSTEIN DVT³ i PE czas trwania fazy ostrej był taki sam dla ZŻG i ZP. W okresie fazy ostrej w ramieniu HDCz i VKA stosowane było leczenie HDCz w dawce dla fazy ostrej (na podstawie badania ECONOMEDICA).¹⁸ Czas wprowadzony do modelu będzie wykorzystany do oszacowania kosztu HDCz stosowanych w tym okresie, a także określenia momentu naliczania kosztu VKA.

Po zaprzestaniu leczenia pacjenci narażeni są na występowanie modelowanych zdarzeń zgodnie z ryzykiem opisanym w danych literaturowych.

2.8 Efekty zdrowotne

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii z badania EINSTEIN PE wykorzystane w modelu zebrano w Tab. 3.

Tab. 3
Dane skuteczności i bezpieczeństwa leczenia z badania EINSTEIN PE uwzględnione w modelu.

Skuteczność	Bezpieczeństwo
Punkt złożony – nawrotowa objawowa żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) w tym: - nawrót zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) - nawrót zatorowości płucnej	Duże krwawienia
Odsetek powtórnych epizodów zakrzepowo-zatorowych będących ZŻG	Klinicznie istotne nieduże krwawienia (KINK)
Odsetek zatorowości płucnych zakończonych zgonem	Zakończenie leczenia z powodu wystąpienia krwawienia

Model umożliwia wykonanie analizy przy założeniu skuteczności dla każdego z okresów leczenia (3, 6 lub 12 miesięcy), na podstawie wyników odpowiedniej grupy, z 3 grup występujących w badaniu EINSTEIN PE. W niniejszej analizie wykorzystano skuteczność leczenia oszacowaną na podstawie skumulowanej skuteczności pacjentów z całego badania w analizowanym przedziale czasowym ze względu na większą wiarygodność wyników. Taki sposób analizy danych został zastosowany dla nawrotu objawowej ŻChZZ, dużych krwawień i KINK. Skumulowane wyniki zostały obliczone poprzez zliczenie zdarzeń w danym okresie leczenia z uwzględnieniem liczby pacjentów narażonych na zdarzenie w tym okresie.

Wartości bazowe ryzyka dla parametrów skuteczności pochodzą z grupy stosujących VKA z populacji ITT (zgodnej z zaplanowanym leczeniem), natomiast ryzyko dla parametrów bezpieczeństwa z populacji, która otrzymała przynajmniej jedną dawkę leku.

Zróżnicowanie skuteczności porównywanych leków zostało zaimplementowane poprzez wprowadzenie wartości ryzyka (HR) dla komparatorów względem VKA.

2.8.1 Nawrót ŻChZZ

Wartość bazowego ryzyka nawrotu ŻChZZ wyznaczonego na podstawie ramienia VKA badania EINSTEIN PE zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 4
Ryzyko nawrotu ŻChZZ z ramienia VKA badania EINSTEIN PE.

Okres	Wartość	Górny przedział	Dolny przedział
Cała populacja			
0-3 miesiąc	1,6%	2,1%	1,1%
3-6 miesiąc	0,2%	0,4%	0,0%
6-12 miesiąc	0,1%	0,3%	0,0%

Okres	Wartość	Górny przedział	Dolny przedział
Grupa z zaplanowaną terapią 3-miesięczną			
0-3 miesiąc	1,6%	3,9%	0,0%
Grupa z zaplanowaną terapią 6-miesięczną			
0-3 miesiąc	1,6%	2,2%	0,9%
3-6 miesiąc	0,2%	0,4%	0,0%
Grupa z zaplanowaną terapią 12-miesięczną			
0-3 miesiąc	1,5%	2,4%	0,7%
3-6 miesiąc	0,3%	0,7%	0,0%
6-12 miesiąc	0,1%	0,3%	0,0%

Źródło: dane niepublikowane

Wartości ryzyka względnego (HR) wystąpienia zdarzenia dla rywaroksabanu zamieszczono w Tab. 5.

W modelu wartość ryzyka w grupie komparatora względem VKA szacowano ze wzoru:

$$P_{Komparator} = 1 - ((1 - P_{VKA})^{HR}), \text{ gdzie:}$$

P_{VKA} – ryzyko w grupie stosujących VKA

$P_{Komparator}$ – ryzyko w grupie komparatora dla VKA.

Tab. 5
HR nawrotu ŻChZZ dla rywaroksabanu względem VKA.

	Wartość HR	Górny przedział	Dolny przedział
0-3 miesiąc*	2,909	14,414	0,587
3-6 miesiąc*	1,116	1,933	0,644
6-12 miesiąc*	0,939	1,822	0,484
Cała populacja†	1,12	1,684	0,749

Źródło: †Bueller 2012, * dane niepublikowane

Odsetek nawrotów ŻChZZ będących ZŻG zamieszczono w Tab. 6. Badanie EINSTEIN nie było zaplanowane na określenie różnicy pomiędzy ramionami dla tego parametru, dlatego w scenariuszu podstawowym przyjęto taki sam odsetek dla obu ramion na podstawie całej populacji badania.

Tab. 6
Odsetek nawrotów ŻChZZ będących zakrzepicą żył głębokich.

	Wartość	Górny przedział	Dolny przedział
Rywaroksaban†	36,0%	49,3%	22,7%
VKA†	38,6%	53,0%	24,2%
Cała populacja badania†	37,2%	47,0%	27,5%
% pacjentów z ZP i jednocześnie ZŻG*	3,4%	8,0%	0%

Źródło: †Bueller 2012, * dane niepublikowane

Dla okresu między 6. a 12. miesiącem prawdopodobieństwa zdarzeń dla 3-miesięcznego cyklu wyznaczono ze wzoru:

$$P_{3 \text{ miesiące}} = 1 - (1 - P_{6 \text{ miesięcy}})^{(1/2)}, \text{ gdzie:}$$

$P_{3 \text{ miesiące}}$ – prawdopodobieństwa dla okresu 3-miesięcznego

$P_{6 \text{ miesięcy}}$ – prawdopodobieństwo dla okresu między 6. a 12. Miesiącem.

2.8.2 Bezpieczeństwo terapii

Krwawienie było określone jako duże jeśli spełniało jeden z wymienionych warunków:

- było klinicznie jawne i związane ze spadkiem poziomu hemoglobiny o przynajmniej 2 g/dl;
- wymagało przetoczenia przynajmniej 2 jednostek krwi;
- było krwawieniem wewnątrzczaszkowym, do przestrzeni zaotrzewnowej lub występowało w innym istotnym miejscu;
- zakończyło się zgonem.

Klinicznie istotne nieduże krwawienie to klinicznie jawne krwawienie, które nie spełniało warunków krwawienia dużego, ale wymagało interwencji medycznej (konieczność kontaktu z lekarzem, przerwanie podawania leku, dyskomfort lub tymczasowe upośledzenie sprawności).

Metodyka wyznaczenia ryzyka dla krwawienia była podobna jak dla nawrotu ŻChZZ. Ryzyko wystąpienia krwawień zostało oszacowane na podstawie ramienia VKA (Tab. 7). Ryzyko dla pozostałych leków na podstawie wartości HR względem VKA (Tab. 8). Odsetek dużych krwawień o lokalizacji wewnątrzczaszkowej określono na podstawie odsetka w całym badaniu EINSTEIN PE (Tab. 9).

Tab. 7
Ryzyko krwawienia z ramienia VKA badania EINSTEIN PE.

Okres	Wartość	Górny przedział	Dolny przedział
Cała populacja			
0-3 miesiąc			
Duże krwawienie	1,3%	1,7%	0,8%
KINK	6,5%	7,5%	5,5%
3-6 miesiąc			
Duże krwawienie	0,6%	0,9%	0,3%
KINK	2,5%	3,2%	1,8%
6-12 miesiąc			
Duże krwawienie	0,4%	0,8%	0,0%
KINK	2,2%	3,2%	1,3%
Grupa z zaplanowaną terapią 3-miesięczną			
0-3 miesiąc			
Duże krwawienie	4,1%	7,6%	0,6%
KINK	6,6%	10,9%	2,2%
Grupa z zaplanowaną terapią 6-miesięczną			
0-3 miesiąc			
Duże krwawienie	1,0%	1,5%	0,5%
KINK	6,7%	8,1%	5,4%
3-6 miesiąc			
Duże krwawienie	0,8%	1,3%	0,3%
KINK	2,2%	3,1%	1,4%
Grupa z zaplanowaną terapią 12-miesięczną			
0-3 miesiąc			
Duże krwawienie	1,3%	2,1%	0,0%
KINK	6,2%	7,8%	4,6%
3-6 miesiąc			
Duże krwawienie	0,4%	0,8%	0,0%

Okres	Wartość	Górny przedział	Dolny przedział
KINK	2,9%	4,1%	1,8%
6-12 miesiąc			
Duże krwawienie	0,6%	1,1%	0,0%
KINK	3,0%	4,2%	1,7%

Tab. 8
HR krwawień dla rywaroksabanu względem VKA.

	Wartość HR	Górny przedział	Dolny przedział
Duże krwawienia			
0-3 miesiąc	0,225	2,021	0,025
3-6 miesiąc	0,748	1,602	0,349
6-12 miesiąc	0,897	14,394	0,056
KINK*			
0-3 miesiąc	1,214	2,528	0,583
3-6 miesiąc	1,240	1,705	0,902
6-12 miesiąc	0,734	1,137	0,474

* brak HR, oszacowano RR

Tab. 9
Odsetek dużych krwawień będących krwawieniami wewnątrzczaszkowymi.

	Wartość	Górny przedział	Dolny przedział
Rywaroksaban	14,3%	29,3%	0,0%
VKA	23,4%	35,5%	0,0%
Cała populacja badania	20,6%	30,2%	11,0%

2.8.3 Powikłania

Prawdopodobieństwo występowania powikłań (CTEPH, zespół pozakrzepowy) określono na podstawie opublikowanych danych.

2.8.3.1 Zespół pozakrzepowy

Zespół pozakrzepowy jest ważnym powikłaniem ZŻG, jednak obecnie nie ma badań, które porównywałyby ryzyko tego powikłania w zależności od stosowanego leczenia. Tym samym występowanie zespołu pozakrzepowego nie należy do czynników silnie wpływających na wyniki analizy. Zdarzenie to uwzględniono aby odzwierciedlić naturalny przebieg ŻChZZ i jej następstwa.

Ryzyko wystąpienia zespołu pozakrzepowego występuje u pacjentów:

- z ZŻG w wywiadzie na wejściu do modelu;
- po nawrocie ŻChZZ, którym była ZŻG (niezależnie od historii choroby);
- po nawrocie ŻChZZ, którym była ZŻG i jednocześnie doświadczyli ZP (Tab. 6).

W grupie pacjentów z ZŻG w wywiadzie zróżnicowanie czasu wystąpienia epizodu ZŻG uniemożliwiło modelowanie ryzyka zespołu pozakrzepowego w zależności od czasu. Ze względu na podobny średni czas od wystąpienia ŻChZZ w obu grupach badania klinicznego oraz brak zróżnicowania ryzyka zespołu pozakrzepowego w zależności od

stosowanego leczenia nie przewidziano występowania zespołu pozakrzepowego w tej grupie chorych jako kolejnego stanu modelu (ryzyko w obu grupach powinno być zbliżone). Tym samym ryzyko zespołu pozakrzepowego było modelowane dla pacjentów z nawrotem ŻChZZ, którym była ZŻG z towarzyszącą ZP lub bez.

Ryzyko pozakrzepowe szacowano dla stanu modelu po ZŻG. Za Prandoni 1997⁴ przyjęto, że pacjenci z zespołem pozakrzepowym stanowią 29,6% pacjentów w tym stanie modelu (na podstawie 5-letniego ryzyka). Występujący zespół pozakrzepowy został zróżnicowany na łagodny/umiarkowany oraz ciężki na podstawie danych z publikacji Prandoni 1997.

Jest to uproszczony sposób zaimplementowania zespołu pozakrzepowego, który ma kilka niewielkich ograniczeń. Nie uwzględnia zmiany ryzyka wystąpienia od czasu oraz uwzględnia brak naliczania kosztów zespołu pozakrzepowego po opuszczeniu stanu po ZŻG. Zastosowanie dokładniejszej oceny różnicy ryzyka w czasie wymagałoby dodatkowego obciążenia obliczeniowego (kolejne stany Markova, mikrosymulacje). Takie złożone kalkulacje uznano za niezasadne w kontekście bardzo małej różnicy ryzyka ZŻG pomiędzy interwencjami. Ponadto większość epizodów zespołu pozakrzepowego występuje w okresie roku od wystąpienia ZŻG. Wykonane założenie prowadzi do oszacowania występowania zespołu pozakrzepowego w okresie 3 miesięcy po wystąpieniu zdarzenia, co wpływa na przeszacowanie ryzyka zespołu pozakrzepowego. Jest to jednak założenie konserwatywne, ze względu na minimalnie większe (brak istotności statystycznej) ryzyko ŻChZZ u pacjentów stosujących rywaroksaban.

2.8.3.2 Nawrót ŻChZZ po zakończeniu leczenia

Podobnie jak w przypadku zespołu pozakrzepowego nie są dostępne dane z badań klinicznych wskazujące na różnice w częstości występowania nawrotu ŻChZZ po zakończeniu leczenia pomiędzy ocenianymi interwencjami. Tym samym mało prawdopodobne by parametr ten miał znaczący wpływ na wyniki analizy. Niemniej jednak, aby uchwycić długoterminowe ryzyko w populacji pacjentów po zakończeniu leczenia uwzględniono ryzyko wystąpienia ŻChZZ po zakończeniu leczenia. Dane o wartości parametru pochodziły z badania Prandoni 2007.⁵

Aby uwzględnić zmianę ryzyka zdarzenia od czasu wykorzystano dane z okresu 10-letniego. 3-miesięczne prawdopodobieństwo (dla cyklu) oszacowano na podstawie wzoru zamieszczonego poniżej:

$$P_{(3 - \text{miesięczne})} = 1 - EXP(-(-LN(1 - P_{10}) / (12 * 10)) * 3), \text{ gdzie}$$

P_{10} – ryzyko w okresie 10-letnim.

Wartość oszacowanego prawdopodobieństwa wyniosła 1,26%. W przeciwieństwie do zespołu pozakrzepowego nie zastosowano limitu występowania ryzyka nawrotu ŻChZZ po zakończeniu leczenia. Jest możliwe, że prawdopodobieństwo zdarzenia zostanie przeszacowane na poziomie indywidualnego pacjenta, jednakże przeszacowanie to jest

ograniczone prawdopodobnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia kolejnych epizodów ŻChZZ w okresie po zakończeniu leczenia.

Tab. 10

Ryzyko wystąpienia nawrotu ŻChZZ po zakończeniu leczenia na podstawie publikacji Prandoni 2007.

Badanie	Populacja	Ryzyko 1-roczone		Ryzyko 10-letnie	
		Ryzyko	95%CI	Ryzyko	95%CI
Prandoni 2007	1626	11,0	(9,5; 12,5)	39,9	(35,4; 44,4)

2.8.3.3 Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)

Ze względu na rzadkie występowanie CTEPH należy się spodziewać, że zdarzenie będzie miało niewielki wpływ na wyniki analizy.

Ryzyko wystąpienia CTEPH oszacowano na podstawie publikacji Miniati 2006.⁶ Ze względu, że modelowani pacjenci to chorzy po zatorowości płucnej wszyscy pacjenci byli narażeni na ryzyko wystąpienia CTEPH wynoszące 0,16% kwartalnie (tj. w cyklu). Sposób oszacowania wartości przedstawiono poniżej:

$$P_{CTEPH} = 1 - EXP(-(-LN(1 - P_2)/(12 * 2)) * 3, \text{gdzie:}$$

P_2 – ryzyko na podstawie publikacji Miniati 2006 dla okresu 2-letniego.

Standardem postępowania w leczeniu CTEPH jest przeprowadzenie endarterektomii. Prawdopodobieństwo przeprowadzenia operacji zostało oszacowane na podstawie publikacji Mayer 2011⁷ raportującej odsetek pacjentów po endarterektomii wśród pacjentów z CTEPH z rejestru kanadyjskiego i 26 krajów europejskich (N=679).

Dane dotyczące prawdopodobieństwa występowania CTEPH i odsetka pacjentów poddawanych endarterektomii zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 11

Prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH i odsetek pacjentów poddawanych endarterektomii.

Parametr	Wartość	Górna granica	Dolna granica
Prawdopodobieństwo CTEPH*	0,0125	0,0163	0,0114
Odsetek pacjentów z CTEPH poddawanych endarterektomii†	0,568	0,606	0,531

Źródło: * Miniati 2006, †Mayer 2011

2.8.4 Śmiertelność

Kohorcie przypisano prawdopodobieństwo zgonu występujące w populacji ogólnej w zależności od wieku na podstawie tablic zamieszczonych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego. Wartości zamieszczono w aneksie w Tab. 62.

Dodatkowe prawdopodobieństwo zgonu przypisano następującym stanom w modelu:

- nawrót ŻChZZ;
- duże krwawienia;

- powikłania ŻChZZ.

Wystąpienie KINK nie wiązało się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa zgonu.

Dane zestawiono w Tab. 12, natomiast opis oszacowania wartości w dalszych rozdziałach.

Ze względu na relatywnie małą liczbę zgonów w badaniach EINSTEIN przy ocenie ryzyka zgonu w wymienionych powyżej stanach modelu w scenariuszu podstawowym wykorzystano dane z badań obserwacyjnych. Model umożliwił wykorzystanie danych z badania EINSTEIN.

Tab. 12
Zestawienie wartości prawdopodobieństwa zgonu związanego z wystąpieniem modelowanych zdarzeń.

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo	95%CI Górna granica	Dolna granica	Źródło
ZP (w całym badaniu EINSTEIN)	25%	33%	17%	EINSTEIN DVT i PE
ZP (dla VKA)	24,5%	36,1%	12,9%	
ZP (dla rywaroksabanu)	25,4%	36,5%	14,3%	
ZŻG	0%	3%	0%	Założenie
KINK	0%	0%	0%	Z definicji KINK
Duże krwawienie wewnątrzczaszkowe	43,6%	50,7%	36,5%	Linkins 2010
Duże krwawienie pozaczaszkowe	3,9%	5,4%	2,7%	
CTEPH*	26%	30%	22%	Condcliffe 2008

* ryzyko w okresie 3-letnim

2.8.4.1 Nawrót ŻChZZ

Założono, że występowanie ŻChZZ w postaci ZŻG nie powoduje zwiększenia prawdopodobieństwa zgonu.

W scenariuszu podstawowym nie zróżnicowano prawdopodobieństwa zgonu dla ZP w okresie leczenia i ZP po okresie leczenia. Dane dotyczące prawdopodobieństwa zgonu uzyskano poprzez skumulowanie wyników badania EINSTEIN PE i EINSTEIN DVT, gdyż uznano, że śmiertelność ZP nie zależy od występowania wcześniejszej objawowej ZŻG. Dodatkowo w scenariuszu podstawowym nie zróżnicowano prawdopodobieństwa zgonu z powodu ZP ze względu na stosowaną interwencję. Ze względu na małą liczbę zdarzeń takie założenie ma mniejszą wiarygodność.

Model umożliwił zmianę powyższych założeń, tj. zróżnicowanie skuteczności w zależności od stosowanej interwencji a także w zależności od okresu, w którym znajduje się pacjent (podczas leczenia lub po leczeniu).

2.8.4.2 Duże krwawienia

Do określenia prawdopodobieństwa zgonu z powodu dużych krwawień wykorzystano dane z publikacji Linkins 2010.⁸ W publikacji analizowano prawdopodobieństwo zgonu z powodu krwawienia w populacji pacjentów stosujących leki przeciwkrzepliwe. Wyniki tej analizy wskazują na brak różnic w śmiertelności pomiędzy wskazaniami do stosowania leczenia przeciwzakrzepowego. Autorzy publikacji Linkins 2010 przeanalizowali dane dla 23 518 pacjentów. Wyniki analizy wskazują na prawdopodobieństwo zgonu wynoszące 43,6% dla dużego krwawienia wewnątrzczaszkowego i 3,9% dla dużego krwawienia pozaczaszkowego.

2.8.4.3 Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)

Wystąpienie CTEPH powiązane jest z prawdopodobieństwem zgonu opisanym w publikacji Condliffe 2008.⁹

W publikacji raportowano śmiertelność pooperacyjną dla CTEPH w ośrodkach brytyjskich, która wynosiła 5-10%. Po okresie 3 lat żyło 70% pacjentów niepoddanych operacji (N=148), 76% pacjentów poddanych operacji (N=321) i 74% pacjentów w populacji ogólnej (N=469). Ze względu na małą różnicę w prawdopodobieństwie zgonu pomiędzy pacjentami operowanymi, a pacjentami nieoperowanymi założono, że prawdopodobieństwo zgonu nie będzie zależeć od zastosowanego leczenia. Wartość dla okresu 3-letniego została wykorzystana do oszacowania prawdopodobieństwa zgonu w okresie 3-miesięcznym (cykl modelu). Oszacowana wartość wynosi 2,48% (95%CI: 2,05%; 2,93%).

2.9 Użyteczność

Zestawienie wartości użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu ekonomicznym przedstawiono w Tab. 13.

Wartości użyteczności zostały uzyskane w wyniku wieloetapowego przeglądu systematycznego opisanego szczegółowo w aneksie, na str. 46.

Zidentyfikowano 7 publikacji (Tab. 57) zawierających oszacowania spełniające kryteria kwalifikacji do przeglądu użyteczności (Tab. 46).

Założono, że do modelu zostaną wprowadzone wartości użyteczności o największej wiarygodności. Brano pod uwagę: zgodność definicji stanu zdrowia, metodykę wyznaczenia wartości. Starano się odnaleźć publikację prezentującą wartości użyteczności dla największej liczby stanów zdrowia występujących w modelu jednocześnie, co miało zapewnić kompatybilność wartości stanów zdrowia (ta sama metodyka wyznaczenia). Dążono do tego, by wagi użyteczności były uzyskane przy pomocy jednej metody pomiaru. Jakość badań oceniano również pod kątem liczebności próby. Preferowano wartości wyznaczone w populacji ogólnej (całym społeczeństwie), w porównaniu do wartości pochodzących od chorych.

Ostatecznie, nie wykorzystano wartości użyteczności z publikacji O'Meara 1994,¹⁰ gdyż badanie oparto na małej grupie respondentów (n=36) i byli to pacjenci, a nie respondenci z populacji ogólnej. Nie korzystano również z wartości użyteczności przedstawionych w raporcie Goodacre 2006,¹¹ gdyż miały one charakter wtórny (pochodziły z badania O'Meara 1994¹⁰), oparte były na opiniach ekspertów lub założeniach autorów raportu.

Wartości użyteczności korygowano, jeśli była taka potrzeba, do długości cyklu modelu 3 miesiące. Założono, że dla stanów zdrowia: zakrzepica żył głębokich oraz duże krwawienie, obniżenie użyteczności stanu zdrowia trwa 1 miesiąc, zaś dla stanów zdrowia: krwawienie wewnętrzne (udar), ciężki zespół pozakrzepowy oraz przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne ma, w horyzoncie czasowym analizy, charakter przewlekły.

Wartości odniesienia dla użyteczności stanu zdrowia w populacji ogólnej zaczerpnięto z publikacji Golicki 2010.¹² Wybrano wartość przedstawioną dla grupy wiekowej 55 – 64 lata (zgodnie ze średnim wiekiem pacjentów w modelu).

Tab. 13
Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu ekonomicznym.

Stan zdrowia	Komentarz	Scenariusz podstawowy	Górna granica 95%CI	Dolna granica 95%CI	Źródło	n
Norma populacyjna (użyteczność w populacji ogólnej w Polsce)	-	0,894	0,924	0,864	Golicki 201012	317
Zakrzepica żył głębokich	Względem populacji ogólnej	0,884	1,000	0,674	Locadia 200413	-
Zatorowość płucna	Względem populacji ogólnej	0,663	0,905	0,379	Locadia 200413	-
Łagodny zespół pozakrzepowy	Względem populacji ogólnej	1,000	1,000	0,910	Lenert 199714	30
Ciężki zespół pozakrzepowy	Względem populacji ogólnej	0,930	1,000	0,760	Lenert 199714	30
Krwawienie pozaczaskowe	Względem populacji ogólnej	0,684	0,905	0,516	Locadia 200413	30
Krwawienie wewnątrzczaszkowe (udar)	Względem populacji ogólnej	0,347	0,558	0,147	Locadia 200413	30
Powtórne krwawienie wewnątrzczaszkowe	Wartość bezwzględna	0,713	0,724	0,702	Rivero-Arias 201015	2425
Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne	Wartość bezwzględna	0,560	0,592	0,528	Meads 200816	308
Terapia warfaryną	Względem braku leczenia	0,988	1,000	0,950	Marchetti 200117	-
Terapia HDCz	Względem braku leczenia	1,000	1,000	1,000	nie szacowano	-
Terapia rywaroksabanem	Względem braku leczenia	1,000	1,000	1,000	nie szacowano	-

2.10 Koszty

2.10.1 Leki

Oszacowany koszt dzienny terapii zestawiono w Tab. 14.

Koszt dzienny VKA i HDCz oszacowano w oparciu o średnią dobową dawkę i udział poszczególnych leków w terapii na podstawie danych z badania ECONOMEDICA.¹⁸ Oszacowanie kosztu jednostki leku zamieszczono w kolejnych rozdziałach. Dodatkowo na potrzeby modelu koszt dzienną dawkę HDCz stosowanej w fazie ostrej zmniejszono w celu uwzględnienia finansowania leczenia w ramach JGP w okresie hospitalizacji (9 dni z 13 dni fazy ostrej).

Założono, że HDCz podawane są samodzielnie przez pacjenta (założenie konserwatywne).

Tab. 14
Dzienny koszt substancji czynnej.

Substancja czynna	Średnia dawka dobową	Udział w profilaktyce	Koszt dzienny terapii (zł)	
			Perspektywa NFZ	Perspektywa połączona
Rywaroksaban	-	-		
VKA	-	-	0,101722581	0,216178571
Warfaryna	7,02 mg	23%†	0,1336374	0,4005846
Acenokumarol	3,23 mg	77%†	0,092189583	0,16109625
HDCz profilaktyka wtórna	-	-	16,08885722	17,35798228
Enoksaparyna	71,37 mg	70,55%‡	18,24547711	19,79526816
Dalteparyna	5123,71 j.m.	25,18%‡	10,36719589	10,84433095
Nadroparyna	7850,10 j.m.	4,28%‡	14,16385968	15,46303861
HDCz faza ostra	-	-	6,962956991	7,464279087
Enoksaparyna	106,11 mg	47%*	27,1266299	29,43079592
Dalteparyna	9311,38 j.m.	41,80%*	18,84043018	19,70753347
Nadroparyna	9920,77 j.m.	11,20%*	17,89994958	19,54182106

* wśród HDCz w fazie ostrej; † wśród antagonistów VKA; ‡ wśród HDCz w profilaktyce wtórnej (oszacowanie własne na podstawie badania ECONOMEDICA; przy założeniu, że w okresie hospitalizacji koszt leku wliczony jest w koszt hospitalizacji, tj. 4 dni fazy ostrej pozaszpitalnej)

2.10.1.1 Rywaroksaban

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o finansowanie rywaroksabanu (Xarelto®) w trybie refundacji leku za odpłatnością [REDAKTOWANE].

Koszt opakowań rywaroksabanu oszacowano na podstawie ceny zadeklarowanej przez podmiot odpowiedzialny, tj. [REDAKTOWANE] zł za tabletkę leku niezależnie od ilości substancji czynnej. Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 3 rodzaje opakowań preparatu Xarelto®:

- 15mg x 42 tabletki,

- 20mg x 14 tabletek,
- 15mg x 14 tabletek.

Oszacowanie cen i odpłatności przedstawiono w Tab. 15.

Zgodnie z ChPL preparatu Xarelto® dawkowanie w fazie ostrej (21 dni) wynosi 15 mg 2x dziennie, natomiast w fazie profilaktyki wtórnej (od 22 dnia) - 20 mg raz dziennie.¹⁹ Model nie umożliwia zróżnicowania kosztu dawki w zależności od fazy leczenia, co wymusiło wykonanie założenia pozwalającego na oszacowanie średniego kosztu dawki stosowanej w całym okresie terapii (Tab. 14). W scenariuszu podstawowym średni dzienny koszt dawki oszacowano poprzez założenie, że pacjent stosuje lek zakupiony w aptece po zakończeniu hospitalizacji, lek ten stosowany jest w dawce 15 mg 2x dziennie do 21 dnia od rozpoczęcia leczenia (czyli przez 12 dni fazy ostrej poszpitalnej). Przez resztę terapii pacjent stosuje lek w dawce 20 mg raz dziennie.

$Koszt\ dawki = ((21 - 9) * Koszt_{30\ mg} + (180 - 21) * Koszt_{20\ mg}) / 180$, gdzie:

Koszt dawki – koszt dziennej dawki,

Koszt_{30 mg} – koszt dawki 30 mg z opakowania 15mg x 14 tabletek,

Koszt_{20 mg} – koszt dawki 20 mg z opakowania 20mg x 14 tabletek.

Koszt 30 mg oszacowano na podstawie mniejszego opakowania zawierającego tabletki 15 mg, co pozwala optymalnie dopasować liczbę zakupionych tabletek do czasu trwania terapii.

Tab. 15
Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Xarelto®.

Opakowanie	L. tabletek w opakowaniu	Cena zbytu netto (zł)	Cena z VAT (zł)	Cena hurtowa (zł)†	Cena detaliczna (zł)	Dopłata NFZ (zł)	Limit (zł)*	Koszt dawki NFZ (zł)**	Koszt dawki NFZ	Koszt dawki połączona (zł)**
15mg x 42	42									
20mg x 14	14									
15mg x 14	14									

* limit wyznaczono na podstawie limitu w grupie limitowej 22.0; założono odpłatność pacjenta wynoszącą 30%; ** dawka = 30 mg dla opakowań z tabletkami 15 mg oraz 20 mg dla opakowania z tabletkami 20 mg; † marża hurtowa 6%

2.10.1.2 VKA i HDCz

Koszty jednostkowe VKA i HDCz oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 marca 2013.²⁰

Tab. 16
Koszt jednostki leku.

Nazwa	EAN	Zawartość opakowania (mg/j.m.)	Odpłatność	Limit	Cena detaliczna	Koszt mg (zł)	
						Perspektywa NFZ	Perspektywa połączona
Enoksaparyna							
Clexane	5909990048328	200	ryczałt	53,11	60,14	0,24955	0,30070
Clexane	5909990048427	400	ryczałt	106,23	115,48	0,25758	0,28870
Clexane	5909990774821	600	ryczałt	159,34	159,34	0,26023	0,26557
Clexane	5909990775026	800	ryczałt	265,57	299,79	0,24831	0,25365
Clexane	5909990774920	1000	ryczałt	202,92	202,92	0,26024	0,29979
Clexane forte	5909990891429	1200	ryczałt	318,68	329,29	0,26023	0,27441
Clexane forte	5909990891528	1500	ryczałt	388,07	388,07	0,25338	0,25871
Średni koszt mg substancji czynnej						0,25565	0,27736
Nadroparyna							
Fraxiparine	5909990075621	28500	ryczałt	53,11	60,14	0,00175	0,00211
Fraxiparine	5909990716821	38000	ryczałt	106,23	79,13	0,00178	0,00208
Fraxiparine	5909990075720	57000	ryczałt	177,04	122,97	0,00181	0,00216
Fraxiparine	5909990716920	76000	ryczałt	70,82	150,57	0,00182	0,00198
Fraxiparine	5909990075829	95000	ryczałt	141,64	186,65	0,00183	0,00196
Fraxodi	5909990836932	114000	ryczałt	212,2	212,2	0,00182	0,00186
Fraxodi	5909990837038	152000	ryczałt	283,27	297,67	0,00183	0,00196
Fraxodi	5909990837137	190000	ryczałt	346,08	346,08	0,00178	0,00182
Średni koszt jednostki substancji czynnej (j.m.)						0,00180	0,00197
Dalteparyna							
Fragmin	5909990958818	50000	ryczałt	101,22	101,22	0,00196	0,00202
Fragmin	5909990776610	100000	ryczałt	202,93	202,93	0,00199	0,00203
Fragmin	5909990776719	100000	ryczałt	202,93	202,93	0,00199	0,00203
Fragmin	5909990949519	62500	ryczałt	132,78	134,67	0,00207	0,00215
Fragmin	5909990949618	75000	ryczałt	159,34	161,84	0,00208	0,00216
Fragmin	5909990949717	90000	ryczałt	182,29	182,29	0,00198	0,00203
Fragmin	5909990776412	25000	ryczałt	53,11	56,33	0,00200	0,00225
Fragmin	5909990776511	50000	ryczałt	106,23	110,82	0,00206	0,00222
Fragmin	5909990949410	75000	ryczałt	159,34	161,84	0,00208	0,00216
Średni koszt jednostki substancji czynnej (j.m.)						0,00202	0,00212
Acenokumarol							
Acenokumarol WZF	5909990055715	240	ryczałt	11,97	11,97	0,02854	0,04988
Warfaryna							
Warfaryna 3mg	5909990622368	300	ryczałt	9,98	17,57	0,01903	0,05857
Warfaryna 5mg	5909990622382	500	ryczałt	16,63	27,78	0,01904	0,05556
Średni koszt mg substancji czynnej						0,01904	0,05706

2.10.2 Koszt hospitalizacji

Koszty hospitalizacji z powodu zakrzepicy żył głębokich (DVT), zatorowości płucnej (PE) i nadciśnienia płucnego zakrzepowo-zatorowego (CTEPH) szacowano jako koszty JGP. Zestawienie kosztów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 17
Koszty hospitalizacji.²¹

Zdarzenie	Kod grupy	Nazwa grupy	Wycena punktowa*	Koszt (zł)
DVT	E55	Zakrzepica żył głębokich	40	2080
PE	D16	Zator płucny	80	4160
CTEPH	Q14	Pomostowanie i rekonstrukcja naczyń pozaczaszkowych i kończyn górnych**	152	7904

* 1 punkt = 52 zł; ** w grupie Q14 zawiera się procedura endarterektomii płucnej.

2.10.3 Diagnostyka

2.10.3.1 Diagnostyka CTEPH

Zgodnie z danymi literaturowymi podczas kwalifikacji do endarterektomii płucnej wykonuje się: angio-TK, cewnikowanie tętnicy płucnej, arteriografię płucną, echokardiografię przezprzełykową (ewentualnie echokardiografię wewnątrzsercową).²² Ze względu na brak danych dotyczących zużycia zasobów w diagnostyce CTEPH założono, że koszt ten będzie zbliżony do kosztu diagnostyki w programie lekowym leczenia nadciśnienia płucnego dorosłych. Zgodnie z opisem programu w koszt wliczone jest wykonanie cewnikowania prawego serca. Badania wykonywane przy kwalifikacji do endarterektomii płucnej znajdują się na liście procedur realizowanych przez JGP E27. Zgodnie z katalogiem grup wycena takiej procedury wynosi 1 664 zł. Nie zidentyfikowano JGP przeznaczonej do realizacji diagnostyki CTEPH.

Tab. 18
Koszty procedur diagnostyki pacjentów z nadciśnieniem płucnym

Nazwa JGP/świadczenia	Wycena punktowa	Koszt (zł)	ICD-9
E27 Koronarografia i inne zabiegi inwazyjne	32	1664	37.21 Cewnikowanie prawego serca, 88.43 Arteriografia tętnic płucnych z kontrastem 88.523 Angiokardiografia: prawej komory (drogi wypływu) 37.281 Echokardiografia jam serca
Diagnostyka w programie leczenia nadciśnienia płucnego – dorośli (5.08.08.0000038)	108	5616	-

2.10.3.2 Badania diagnostyczne w trybie ambulatoryjnym

W rozdziale zamieszczono oszacowanie kosztów badań uwzględnionych w modelu dla diagnostyki ambulatoryjnej.

Koszt badań i wizyty u specjalisty zamieszczono w Tab. 20. Koszt ten oszacowano przypisując każdemu z badań odpowiednią grupę świadczeń specjalistycznych.

Nie wprowadzono kosztu wizyty u lekarza POZ (podstawowej opieki zdrowotnej), ze względu na rozliczanie opieki poprzez roczną stawkę kapitacyjną, na którą liczba wizyt nie ma bezpośredniego wpływu.

Tab. 19
Koszt świadczeń w ramach opieki ambulatoryjnej.²³

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt (zł)*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	32,62
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10,0	93,20

* 1 punkt = 9,32 zł (założenie, że 50% pacjentów leczonych w poradni kardiologicznej, pozostali w poradni gruźlicy i chorób płuc patrz Tab. 60, Tab. 61)

Tab. 20
Koszt badań opisanych w modelu.²⁴

Nazwa	Numer listy	Grupa świadczeń specjalistycznych	Koszt (zł)*
Wizyta ambulatoryjna	-	W11	32,62
USG – doppler	W10	W17	93,20
D-dimer	W1	W11	32,62

* na podstawie danych z Tab. 19.

2.10.4 Koszt krwawień

Koszty krwawień oszacowano na podstawie badania ECONOMEDICA dla pacjentów z stosujących leczenie przeciwzakrzepowe. Koszty zamieszczono w Tab. 21.

Tab. 21
Koszty krwawień.²⁵

Nazwa zdarzenia/kosztu	Koszt (zł)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa połączona
Klinicznie istotne nieduże krwawienie	438,33	440,70
Krwawienie wewnątrzczaszkowe (udar krwotoczny)	7211,09	7359,98
Inne ciężkie krwawienie	2206,26	2212,10
Koszt leczenia podtrzymującego po udarze krwotocznym (3 miesiące)*	221,49	247,81

* średnia arytmetyczna kosztów w zależności od ciężkości udaru, zakres wartości: 184,06-260,50 zł perspektywa NFZ, 188,80-293,66 zł perspektywa połączona.

2.10.5 Powikłania

Model wymagał wprowadzenia danych kosztowych dotyczących leczenia powikłań choroby zakrzepowo-zatorowej:

- zespołu pozakrzepowego w 1 roku i w kolejnych latach,
- CTEPH jako roczne koszty.

2.10.5.1 Zespół pozakrzepowy

Zużycie zasobów w leczeniu zespołu pozakrzepowego przyjęto na podstawie publikacji Caprini 2003.²⁶

Tab. 22 i Tab. 23

Tab. 23 przedstawiają koszty leczenia łagodnego/umiarkowanego zespołu pozakrzepowego, natomiast Tab. 24 i Tab. 25 przedstawiają koszty leczenia ciężkiego zespołu pozakrzepowego, w pierwszym i kolejnych latach. Koszty jednostkowe wizyt ambulatoryjnych i diagnostyki zamieszczono w Tab. 26, natomiast koszty hospitalizacji przedstawiono w Tab. 27. Koszt leków stosowanych w ciężkim zespole pozakrzepowym przyjęto na podstawie kosztu prezentacji leku o najniższej dopłacie pacjenta (Tab. 28). Wartość świadczenia pielęgniarki POZ przyjęto za zero zł ze względu na rozliczanie opieki poprzez roczną stawkę kapitulacyjną, na którą liczba wizyt nie ma bezpośredniego wpływu.

Tab. 22

Zużycie zasobów i koszt terapii podczas pierwszego roku leczenia łagodnego/umiarkowanego zespołu pozakrzepowego.

Zasoby	Prawdopodobieństwo (%)	Liczba jednostek	Wartość świadczenia (zł)	Koszt roczny na jednego pacjenta (zł)
Porada kompleksowa	50	1	55,20	27,6
Porada specjalistyczna	50	4	32,20	64,4
Wizyta u pielęgniarki	20	3	0	0
Badanie ultrasonograficzne-Doppler duplex	50	1	92,00	46
TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tętnic wieńcowych)	7,5	1	485,65	36,42375
Hospitalizacja w ramach grupy Q22 - Zakrzepowe zapalenie żył - leczenie operacyjne	1,5	1	2756	41,34
Łączny koszt roczny na jednego pacjenta				215,76
Łączny koszt 3-miesięczny na jednego pacjenta				53,94

Tab. 23
Zużycie zasobów i koszt terapii podczas drugiego i kolejnych lat leczenia łagodnego/umiarkowanego zespołu pozakrzepowego.

Zasoby	Prawdopodobieństwo (%)	Liczba jednostek	Koszt jednostkowy (zł)	Koszt roczny na jednego pacjenta (zł)
Porada specjalistyczna	50	4	32,20	64,4
Wizyta u pielęgniarki	20	3	0	0
Badanie ultrasonograficzne-Doppler duplex	50	0,58	92	26,68
TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt.wieńcowych)	5	0,58	485,65	14,08385
Łączny koszt roczny na jednego pacjenta				105,16
Łączny koszt 3-miesięczny na jednego pacjenta				26,29

Tab. 24
Zużycie zasobów i koszt terapii podczas pierwszego roku leczenia ciężkiego zespołu pozakrzepowego.

Zasoby	Prawdopodobieństwo (%)	Liczba jednostek	Koszt jednostkowy* (zł)	Koszt roczny na jednego pacjenta* (zł)
Maść z hydrokortyzonem (15 mg)	10	4	1,31 (2,63)	0,524 (1,052)
Antybiotyk (cyprofloksacyna 500 mg dwa razy dziennie przez 10 dni)	75	1	4,00 (10,32)	3 (7,74)
Hospitalizacja w ramach grupy Q24 - Operacje żyłaków bez safenektomii	0,75	1	676	5,07
Hospitalizacja w ramach grupy H72- Amputacje rozległe i duże	0,4	1	6188	24,752
Hospitalizacja w ramach grupy J37 - Owrzodzenia skóry	11,9	1	3328	396,032
Porada specjalistyczna*	100	4	32,20	128,8
Badanie ultrasonograficzne-Doppler duplex*	100	1	92	92
TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt. wieńcowych)†	20	1	485,65	97,13

Zasoby	Prawdopodobieństwo (%)	Liczba jednostek	Koszt jednostkowy* (zł)	Koszt roczny na jednego pacjenta* (zł)
Łączny koszt roczny na jednego pacjenta				747,31 (752,58)
Łączny koszt 3-miesięczny na jednego pacjenta				186,83 (188,14)
†dodane przez autorów analizy. Brak zaznaczonych świadczeń w pierwszym roku leczenia ciężkiego zespołu pozakrzepowego, a włączenie ich w kolejnych latach wydało się niezasadne z punktu widzenia autorów analizy.				

* w nawiasie zamieszczono koszt z perspektywy połączonej, gdy występowały koszty ponoszone przez pacjenta

Tab. 25
Zużycie zasobów i koszt terapii podczas drugiego i kolejnych lat leczenia ciężkiego zespołu pozakrzepowego.

Zasoby	Prawdopodobieństwo (%)	Liczba jednostek	Koszt jednostkowy* (zł)	Koszt roczny na jednego pacjenta* (zł)
Maść z hydrokortyzonem, 15 g	10	4	1,31 (2,63)	0,524 (1,052)
Antybiotyk (cyprofloksacyna 500 mg dwa razy dziennie przez 10 dni)	75	1	4,00 (10,32)	3 (7,74)
Hospitalizacja w ramach grupy J37 - Owrzodzenia skóry	6,9	1	3328	229,632
Porada specjalistyczna	100	4	32,20	128,8
Badanie ultrasonograficzne-Doppler duplex	100	1	92	92
TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt.wieńcowych)	20	1	485,65	97,13
Łączny koszt roczny na jednego pacjenta				551,09 (556,35)
Łączny koszt 3-miesięczny na jednego pacjenta				137,77 (139,09)

* w nawiasie zamieszczono koszt z perspektywy połączonej, gdy występowały koszty ponoszone przez pacjenta

Tab. 26
Koszty jednostkowe porad i badań diagnostycznych.^{23,27}

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (zł)
5.30.00.0000021	W21 Świadczenie kompleksowe 1-go typu	6,0*	55,2
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5*	32,2
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu - badanie USG doppler	10,0*	92
5.03.00.0000088	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt.wieńcowych)	55**	485,65

* 1 punkt = 9,20 zł (patrz aneks Tab. 58); ** 1 punkt = 8,83 (patrz aneks Tab. 59)

Tab. 27**Koszty hospitalizacji w ramach leczenia zespołu pozakrzepowego.²¹**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa*	Koszt (zł)
5.51.01.0015022	Hospitalizacja w ramach grupy Q22 - Zakrzepowe zapalenie żył - leczenie operacyjne	53	2756
5.51.01.0015024	Hospitalizacja w ramach grupy Q24 - Operacje żyłaków bez safenektomii	13	676
5.51.01.0008072	Hospitalizacja w ramach grupy H72-Amputacje rozległe i duże	119	6188
5.51.01.0009037	Hospitalizacja w ramach grupy J37 - Owrzodzenia skóry	64	3328

* 1 punkt = 52 zł

Tab. 28**Hydrokortyzon, cyprofloksacyna: koszt stosowania.²⁰**

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opakowanie	Cena detal. (zł)	Limit (zł)	Dopłata NFZ (zł)	Dopłata pacjenta (zł)
Hydrokortyzon							
Hydrocortisonum AFP	krem	0,01 g/1g	15g	2,63	2,63	1,31	1,32
Cyprofloksacyna							
Cyprofloksacyna 500 mg kod EAN5909990338030	tabletki	0,5 g	10 tabl.	10,32	8,00	4,00	6,32

2.10.5.2 CTEPH

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zaleca się wykonanie endarektomii płucnej. U pacjentów z przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu zaleca się stosowania leków z grupy analogów prostacyklin, antagonistów receptora endotelinowego.

Leki te refundowane są w ramach programu lekowego leczenia nadciśnienia płucnego, jednak kryteria włączenia do programu nie uwzględniają pacjentów z CTEPH. Tym samym założono, że leczenie CTEPH w kolejnych latach nie będzie generowało kosztów.

2.11 Inne**2.11.1 Monitorowanie leczenia**

Założono, że monitorowanie leczenia rywaroksabanem będzie wymagało 1 wizyty miesięcznie przez okres 3 miesięcy (1 cykl modelu) oraz 1 kwartalnie w późniejszym okresie leczenia. Takie samo założenie dotyczyło HDCz.

Leczenie VKA wiąże się z kontrolą wskaźnika INR, co wymaga częstszego monitorowania. Zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej w ramach badania

ECONOMEDICA oceniono częstość wizyt ambulatoryjnych w pierwszym kwartale leczenia VKA związanych z kontrolą INR. Zgodnie z wynikami ankiety pacjent odbywa 7,5 wizyty w okresie 3 miesięcy. Wyniki badania ECONOMEDICA wskazują na częstość kontroli INR wynoszącą 5,23 wizyty w kolejnych kwartałach leczenia przeciwkrzepliwego.¹⁸

W scenariuszu podstawowym założono, że wszystkie wizyty monitorujące przebieg leczenia odbywają się w ramach POZ, a więc nie będą generowały dodatkowych kosztów (ze względu na rozliczenie w oparciu o stawkę kapitacyjną).

2.11.2 Tryb leczenia ŻChZZ

W modelu uwzględniono możliwość leczenia ŻChZZ w trybie hospitalizacji lub w trybie ambulatoryjnym.

Odsetek pacjentów leczonych w trybie ambulatoryjnym określono w tabeli poniżej.

Tab. 29
Odsetek pacjentów z ŻChZZ leczonych w trybie ambulatoryjnym.

Postać ŻChZZ	Odsetek leczonych ambulatoryjnie
ZŻG	80%
ZP	0%

Koszt leczenia w trybie hospitalizacji określono na podstawie JGP (patrz Tab. 17).

Koszt leczenia w trybie ambulatoryjnym określono na podstawie wyceny badań diagnostycznych i wizyt lekarskich przeprowadzanych w ramach leczenia ambulatoryjnego. Koszty jednostkowe oszacowano w rozdziale 2.10.3.2.

Założono, że diagnostyka i rozpoczęcie leczenia pacjenta z ZŻG w trybie ambulatoryjnym będzie wymagała wykonania pomiaru D-dimeru, USG-doppler. Koszt konsultacji lekarskiej wliczony jest w koszt świadczeń ambulatoryjnych.

2.11.3 Wcześniejszy wypis ze szpitala

Nie uwzględniono tego parametru w scenariuszu podstawowym, ze względu na to, że koszt hospitalizacji rozliczany jest poprzez JGP (zmniejszenie liczby dni o jeden nie powoduje zmniejszenia kosztu).

2.11.4 Zaprzestanie terapii

2.11.4.1 Zaprzestanie terapii z innych powodów niż krwawienie

Odsetek zaprzestających terapię uzyskano na podstawie badania EINSTEIN PE (Tab. 31). Na potrzeby modelu wartość parametru oszacowano poprzez uwzględnienie pacjentów zaprzestających leczenia z powodu: nieprzestrzegania schematu dawkowania, złamanie protokołu badania, wygody leczenia, zmiana leczenia na inny lek, niewystarczający efekt terapeutyczny, zdarzeń niepożądanych (innych niż krwawienie). Uzyskany efekt dla

okresu 6-miesięcznego przekalkulowano na odsetek w okresie 3-miesięcznym (cykl modelu). Oszacowany odsetek zamieszczono w Tab. 30.

Tab. 30
Odsetek zaprzestających terapii z badania EINSTEIN PE.

Leczenie	Odsetek	Górna granica	Dolna granica
VKA	1,99%	2,38%	1,59%
HDCz	2,28%	2,70%	1,86%
Rywaroksaban	2,28%	2,70%	1,86%

Tab. 31
Zaprzestający leczenia w badaniu EINSTEIN PE.

	Rywaroksaban		VKA		Cała populacja	
	n	%	n	%	n	%
N	2420	100,0%	2413	100,0%	4833	100,0%
Ukończyli terapię	2001	82,7%	1954	81,0%	3955	81,8%
Zgon	29	1,2%	21	0,9%	50	1,0%
Zakończone przez sponsora badania	125	5,2%	132	5,5%	257	5,3%
Ośrodek zamknięty przez badacza	0	0,0%	1	<0,1%	1	<0,1%
Nie otrzymali leczenia	7	0,3%	8	0,3%	15	0,3%
Przedwczesne zakończenie	258	10,7%	297	12,3%	555	11,5%
Zdarzenia niepożądane	111	4,6%	92	3,8%	203	4,2%
Nie przestrzeganie schematu leczenia	11	0,5%	25	1,0%	36	0,7%
Wycofanie zgody przez pacjenta	66	2,7%	118	4,9%	184	3,8%
Nie wystarczający efekt terapeutyczny	0	0,0%	4	0,2%	4	<0,1%
Utrata z obserwacji	8	0,3%	10	0,4%	18	0,4%
Złamanie protokołu badania	12	0,5%	5	0,2%	17	0,4%
Przyczyna wynikająca z protokołu badania	1	<0,1%	3	0,1%	4	<0,1%
Progresja choroby, nawrót	1	<0,1%	0	0,0%	1	<0,1%
Decyzja badacza, niezwiązana z protokołem badania	7	0,3%	18	0,7%	25	0,5%
Osiągnięcie punktu końcowego badania	26	1,1%	13	0,5%	39	0,8%
Problemy	3	0,1%	1	<0,1%	4	<0,1%

	Rywaroksaban		VKA		Cała populacja	
	n	%	n	%	n	%
techniczne						
Wygoda pacjenta	12	0,5%	8	0,3%	20	0,4%
Krwawienie	37	1,5%	39	1,6%	76	1,6%

2.11.4.2 Zaprzestanie terapii z powodu krwawienia

Na podstawie danych z badania EINSTEIN PE oszacowano odsetek pacjentów zaprzestających leczenia po wystąpieniu krwawienia. Odsetek ten był zróżnicowany ze względu na typ krwawienia (Tab. 32). Wszyscy pacjenci z krwawieniem wewnątrzczaszkowym zaprzestawali leczenia przeciwkrzepliwego, natomiast spośród pacjentów doświadczających dużego krwawienia pozaczaszkowego - 16,4%. Założono, że przerwanie leczenia po wystąpieniu KINK jest krótkotrwałe, tj. na okres 1 miesiąca.

Tab. 32

Odsetek zaprzestających leczenie po wystąpieniu krwawienia (dla cyklu 3-miesięcznego).

	Odsetek	Dolna granica	Górna granica
Krwawienie duże wewnątrzczaszkowe	100%	70%	-
Krwawienie duże zewnątrzczaszkowe	16,4%	8%	25%
KINK	5,4%	3%	7%

2.12 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono inne zalecane warianty dyskontowania.

2.13 Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

Walidacja konwergencji

Podjęto próbę wykonania walidacji konwergencji. Jej przeprowadzenie było ograniczone ze względu na brak innych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania rywaroksabanu w zatorowości płucnej.

2.14 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ zmiany stóp dyskontowych kosztów i efektów zdrowotnych zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, tj.:

- 5%-owa stopa dyskontowa zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych,
- brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%),
- 5%-owa stopa dyskontowa dla kosztów oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

Zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie wpływu na budżet preparatu Xarelto® czas trwania terapii wynosi średnio 206 dni, czyli około 7 miesięcy.²⁸ Model umożliwia zmianę czasu trwania terapii skokowo. Stąd też w scenariuszu podstawowym założono, że czas trwania terapii będzie wynosił 6 miesięcy. W analizie wrażliwości testowano wpływ zwiększenia czasu terapii do 12 miesięcy oraz skrócenia terapii do 3 miesięcy na wyniki analizy. Koszt dawki dla terapii 3 i 12-miesięcznej oszacowano jak w scenariuszu podstawowym.

Tab. 33
Koszt dawki dla terapii 3 i 12-miesięcznej.

Czas trwania terapii	Perspektywa NFZ (zł)	Perspektywa połączona (zł)
12 miesięcy		
3 miesiące		

Testowano wpływ zmiany kosztu dawki rywaroksabanu. Założono, że pacjent rozpocznie terapię opakowaniem 15 mg x 42 tabletki a następnie będzie kontynuował leczenie stosując lek z opakowania 20 mg x 14 tabletek.

Zgodnie z danymi z badania ECONOMEDICA część pacjentów stosujących HDCz stosuje leki krócej niż przez 6 miesięcy. Zbadano wpływ skrócenia terapii HDCz na opłacalność 6-miesięcznej terapii rywaroksabanem.

Ze względu na niepewność oszacowań dotyczących diagnostyki i leczenia CTEPH sprawdzono wpływ pominięcia tych kosztów na efektywność kosztową rywaroksabanu.

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

Zgodnie z wynikami analizy stosowanie rywaroksabanu wiąże się z dodatkowym efektem zdrowotnym w porównaniu z VKA i HDCz odpowiednio ██████████ QALY. Koszt 6-miesięcznej terapii rywaroksabanem jest mniejszy niż HDCz natomiast większy w porównaniu z VKA.

Z perspektywy NFZ wartość ICUR wyniosła ██████████ zł/QALY dla porównania z VKA, natomiast terapia rywaroksabanem była dominująca względem terapii HDCz (Tab. 34).

Wartość ICUR z perspektywy połączonej wyniosła ██████████ zł/QALY dla porównania z VKA. Zmiana perspektywy analizy nie wpłynęła na wnioski dla porównania rywaroksabanu z HDCz (Tab. 35).

Wartości oszacowanych cen progowych (cena zbytu netto) zamieszczono w Tab. 36.

Tab. 34

Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.

	Rywaroksaba n	VKA	Różnica RIV- VKA	HDCz	Różnica RIV - HDCz
Koszt całkowity (zł)					
Koszt leków					
Koszt monitorowania					
Koszt zdarzeń					
Koszt krwawień					
PTS/CTEPH					
QALY					
ICUR (zł/QALY)					

Tab. 35

Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona.

	Rywaroksaba n	VKA	Różnica RIV- VKA	HDCz	Różnica RIV - HDCz
Koszt całkowity (zł)					
Koszt leków					
Koszt monitorowania					
Koszt zdarzeń					
Koszt krwawień					
PTS/CTEPH					
QALY					
ICUR (zł/QALY)					

Tab. 36
Cena zbytu netto dla progu wynoszącego 3xPKB (105 801 zł).

Opakowanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa połączona	
	Względem VKA	Względem HDCz	Względem VKA	Względem HDCz
Opakowanie 15 mg x14	Brak możliwości wyznaczenia, co wynika z przyjętych założeń, tj. wartość limitu dla Xarelto® na podstawie limitu w grupie 22.0	Brak możliwości wyznaczenia, co wynika z przyjętych założeń, tj. wartość limitu dla Xarelto® na podstawie limitu w grupie 22.0	■	■
Opakowanie 15 mg x 42			■	■
Opakowanie 20 mg x 14			■	■

3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 37 i Tab. 38 dla perspektywy NFZ oraz w Tab. 39 i Tab. 40 dla perspektywy połączonej.

Tab. 37
Wyniki analizy wrażliwości: porównanie z VKA, perspektywa NFZ.

QALY	Koszt całkowity (zł)						Cena zbytu netto dla progu
	Rywaroksaban	VKA	Różnica	Rywaroksaban	VKA	Różnica	
Stopa dyskontowa 5% efekty i koszty							
■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 0%							
■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów							
■	■	■	■	■	■	■	■
Skrócenie czasu leczenia do 3 miesięcy							
■	■	■	■	■	■	■	■
Czas leczenia do 12 miesięcy							
■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt dawki: opakowanie dla fazy ostrej, koszt dawki w dalszym okresie dla opakowania w profilaktyce wtórnej							
■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia kosztów CTEPH							
■	■	■	■	■	■	■	■

* Brak możliwości wyznaczenia, co wynika z przyjętych założeń, tj. wartość limitu dla Xarelto® na podstawie limitu w grupie 22.0

Tab. 38
Analiza wrażliwości: porównanie z HDCz, perspektywa NFZ.

QALY			Koszt całkowity (zł)				ICUR	Cena zbytu netto dla prognozy
RIV	VKA	Różnica	RIV	VKA	Różnica			
Stopa dyskontowa 5% efekty i koszty								
Stopa dyskontowa 0%								
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów								
Skrócenie czasu leczenia do 3 miesięcy								
Koszt dawki: opakowanie dla fazy ostrej, koszt dawki w dalszym okresie dla opakowania w profilaktyce wtórnej								
Brak uwzględnienia a kosztów CTEPH								
Skrócenie czasu leczenia HDCz do 3 miesięcy								

* Brak możliwości wyznaczenia, co wynika z przyjętych założeń, tj. wartość limitu dla Xarelto® na podstawie limitu w grupie 22.0

Tab. 39
Analiza wrażliwości: porównanie z VKA, perspektywa połączona.

QALY			Koszt całkowity (zł)			ICUR	Cena zbytu netto dla prognozy*
RIV	VKA	Różnica	RIV	VKA	Różnica		
Stopa dyskontowa 5% efekty i koszty							
Stopa dyskontowa 0%							
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów							
Skrócenie czasu leczenia do 3 miesięcy							
Czas leczenia do 12 miesięcy							
Koszt dawki: opakowanie dla fazy ostrej, koszt dawki w dalszym okresie dla opakowania w profilaktyce wtórnej							
Brak uwzględnienia kosztów CTEPH							

* w kolejności 1: cena dla opakowania 15 mg x 14 tabletek i cena dla opakowania 20 mg x 14 tabletek 2: cena dla opakowania 15 mg x 42 tabletki

Tab. 40
Analiza wrażliwości: porównanie z HDCz, perspektywa połączona.

QALY			Koszt całkowity (zł)			ICUR	Cena zbytu netto dla prognozy*
RIV	VKA	Różnica	RIV	VKA	Różnica		
Stopa dyskontowa 5% efekty i koszty							
■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 0%							
■	■	■	■	■	■	■	■
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów							
■	■	■	■	■	■	■	■
Skrócenie czasu leczenia do 3 miesięcy							
■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt dawki: opakowanie dla fazy ostrej, koszt dawki w dalszym okresie dla opakowania w profilaktyce wtórnej							
■	■	■	■	■	■	■	■
Brak uwzględnienia a kosztów CTEPH							
■	■	■	■	■	■	■	■
Skrócenie czasu leczenia tylko HDCz do 3 miesięcy							
■	■	■	■	■	■	■	■

* w kolejności 1: cena dla opakowania 15 mg x 14 tabletek i cena dla opakowania 20 mg x 14 tabletek 2: cena dla opakowania 15 mg x 42 tabletki

3.3 Wyniki innych analiz ekonomicznych

Opis metodyki przeglądu zamieszczono w aneksie 7.1.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych porównujących efektywność kosztową rywaroksabanu z jakąkolwiek inną terapią we wskazaniu leczenia lub wtórna profilaktyka zatorowości płucnej.

Jedyną pracą o charakterze ekonomicznym, było badanie zużycia zasobów, a ściślej częstości i długości hospitalizacji wśród pacjentów z badań EINSTEIN DVT oraz EINSTEIN PE (van Bellen 2012²⁹). Badanie było dostępne jedynie w formie abstraktu kongresowego z konferencji *American Society of Hematology* (ASH) z 2012 roku. W odniesieniu do pacjentów z badania EINSTEIN PE, stwierdzono, że pacjenci leczeni rywaroksabanem mieli średnio o 1 dzień krótszą hospitalizację, niż przyjmujący enoksaparynę z następowym leczeniem starymi doustnymi antykoagulantami (Tab. 41).

Tab. 41**Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji oraz długość hospitalizacji w badaniach EINSTEIN DVT oraz EINSTEIN PE (Źródło: van Bellen 2012²⁹)**

Populacja	EINSTEIN DVT			EINSTEIN PE		
	Rywaroksaban (n=1731)	Enoksaparyna/VKA (n=1718)	p-value	Rywaroksaban (n=2419)	Enoksaparyna/VKA (n=2413)	p-value
Z pełnymi danymi na temat hospitalizacji, n	1723	1711		2412	2409	
Hospitalizowani, n (%)	872 (50,6)	909 (53,1)	p=0,144	2163 (89,7)	2165 (89,9)	p=0,828
Bez hospitalizacji, n (%)	851 (49,4)	802 (46,9)	-	249 (10,3)	244 (10,1)	-
Hospitalizowani z pełnymi danymi dt. długości hospitalizacji, n	871	908	-	2160	2159	-
Mediana pobytu w szpitalu (przedział międzykwartyłowy)	5,0 (3,0-9,0)	8,0 (4,5-10,0)	p<0,0001	6,0 (4,0-9,0)	7,0 (5,0-10,0)	p<0,0001

4 OGRANICZENIA

Jak każde badanie modelowe także i ta analiza posiada ograniczenia. Wyniki niniejszej analizy powinny być rozpatrywane w kontekście następujących faktów:

- Porównanie między rywaroksabanem a HDCz oparte jest na założeniu, że skuteczność leczenia HDCz jest taka sama jak terapii VKA.
- Brak dokładnych danych dotyczących kosztów leczenia CTEPH (wykluczenie tych kosztów nie wpłynęło znacząco na wartość ICUR w analizie wrażliwości).
- Model umożliwia zmianę czasu trwania terapii skokowo. Średni czas trwania terapii zgodnie z wynikami badania ECONOMEDICA to około 7 miesięcy.

5 DYSKUSJA

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz ekonomicznych określonych Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 roku. analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy połączonej. Aby w pełni oddać wpływ leczenia rywaroksabanem na zdrowie pacjentów przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Analizie nadano formę analizy użyteczności kosztów. Wykorzystano model dostarczony przez podmiot odpowiedzialny. Model zaadaptowano do warunków polskich wprowadzając, tam gdzie to było możliwe, specyficzne dane polskie: kosztowe, użyteczności stanu zdrowia, demograficzne. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne: diagnostyki i leczenia. Zarówno efekty zdrowotne, jak i koszty, dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTM. Model poddano walidacji.

Analizę oparto na wynikach z randomizowanego badania rywaroksabanu - EINSTEIN PE. Dane o małej wiarygodności (ze względu na małą liczbę zdarzeń), zastąpiono danymi z badań obserwacyjnych.

Zgodnie z wynikami scenariusza podstawowego z perspektywy NFZ rywaroksaban jest terapią efektywną kosztową w porównaniu do starych doustnych antykoagulantów. Zmiana wartości parametrów i założeń testowanych w analizie wrażliwości w tym czasie trwania terapii nie spowodowała zmiany wniosków analizy.

Wyniki analizy wskazują rywaroksaban jako terapię dominującą względem leczenia HDCz. Należy mieć na uwadze, że skuteczność HDCz względem rywaroksabanu określono poprzez przyjęcie założenia, o takiej samej skuteczności HDCz i VKA. Takie założenie było wymuszone brakiem badań porównujących rywaroksaban z HDCz w populacji z zatorowością płucną.

6 WNIOSKI

Zgodnie z przyjętym progiem efektywności kosztowej wynoszącym 3xPKB/mieszkańca profilaktyka zakrzepowo-zatorowa u chorych zatorowością płucną za pomocą rywaroksabanu jest efektywna kosztowo.

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących apiksabanu w profilaktyce udarów u chorych z migotaniem przedsionków:

- MEDLINE i EMBASE (platforma Elsevier.com): do 17.04.2013
- Cochrane Library: do 17.04.2013.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Przeszukano również bazę abstraktów i prezentacji konferencyjnych *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*.³⁰

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (D.G.), a następnie sprawdzona przez drugiego (I.D.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 42, Tab. 43). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Nie stosowano ograniczeń językowych.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (D.G., I.D.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 2).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniająca koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii; analizy kosztów lub zużycia zasobów
<i>Populacja:</i>	chorzy z zatorowością płucną
<i>Rodzaj interwencji:</i>	rywaroksaban
<i>Porównanie:</i>	Inne metody leczenia
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej, abstrakty konferencyjne
<i>Ograniczenia językowe:</i>	brak

Tab. 44 przedstawia listę publikacji zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Tab. 45 przedstawia listę publikacji odrzuconych z przeglądu analiz ekonomicznych na podstawie pełnych tekstów.

Tab. 42

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej, w bazach MEDLINE i EMBASE (platforma Embase.com pozwalająca na jednoczesne wyszukiwanie w obu bazach naraz, przy pomocy tej samej strategii), na dzień 17.04.2013

Nr	Zapytanie	Liczba rezultatów
1.	'pulmonary embolism'/syn	63 406
2.	'pulmonary embolisms'	578
3.	'pulmonary thromboembolism'/syn	63 406
4.	'pulmonary thromboembolisms'	28
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	63 494
6.	'rivaroxaban'/syn	2915
7.	'bay597939'/syn	2915
8.	'bay 59-7939'/syn	2915
9.	'xarelto'/syn	2915
10.	'5-chloro-n-(((5s)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide'	1
11.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2915
12.	#5 AND #11	706
13.	'health economics'/exp AND [embase]/lim	576 879
14.	'quality of life'/exp AND [embase]/lim	231 727
15.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	241
16.	'quality adjusted life year'/exp AND [embase]/lim	10 364
17.	'monte carlo method'/exp AND [embase]/lim	18 928
18.	'decision tree'/exp AND [embase]/lim	5092
19.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	179 856
20.	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	421 905
21.	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	30 635
22.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	5305
23.	budget*:ab,ti AND [embase]/lim	22 541
24.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	42 219
25.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	3032
26.	fee:ab,ti OR fees:ab,ti AND [embase]/lim	14 117
27.	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	180 362
28.	qol*:ab,ti AND [embase]/lim	28 127
29.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	9078
30.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	9731
31.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	7217
32.	cba:ab,ti AND [embase]/lim	10 503
33.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	20 756
34.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	697
35.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	139 838
36.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	13 824
37.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	24 813
38.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	66 752
39.	clinical:ab,ti OR critical:ab,ti OR patient:ab,ti AND (path*:ab,ti OR	612 817

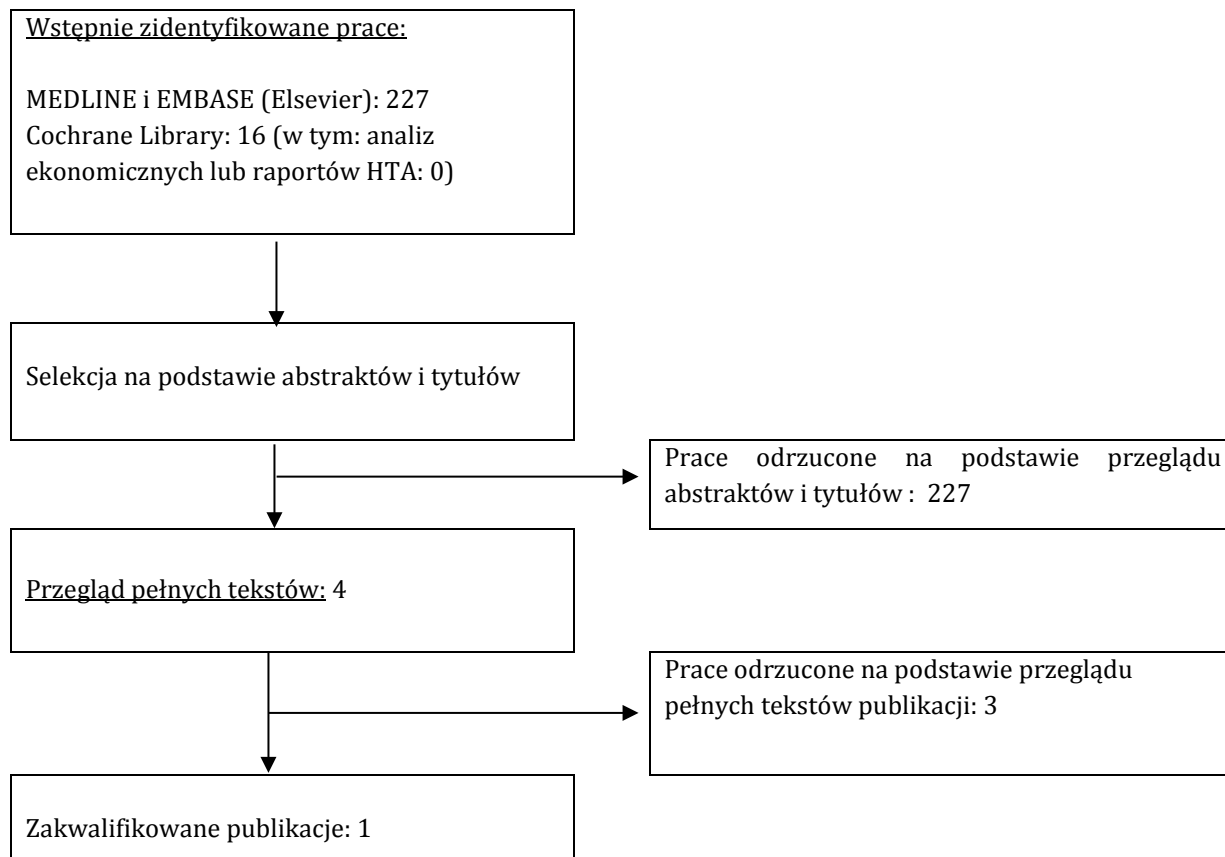
	pathway*:ab,ti) AND [embase]/lim	
40.	managed:ab,ti AND (care:ab,ti OR network*:ab,ti) AND [embase]/lim	34 895
41.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	2 029 433
42,	#12 AND #41	227

Tab. 43

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej, w bazie Cochrane na dzień 17.04.2013

1.	MeSH descriptor [Pulmonary embolism]: explode all trees	852
2.	(Pulmonary embolism):ti,ab,kw	1557
3.	(Pulmonary Thromboembolism*):ti,ab,kw	605
4.	#1 OR #2 OR #3	1632
5.	(Rivaroxaban):ti,ab,kw	106
6.	(BAY597939):ti,ab,kw	0
7.	(BAY 59-7939):ti,ab,kw	23
8.	(Xarelto):ti,ab,kw	4
9.	(5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide):ti,ab,kw	0
10.	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	117
11.	#4 AND #10	16
12.	#11 in Cochrane Reviews	0
13.	#11 in Other Reviews	1
14.	#11 in Clinical Trials	15
15.	#11 in Methods Studies	0
16.	#11 in Technology Assessments	0
17.	#11 in Economic Evaluations	0

Ryc. 2
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej (diagram QUOROM).



Tab. 44

Odnalezione analizy ekonomiczne kwalifikujące się do włączenia zgodnie z kryteriami selekcji.

Kod publikacji	Przypis piśmienniczy
Van Bellen 2012	Van Bellen, B., M. Prins, et al. (2012). Reduction in Initial Length of Stay with Rivaroxaban Single-Drug Regimen Versus Lmwh-Vka Standard of Care: Findings from the Einstein Trial Program. <i>Blood</i> 120(21).

Tab. 45

Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Prandoni, P. (2012). Healthcare Burden Associated with the Post-Thrombotic Syndrome and Potential Impact of the New Oral Anticoagulants. <i>European Journal of Haematology</i> 88(3): 185-194.	Brak cech analizy ekonomicznej.
Wang, C. and Z. Zhai (2010). Update of Pulmonary Embolism. <i>Respirology</i> 15: 17.	Praca przeglądowa.
Stevenson, M., A. Scope, et al. (2009). Rivaroxaban for the Prevention of Venous Thromboembolism: A Single Technology Appraisal. <i>Health technology assessment (Winchester, England)</i> 13 Suppl 3: 43-48.	Dotyczy profilaktyki VTE u pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego

7.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego został przeprowadzony przez autorów modelu (z firmy IMS), a następnie zaaktualizowany przez autorów niniejszej polonizacji.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji publikacji do przeglądu, przedstawione zgodnie z akronimem PICO, podsumowano w

Tab. 46.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony w czterech etapach chronologicznych – bazowym (1980 - 2010), dwóch uzupełniających przeprowadzonych przez IMS (maj 2010 – maj 2011 oraz maj 2011 – maj 2012) i wreszcie przeglądzie uzupełniającym przeprowadzonym przez autorów niniejszej analizy (2012 – 13.04.2013). W Tab. 47 przedstawiono, liczbę rekordów otrzymanych na poszczególnych etapach przeszukiwań podstawowych i uzupełniających. Dane dla etapu podstawowego oraz przeglądu uzupełniającego przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy przedstawiono również na wykresach QUOROM (Ryc. 3, Ryc. 4).

Przegląd użyteczności IMS prowadzony był w sześciu bazach danych: MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, Cochrane, EconLit oraz HEED. We wszystkich przypadkach korzystano z platformy Ovid. Strategie zaprojektowane dla poszczególnych baz danych przedstawiono w kolejnych tabelach: Tab. 48, Tab. 49, Tab. 50, Tab. 51 oraz Tab. 52. Przegląd IMS był ograniczony językowo do publikacji w języku angielskim.

Przegląd uzupełniający przeprowadzony przez autorów niniejszej analizy został przeprowadzony w trzech bazach danych: MEDLINE, MEDLINE in-Process (obie przez platformę Ovid) oraz Cochrane. Wyniki wyszukiwania ograniczono do okresu 2012 – 13.04.2013 (dzień ostatniego przeszukiwania baz danych). Okres ten częściowo (styczeń – maj 2012) pokrywał się z okresem 2. uzupełniającego przeszukiwania IMS. Poszukiwano publikacji w językach: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim. Stosowano strategię zbliżoną do używanych przez IMS. Szczegółowe strategię, wraz z liczbą rezultatów wyszukiwania przedstawiono w Tab. 53 i Tab. 54.

Założono, że do modelu zostaną wprowadzone wartości użyteczności o największej wiarygodności. Brano pod uwagę: zgodność definicji stanu zdrowia, metodykę wyznaczenia wartości. Starano się odnaleźć publikację prezentującą wartości użyteczności dla największej liczby stanów zdrowia występujących w modelu jednocześnie, co miało zapewnić kompatybilność wartości stanów zdrowia (ta sama metodyka wyznaczenia). Dążono do tego, by wagi użyteczności były uzyskane przy pomocy jednej metody pomiaru. Jakość badań oceniano również pod kątem liczebności próby. Preferowano wartości wyznaczone w populacji ogólnej (całym społeczeństwie), w porównaniu do wartości pochodzących od chorych.

W Tab. 55 i Tab. 56 zestawiono publikacje, które zostały odrzucone z przeglądu systematycznego na podstawie analizy pełnych tekstów, przeprowadzonego, odpowiednio, przez IMS lub autorów niniejszej analizy.

W Tab. 57 zestawiono publikacje, które w procesie systematycznego przeglądu zostały zakwalifikowane, jako posiadające pierwotne, wiarygodne oszacowania użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu ekonomicznym.

Tab. 46

Cel przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia przeprowadzonego przez IMS, zdefiniowany zgodnie z akronimem PICO.

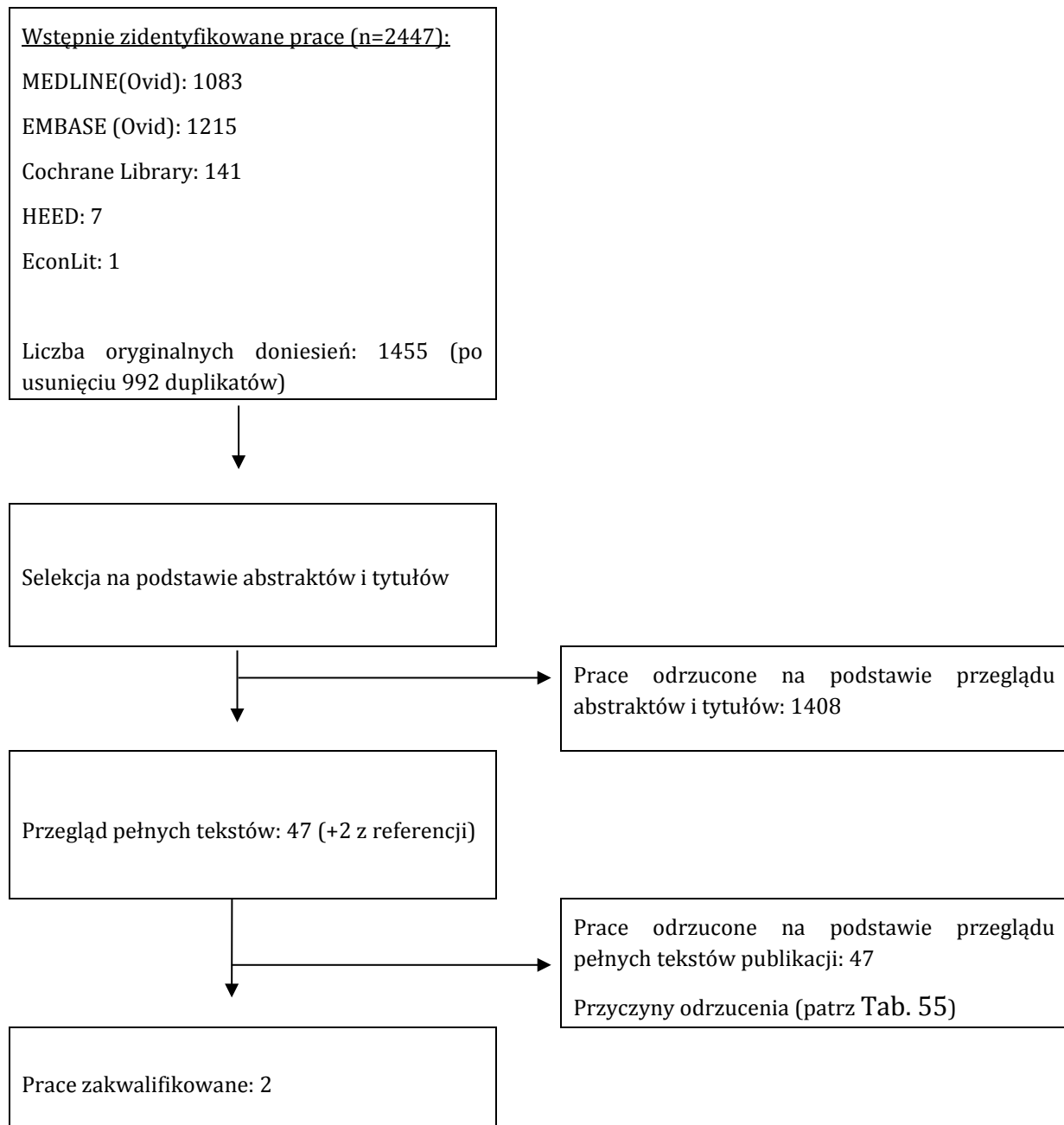
Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P)	zakrzepica żył głębokich, leczona	dzieci skrining diagnostyka profilaktyka prewencja
Interwencja (I)	acenokumarol warfaryna fenprokumon apiksaba dabigatran rywaroksaban HDCz	-
Komparator (C)	leczenie placebo	-
Wyniki zdrowotne (O)	wartości użyteczności stanów zdrowia	-
Rodzaj publikacji		listy do redakcji komentarze

Tab. 47**Wyniki liczbowe poszczególnych etapów przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Publikacje	Pierwotny przegląd użyteczności IMS (1980 - 2010)	1. uzupełniający przegląd użyteczności IMS (maj 2010 – maj 2011)	2. uzupełniający przegląd użyteczności IMS (maj 2011 – maj 2012)	Uzupełniający przegląd użyteczności HQ (2012 – 13.04.2013)
Całkowita liczba odnalezionych	2447	434	227	62
- w tym duplikaty	992	109	34	nie szacowano
Przeгляд tytułów i abstraktów	1455	325	193	62
- wykluczone	1408	318	191	52
Przeгляд pełnych tekstów	47	7	2	10
- wykluczone	47	4	2	10
- zidentyfikowane na podstawie referencji	2	1	0	0
Ostateczna liczba zakwalifikowanych	2	4	0	0
Razem, liczba zakwalifikowanych	6			

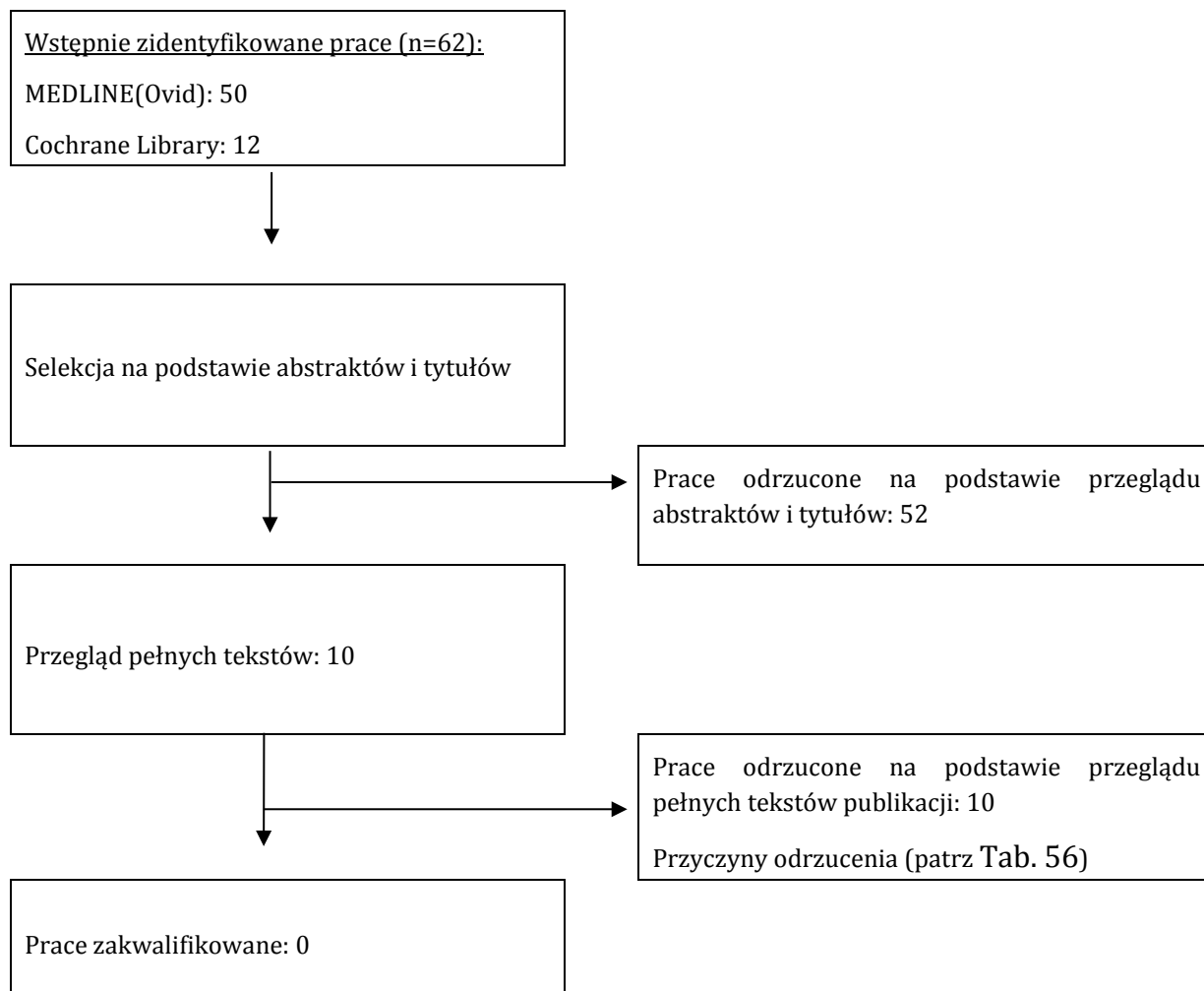
Ryc. 3

Diagram QUOROM: schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności w trakcie 1. etapu przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS (1950/1980 – maj 2010).



Ryc. 4

Diagram QUOROM: schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności w trakcie uzupełniającego przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy (2012 - 13.04.2013).



Tab. 48

Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana przez autorów przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS w bazach OVID MEDLINE oraz MEDLINE (R) In-Process (1980 – maj 2012).

1 *Venous Thromboembolism/
 2 *Venous Thrombosis/
 3 *Pulmonary Embolism/
 4 ((vein or venous) and thromb\$).ti,ab.
 5 ((pulmonary or lung) and embol\$).ti,ab.
 6 vte.ti,ab.
 7 dvt.ti,ab.
 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
 9 quality of life/ or health status/ or quality adjusted life years/
 10 (quality of life or qol or quality adjusted life years or qaly\$).ti,ab.
 11 (utilit\$ or disutilit\$).ti,ab.
 12 (eq5d or eq-5d or euroqol or euroqol5d or euroqol-5d).ti,ab.
 13 (short form 36 or shortform 36 or sf36 or sf-36).ti,ab.
 14 (short form 6d or shortform 6d or sf6d or sf-6d).ti,ab.
 15 (time trade-off or TTO).ti,ab.
 16 (standard gamble\$ or SG).ti,ab.
 17 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16
 18 8 and 17
 19 limit 18 to humans
 20 warfarin/
 21 warfarin.ti,ab.
 22 phenprocoumon/
 23 phenprocoumon.ti,ab.
 24 Acenocoumarol/
 25 acenocoumarol.ti,ab.
 26 (vitamin K antagonist\$ or VKA\$ or coumarin\$).ti,ab.
 27 4-Hydroxycoumarins/
 28 Vitamin K/ai
 29 Anticoagulants/
 30 (anticoagulant\$ or anti-coagulant\$).ti,ab.
 31 (dabigatran or rivaroxaban or apixaban).ti,ab.
 32 heparin, low-molecular-weight/ or dalteparin/ or enoxaparin/ or nadroparin/
 33 (low-molecular-weight heparin or LMWH or dalteparin or enoxaparin or nadroparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or cy 222 or danaparoid or embolex or fondaparinux or idraparinux or monoembolex or parnaparin or rd 11885 or reviparin or tedelparin or tinzaparin).ti,ab.
 34 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
 35 18 and 34
 36 limit 35 to humans
 37 Postthrombotic Syndrome/
 38 Venous Insufficiency/
 39 Postphlebitic Syndrome/
 40 (postthrombo\$ syndrome or post-thrombo\$ syndrome or pts).ti,ab.
 41 venous stasis syndrome.ti,ab.
 42 venous insufficien\$.ti,ab.
 43 (postphlebitis\$ syndrome or post-phlebitis\$ syndrome).ti,ab.
 44 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43
 45 18 and 44
 46 limit 45 to humans
 47 Hypertension, Pulmonary/
 48 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension or CTEPH or cteph).ti,ab.
 49 pulmonary hypertension.ti,ab.

50 pulmonary arterial hypertension.ti,ab.
51 47 or 48 or 49 or 50
52 18 and 51
53 limit 52 to humans
54 Hemorrhage/
55 (hemorrhage or bleed).ti,ab.
56 54 or 55
57 18 and 56
58 limit 57 to humans

Tab. 49

Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana przez autorów przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS w bazie OVID EMBASE (1980 – maj 2012).

1 *venous thromboembolism/
2 *vein thrombosis/
3 *deep vein thrombosis/
4 *lung embolism/
5 ((vein or venous) and thromb).ti,ab.
6 ((pulmonary or lung) and embol).ti,ab.
7 vte.ti,ab.
8 dvt.ti,ab.
9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
10 "quality of life"/
11 quality adjusted life year/
12 short form 36/
13 health status/
14 short form 6D/
15 time trade off/
16 (quality of life or qol or quality adjusted life years or qaly).ti,ab.
17 (utilit\$ or disutilit\$).ti,ab.
18 (eq5d or eq-5d or euroqol or euroqol5d or euroqol-5d).ti,ab.
19 (short form 36 or shortform 36 or sf36 or sf-36).ti,ab.
20 (short form 6d or shortform 6d or sf6d or sf-6d).ti,ab.
21 (time trade-off or TTO).ti,ab.
22 (standard gamble\$ or SG).ti,ab.
23 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24 9 and 23
25 limit 24 to human
26 warfarin/
27 warfarin.ti,ab.
28 phenprocoumon/
29 phenprocoumon.ti,ab.
30 acenocoumarol/
31 acenocoumarol.ti,ab.
32 antivitamin K/
33 coumarin/ or coumarin anticoagulant/
34 anticoagulant agent/
35 (vitamin K antagonist\$ or VKA\$ or coumarin\$).ti,ab.
36 (anticoagulant\$ or anti-coagulant\$).ti,ab.
37 rivaroxaban/
38 dabigatran/
39 apixaban/
40 (dabigatran or rivaroxaban or apixaban).ti,ab.
41 low molecular weight heparin/ or antixarin/ or ardeparin/ or bemiparin/ or certoparin/ or cy 222/
or dalteparin/ or danaparoid/ or embolex/ or enoxaparin/ or fondaparinux/ or idraparinux/ or

monoembolix/ or nadroparin/ or parnaparin/ or rd 11885/ or reviparin/ or tedelparin/ or tinzaparin/
 42 (low-molecular-weight heparin or LMWH or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or cy
 222 or dalteparin or danaparoid or embolix or enoxaparin or fondaparinux or idraparinux or
 monoembolix or nadroparin or parnaparin or rd 11885 or reviparin or tedelparin or tinzaparin).ti,ab.
 43 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42
 44 24 and 43
 45 limit 44 to human
 46 postthrombosis syndrome/
 47 vein insufficiency/
 48 phlebitis/
 49 chronic vein insufficiency/
 50 (postthrombo\$ syndrome or post-thrombo\$ syndrome or pts).ti,ab.
 51 venous stasis syndrome.ti,ab.
 52 venous insufficien\$.ti,ab.
 53 (postphlebiti\$ syndrome or post-phlebiti\$ syndrome).ti,ab.
 54 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53
 55 24 and 54
 56 limit 55 to human
 57 pulmonary hypertension/
 58 chronic thromboembolic pulmonary hypertension/
 59 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension or CTEPH or cteph).ti,ab.
 60 pulmonary hypertension.ti,ab.
 61 pulmonary arterial hypertension.ti,ab.
 62 57 or 58 or 59 or 60 or 61
 63 24 and 62
 64 limit 63 to human
 65 bleeding/
 66 (h?emorrhag\$ or bleed\$).ti,ab.
 67 65 or 66
 68 24 and 67
 69 limit 68 to human

Tab. 50

Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana przez autorów przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS w bazie OVID Cochrane (do maja 2012).

#1 MeSH descriptor Venous Thromboembolism explode all trees
 #2 MeSH descriptor Venous Thrombosis explode all trees
 #3 MeSH descriptor Pulmonary Embolism explode all trees
 #4 ((vein or venous) and thromb*):ab,ti,kw
 #5 ((pulmonary or lung) and embol*):ab,ti,kw
 #6 vte:ab,ti,kw
 #7 dvt:ab,ti,kw
 #8 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)
 #9 MeSH descriptor Quality of Life explode all trees
 #10 MeSH descriptor Health Status explode all trees
 #11 MeSH descriptor Quality-Adjusted Life Years explode all trees
 #12 (quality of life or qol or quality adjusted life years or qaly*):ab,ti,kw
 #13 (utilit* or disutilit*):ab,ti,kw
 #14 (eq5d or eq-5d or euroqol or euroqol5d or euroqol-5d):ab,ti,kw
 #15 (short form 36 or shortform 36 or sf36 or sf-36):ab,ti,kw
 #16 (short form 6d or shortform 6d or sf6d or sf-6d):ab,ti,kw
 #17 (time trade-off or TTO):ab,ti,kw
 #18 (standard gamble* or SG):ab,ti,kw
 #19 (#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18)
 #20 (#8 AND #19), to may 2012

#21 MeSH descriptor Warfarin explode all trees
 #22 warfarin:ab,ti,kw
 #23 MeSH descriptor Phenprocoumon explode all trees
 #24 phenprocoumon:ab,ti,kw
 #25 MeSH descriptor Acenocoumarol explode all trees
 #26 acenocoumarol:ab,ti,kw
 #27 (vitamin K antagonist* or VKA* or coumarin*):ab,ti,kw
 #28 MeSH descriptor 4-Hydroxycoumarins explode all trees
 #29 MeSH descriptor Vitamin K explode all trees
 #30 MeSH descriptor Anticoagulants explode all trees
 #31 (anticoagulant* or anti-coagulant*):ab,ti,kw
 #32 (dabigatran or rivaroxaban or apixaban):ab,ti,kw
 #33 MeSH descriptor Heparin, Low-Molecular-Weight explode all trees
 #34 MeSH descriptor Dalteparin explode all trees
 #35 MeSH descriptor Enoxaparin explode all trees
 #36 MeSH descriptor Nadroparin explode all trees
 #37 (low-molecular-weight heparin or LMWH or dalteparin or enoxaparin or nadroparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or cy 222 or danaparoid or embolex or fondaparinux or idraparinux or monoembolex or parnaparin or rd 11885 or reviparin or tedelparin or tinzaparin):ab,ti,kw
 #38 (#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37)
 #39 (#20 AND #38)
 #40 MeSH descriptor Postthrombotic Syndrome explode all trees
 #41 MeSH descriptor Venous Insufficiency explode all trees
 #42 MeSH descriptor Postphlebitic Syndrome explode all trees
 #43 (postthrombo* syndrome or post-thrombo* syndrome or pts):ab,ti,kw
 #44 venous stasis syndrome:ab,ti,kw
 #45 venous insufficien*:ab,ti,kw
 #46 (postphlebíti* syndrome or post-phlebíti* syndrome):ab,ti,kw
 #47 (#40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46)
 #48 MeSH descriptor Hypertension, Pulmonary explode all trees
 #49 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension or CTEPH or cteph):ab,ti,kw
 #50 pulmonary hypertension:ab,ti,kw
 #51 pulmonary arterial hypertension:ab,ti,kw
 #52 (#48 OR #49 OR #50 OR #51)
 #53 (#20 AND #52)
 #54 MeSH descriptor Hemorrhage explode all trees
 #55 (h?emorrhag* or bleed*):ab,ti,kw
 #56 (#54 OR #55)
 #57 (#20 AND #56)

Tab. 51

Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana przez autorów przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS w bazie OVID EconLit (do maja 2012).

1 ((vein or venous) and thromb\$).ti,ab.
 2 ((pulmonary or lung) and embol\$).ti,ab.
 3 vte.ti,ab.
 4 dvt.ti,ab.
 5 1 or 2 or 3 or 4
 6 (quality of life or qol or quality adjusted life years or qaly\$).ti,ab.
 7 (utilit\$ or disutilit\$).ti,ab.
 8 (eq5d or eq-5d or euroqol or euroqol5d or euroqol-5d).ti,ab.
 9 (short form 36 or shortform 36 or sf36 or sf-36).ti,ab.

10 (short form 6d or shortform 6d or sf6d or sf-6d).ti,ab.
 11 (time trade-off or TTO).ti,ab.
 12 (standard gamble\$ or SG).ti,ab.
 13 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
 14 5 and 13

Tab. 52

Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana przez autorów przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS w bazie OVID HEED (do maja 2012).

1 AB=VENOUS and THROMBOEMBOLISM or TI=VENOUS and THROMBOEMBOLISM
 2 AB=VEIN and THROMBOEMBOLISM or TI=VEIN and THROMBOEMBOLISM
 3 AB=VTE or TI=VTE
 4 AB=VENOUS and THROMBOSIS or TI=VENOUS and THROMBOSIS
 5 AB=VEIN and THROMBOSIS or TI=VEIN and THROMBOSIS
 6 AB=DEEP-VEIN and THROMBOSIS or TI=DEEP-VEIN and THROMBOSIS
 7 AB=DEEP and VEIN and THROMBOSIS or TI=DEEP and VEIN and THROMBOSIS
 8 AB=DEEP and VENOUS and THROMBOSIS or TI=DEEP and VENOUS and THROMBOSIS
 9 AB=DVT or TI=DVT
 10 AB=PULMONARY and EMBOLISM or TI=PULMONARY and EMBOLISM
 11 AB=LUNG and EMBOLISM or TI=LUNG and EMBOLISM
 12 CS=1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
 13 AB=QUALITY OF LIFE or QALY or TI=QUALITY OF LIFE or QALY
 14 AB=UTILITY or UTILITIES or DISUTILITY or DISUTILITIES or TI= UTILITY or UTILITIES or DISUTILITY or DISUTILITIES
 15 AB=EQ 5D or EUROQOL or EUROQOL-5D or EUROQOL-FIVE or TI=EQ 5D or EUROQOL or EUROQOL-5D or EUROQOL-FIVE
 16 AB=SHORT FORM 36 or TI=SHORT FORM 36
 17 AB=SHORT FORM 6D or TI=SHORT FORM 6D
 18 AB=TIME TRADE OFF or TTO or TI=TIME TRADE OFF or TTO
 19 AB=STANDARD GAMBLE or TI=STANDARD GAMBLE
 20 CS=13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19
 21 CS=12 and 20

Tab. 53

Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana w trakcie uzupełniającego przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy w bazie OVID MEDLINE (2012 - 13.04.2013).

Nr	Zapytanie	Liczba rezultatów
1	*Venous Thromboembolism/	3083
2	*Venous Thrombosis/	12862
3	*Pulmonary Embolism/	21018
4	((vein or venous) and thromb\$).ti,ab.	61427
5	((pulmonary or lung) and embol\$).ti,ab.	31794
6	vte.ti,ab.	4341
7	dvt.ti,ab.	6052
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	91750

9	quality of life/ or health status/ or quality adjusted life years/	155034
10	(quality of life or qol or quality adjusted life years or qaly\$).ti,ab.	133084
11	(utilit\$ or disutilit\$).ti,ab.	108095
12	(eq5d or eq-5d or euroqol or euroqol5d or euroqol-5d).ti,ab.	3287
13	(short form 36 or shortform 36 or sf36 or sf-36).ti,ab.	14371
14	(short form 6d or shortform 6d or sf6d or sf-6d).ti,ab.	345
15	(time trade-off or TTO).ti,ab.	941
16	(standard gamble\$ or SG).ti,ab.	5591
17	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	327404
18	8 and 17	1694
19	warfarin/	13453
20	warfarin.ti,ab.	14421
21	phenprocoumon/	731
22	phenprocoumon.ti,ab.	675
23	Acenocoumarol/	1009
24	acenocoumarol.ti,ab.	608
25	(vitamin K antagonist\$ or VKA\$ or coumarin\$).ti,ab.	9749
26	4-Hydroxycoumarins/	678
27	Vitamin K/	7559
28	Anticoagulants/	50042
29	(anticoagulant\$ or anti-coagulant\$).ti,ab.	39578
30	(dabigatran or rivaroxaban or apixaban).ti,ab.	1432
31	heparin, low-molecular-weight/ or dalteparin/ or enoxaparin/ or nadroparin/	9336
32	(low-molecular-weight heparin or LMWH or dalteparin or enoxaparin or nadroparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or cy 222 or danaparoid or embolex or fondaparinux or idraparinux or monoembolex or parnaparin or rd 11885 or reviparin or tedelparin or tinzaparin).ti,ab.	10548
33	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	98504
34	18 and 33	354
35	Postthrombotic Syndrome/	214
36	Venous Insufficiency/	5007
37	Postphlebitic Syndrome/	553
38	(postthrombo\$ syndrome or post-thrombo\$ syndrome or pts).ti,ab.	8140
39	venous stasis syndrome.ti,ab.	27
40	venous insufficien\$.ti,ab.	3506
41	(postphlebiti\$ syndrome or post-phlebiti\$ syndrome).ti,ab.	382
42	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	14890
43	18 and 42	155
44	Hypertension, Pulmonary/	22973
45	(chronic thromboembolic pulmonary hypertension or CTEPH or cteph).ti,ab.	780
46	pulmonary hypertension.ti,ab.	23088
47	pulmonary arterial hypertension.ti,ab.	5112
48	44 or 45 or 46 or 47	32561
49	18 and 48	55
50	Hemorrhage/	49076
51	(h?emorrhag\$ or bleed\$).ti,ab.	279306

52	50 or 51	297229
53	18 and 52	244
54	34 or 43 or 49 or 53	634
55	limit 54 to humans	572
56	limit 55 to (yr="2012 -Current")	50

Tab. 54

Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana w trakcie uzupełniającego przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy w bazie Cochrane (2012 - 13.04.2013).

Nr	Zapytanie	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	260
#2	MeSH descriptor: [Venous Thrombosis] explode all trees	2151
#3	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees	852
#4	((vein or venous) and thromb*):ab,ti,kw	5192
#5	((pulmonary or lung) and embol*):ab,ti,kw	1755
#6	vte:ab,ti,kw	286
#7	dvt:ab,ti,kw	827
#8	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7)	6270
#9	MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees	12387
#10	MeSH descriptor: [Health Status] explode all trees	4671
#11	MeSH descriptor: [Quality-Adjusted Life Years] explode all trees	2830
#12	(quality of life or qol or quality adjusted life years or qaly*):ab,ti,kw	26432
#13	(utilit* or disutilit*):ab,ti,kw	4592
#14	(eq5d or eq-5d or euroqol or euroqol5d or euroqol-5d):ab,ti,kw	711
#15	(short form 36 or shortform 36 or sf36 or sf-36):ab,ti,kw	3062
#16	(short form 6d or shortform 6d or sf6d or sf-6d):ab,ti,kw	2069
#17	(time trade-off or TTO):ab,ti,kw	140
#18	(standard gamble* or SG):ab,ti,kw	318
#19	(#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18)	36386
#20	#8 and #19	202
#21	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1061
#22	warfarin:ab,ti,kw	1783
#23	MeSH descriptor: [Phenprocoumon] explode all trees	80
#24	phenprocoumon:ab,ti,kw	145
#25	MeSH descriptor: [Acenocoumarol] explode all trees	103
#26	acenocoumarol:ab,ti,kw	159
#27	(vitamin K antagonist* or VKA* or coumarin*):ab,ti,kw	358
#28	MeSH descriptor: [4-Hydroxycoumarins] explode all trees	1230
#29	MeSH descriptor: [Vitamin K] explode all trees	316
#30	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	3397
#31	(anticoagulant* or anti-coagulant*):ab,ti,kw	4693

#32	(dabigatran or rivaroxaban or apixaban):ab,ti,kw	232
#33	MeSH descriptor: [Heparin, Low-Molecular-Weight] explode all trees	1624
#34	MeSH descriptor: [Dalteparin] explode all trees	203
#35	MeSH descriptor: [Enoxaparin] explode all trees	583
#36	MeSH descriptor: [Nadroparin] explode all trees	93
#37	(low-molecular-weight heparin or LMWH or dalteparin or enoxaparin or nadroparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or cy 222 or danaparoid or embolex or fondaparinux or idraparinux or monoembolex or parnaparin or rd 11885 or reviparin or tedelparin or tinzaparin):ab,ti,kw	3196
#38	(#21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37)	7993
#39	(#20 and #38)	72
#40	MeSH descriptor: [Postthrombotic Syndrome] explode all trees	17
#41	MeSH descriptor: [Venous Insufficiency] explode all trees	350
#42	MeSH descriptor: [Postphlebitic Syndrome] explode all trees	27
#43	(postthrombo* syndrome or post-thrombo* syndrome or pts):ab,ti,kw	1830
#44	venous stasis syndrome:ab,ti,kw	6
#45	venous insufficien*:ab,ti,kw	966
#46	(postphlebiti* syndrome or post-phlebiti* syndrome):ab,ti,kw	41
#47	(#40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46)	2796
#48	(#20 and #47)	24
#49	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	493
#50	(chronic thromboembolic pulmonary hypertension or CTEPH or cteph):ab,ti,kw	34
#51	pulmonary hypertension:ab,ti,kw	1414
#52	pulmonary arterial hypertension:ab,ti,kw	672
#53	(#49 or #50 or #51 or #52)	1421
#54	(#20 and #53)	3
#55	MeSH descriptor: [Hemorrhage] explode all trees	9183
#56	(h?emorrhag* or bleed*):ab,ti,kw	14297
#57	(#55 or #56)	18739
#58	(#20 and #57)	45
#59	(#39 or #48 or #54 or #58)	109
#60	(#39 or #48 or #54 or #58) from 2012 to 2013	12
#61	#60 in Cochrane reviews	8
#62	#60 in other reviews	1
#63	#60 in Clinical Trials	0
#64	#60 in Economic analyses	3

Tab. 55

Publikacje odrzucone na podstawie pełnych tekstów z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia przeprowadzonego przez IMS.

Publikacja	Referencja	Powód odrzucenia
Akl 2011	Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. [Review][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2011;2:CD006649; PMID: 21328285]. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2011;4:CD006649.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Auerbach 2004	Auerbach AD, Sanders GD, Hambleton J. Cost-effectiveness of testing for hypercoagulability and effects on treatment strategies in patients with deep vein thrombosis. <i>American Journal of Medicine</i> 2004 Jun 15;116(12):816-28.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Aujesky 2005	Aujesky D, Smith KJ, Roberts MS. Oral anticoagulation strategies after a first idiopathic venous thromboembolic event. <i>American Journal of Medicine</i> 2005 Jun;118(6):625-35.	Wartości użyteczności raportowane za Gage 1995 oraz Marchetti 2001
Aujesky 2005b	Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, Roberts MS. Cost-effectiveness of low-molecularweight heparin for secondary prophylaxis of cancer-related venous thromboembolism. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2005 Mar;93(3):592-9.	Wartości użyteczności raportowane za Gage 1995 oraz Marchetti 2001
Aujesky 2005c	Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, Roberts MS. Cost-effectiveness of low-molecularweight heparin for treatment of pulmonary embolism. <i>Chest</i> 2005 Sep;128(3):1601-10.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Baudoin 1996	Baudoin C, Fardellone P, Bean K, Ostertag-Ezembe A, Hervy F. Clinical outcomes and mortality after hip fracture: a 2-year follow-up study. <i>Bone</i> 1996 Mar;18(3:Suppl):Suppl-157S.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Beyth 1995	Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. <i>Archives of internal medicine</i> 1995 May 22;155(10):1031-7.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Bjorvatn 2005	Bjorvatn A, Kristiansen F. Fondaparinux sodium compared with enoxaparin sodium: A cost-effectiveness analysis. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 5(2)(pp 121-130), 2005 Date of Publication: 2005 2005;(2):121-30.	Dotyczy profilaktyki VTE, a nie leczenia
Cagirci 2003	Cagirci G, Ozdemir O, Boyaci A, Sasmaz H, Kutuk E. A case with Paget-Schrotter syndrome: A rare primary upper vein thrombosis. <i>Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi</i> 31(12)(pp 789-792), 2003 Date of Publication: Dec 2003 2003;(12):789-92.	Opis przypadku
Caro 2002	Caro JJ, Getsios D, Caro I, O'Brien JA. Cost effectiveness of tinzaparin sodium versus unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. <i>PharmacoEconomics</i> 2002;20(9):593-602.	Wartości użyteczności raportowane za Lenert 1997
Cho 2004	Cho BC, Choi HJ, Kang S-M, Chang J, Lee S-M, Yang DG, et al. Congenital absence of inferior vena cava as a rare cause of pulmonary thromboembolism. <i>Yonsei Medical Journal</i> 45(5)(pp 947-951), 2004 Date of Publication: 31 Oct 2004 2004;(5):947-51.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Cohen 2007	Cohen AT, Skinner JA, Warwick D, Brenkel I. The use of graduated compression stockings in association with fondaparinux in surgery of the hip. A multicentre, multinational, randomised, open-label, parallel-group comparative study. <i>Journal of Bone and Joint Surgery - Series B</i> 89(7)(pp 887-892), 2007 Date of Publication:	Brak poszukiwanych wartości użyteczności

Publikacja	Referencja	Powód odrzucenia
	Jul 2007 2007;(7):887-92.	
Cohn 2009	Cohn D, Vansenne F, De BC, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. Cochrane Database of Systematic Reviews (1), 2009 Article Number: CD007069 Date of Publication: 2009 2009;(1).	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Comerota 2000	Comerota AJ, Kagan SA. Catheter-directed thrombolysis for the treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis. Phlebology 15(3-4)(pp 149-155), 2000 Date of Publication: 2000 2000;(3-4):149-55.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Davies 1999	Davies RR, Coady MA, Hammond GL, Elefteriades JA, Gusberg RJ. Low molecular weight heparin: An evaluation of current and potential clinical utility in surgery. International Journal of Angiology 8(4)(pp 203-215), 1999 Date of Publication: 1999 1999;(4):203-15.	Inna populacja chorych
Davies 2000	Davies LM, Richardson GA, Cohen TA. Economic evaluation of enoxaparin as postdischarge prophylaxis for deep vein thrombosis (DVT) in elective hip surgery. Value in Health 3(6)(pp 397-406), 2000 Date of Publication: 2000 2000;(6):397-406.	Inna populacja chorych
Dranitsaris 2009	Dranitsaris G, Stumpo C, Smith R, Bartle W. Extended dalteparin prophylaxis for venous thromboembolic events: cost-utility analysis in patients undergoing major orthopedic surgery. American Journal of Cardiovascular Drugs 2009;9(1):45-58.	Inna populacja chorych
Fryback 1993	Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BEK, Dorn N, Peterson K, et al. The Beaver Dam health outcomes study. Medical Decision Making 1993;13(2):89.	Inna populacja chorych
Gage 1995	Gage BF, Cardinali AB, Albers GW, Owens DK. Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. JAMA: the journal of the American Medical Association 1995;274(23):1839.	Inna populacja chorych
Ghanima 2011	Ghanima W, Kleven IW, Enden T, Rosales A, Wik HS, Pederstad L, et al. Recurrent venous thrombosis, post-thrombotic syndrome and quality of life after catheterdirected thrombolysis in severe proximal deep vein thrombosis. J Thromb Haemost 2011;9(6):1261-3.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Gomez-Outes 2006	Gomez-Outes A, Rocha E, Martinez-Gonzalez J, Kakkar VV. Cost effectiveness of bemiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. PharmacoEconomics 2006;24(1):81-92.	Wartości użyteczności raportowane za Fryback 1993
Gonzalez-Fajardo 2010	Gonzalez-Fajardo JA, Martin-Pedrosa M, Mengibar FL, Salvador CR, Almaraz A, Vaquero C. Quality of life after deep venous thrombosis. [Spanish]. Angiologia 2010;(4):July-August.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Gould 1999	Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Annals of internal medicine 1999 May 18;130(10):800-9.	Wartości użyteczności raportowane za Lenert 1997
Haentjens 2004	Haentjens P, De GK, Annemans L. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. A cost-utility analysis. Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery 2004 Oct;124(8):507-17.	Wartości użyteczności raportowane za Gould 1999, który z kolei raportował za Lenert 1997

Publikacja	Referencja	Powód odrzucenia
Heerey 2005	Heerey A, Suri S. Cost effectiveness of dalteparin for preventing venous thromboembolism in abdominal surgery. <i>PharmacoEconomics</i> 2005;23(9):927-44.	Inna populacja chorych
Hirmerova 2010	Hirmerova J, Ulcova-Gallova Z, Seidlerova J, Filipovsky J, Bibkova K, Micanova Z, et al. Laboratory evaluation of antiphospholipid antibodies in patients with venous thromboembolism. <i>Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis</i> 16 (3) (pp 318-325), 2010 Date of Publication: June 2010 2010;(3):318-25.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Hull 2009	Hull RD, Pineo GF, Brant R, Liang J, Cook R, Solymoss S, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. <i>The American journal of medicine</i> 2009;122:762-9.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Huse 2002	Huse DM, Cummins G, Taylor DC, Russell MW. Outpatient treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin: an economic evaluation. <i>American Journal of Managed Care</i> 2002 Jan;8(1:Suppl):Suppl-6.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Kahn 2004	Kahn SR, M'LAN CE, Lamping DL, Kurz X, Berard A, Abenhaim L, et al. The influence of venous thromboembolism on quality of life and severity of chronic venous disease. <i>Journal of Thrombosis & Haemostasis</i> 2004 Dec;2(12):2146-51.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Kahn 2005	Kahn SR, Elman EA, Bornais C, Blostein M, Wells PS. Post-thrombotic syndrome, functional disability and quality of life after upper extremity deep venous thrombosis in adults. <i>Thrombosis & Haemostasis</i> 2005 Mar;93(3):499-502.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Klok 2010	Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. <i>Chest</i> 2010 Dec;138(6):1432-40.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Koopman 1996	Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der MJ, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group.[Erratum appears in <i>N Engl J Med</i> 1997 Oct 23;337(17):1251]. <i>New Engl J Med</i> 1996 Mar 14;334(11):682-7.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Leykum 2006	Leykum L, Pugh J, Diuguid D, Papadopoulos K. Cost utility of substituting enoxaparin for unfractionated heparin for prophylaxis of venous thrombosis in the hospitalized medical patient. <i>Journal of Hospital Medicine (Online)</i> 2006 May;1(3):168-76.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Michota 2005	Michota F. Venous thromboembolism: epidemiology, characteristics, and consequences. [Review] [28 refs]. <i>Clinical Cornerstone</i> 2005;7(4):8-15.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Noble 2005	Noble S. Home-treatment of deep vein thrombosis in patients with cancer: quality of life impact of therapies. <i>Haematologica</i> 2005 Nov;90:Suppl.	List do redakcji
Periroth 2007	Perlroth DJ, Sanders GD, Gould MK. Effectiveness and cost-effectiveness of thrombolysis in submassive pulmonary embolism. <i>Archives of internal medicine</i> 2007 Jan 8;167(1):74-80.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Prandoni 2010	Prandoni P, Taher A. Insights from the dabigatran versus warfarin trial in patients with venous thromboembolism (the RE-COVER trial). <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 11(6)(pp 1035-1037), 2010 Date of Publication: April 2010 2010;(6):1035-7.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Rajput 2010	Rajput S, Sekhar R. Impact of post-thrombotic syndrome on quality of life. <i>Pathophysiology of Haemostasis and</i>	Brak poszukiwanych

Publikacja	Referencja	Powód odrzucenia
	Thrombosis 2010;(var.pagings):2010.	wartości użyteczności
Rhodes 2006	Rhodes S, Bond S. Shifting pulmonary embolism management to primary care. Nursing Times 2006 Feb 7;102(6):23-4.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Sarasin 1993	Sarasin FP, Eckman MH. Management and prevention of thromboembolic events in patients with cancer-related hypercoagulable states: a risky business. Journal of general internal medicine 1993 Sep;8(9):476-86.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Shorr 2007	Shorr AF. The Pharmacoeconomics of Deep Vein Thrombosis Treatment. American Journal of Medicine 120(10 SUPPL 2)(pp S35-S41), 2007 Date of Publication: Oct 2007 2007;(10 SUPPL. 2):S35-S41.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Siragusa 2005	Siragusa S, Arcara C, Malato A, Anastasio R, Valerio MR, Fulfaro F, et al. Home therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cancer patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2005;16 Suppl 4:iv136-iv139.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Sud 2011	Sud S, Mittmann N, Cook DJ, Geerts W, Chan B, Dodek P, et al. Screening and prevention of venous thromboembolism in critically ill patients: a decision analysis and economic evaluation. American journal of respiratory and critical care medicine 2011;184(11):1289-98.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Tateo 2005	Tateo S, Mereu L, Salamano S, Klersy C, Barone M, Spyropoulos AC, et al. Ovarian cancer and venous thromboembolic risk. Gynecologic Oncology 99(1)(pp 119-125), 2005 Date of Publication: Oct 2005 2005;(1):119-25.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Van Korlaar 2004	van Korlaar I, Vossen CY, Rosendaal FR, Bovill EG, Cushman M, Naud S, et al. The impact of venous thrombosis on quality of life. Thromb Res 2004;114(1):11-8.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Wells 1998	Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, Forgie MA, Goudie D, Morrow B, et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: A comparison of patient self-injection with homecare injection. Archives of Internal Medicine 158(16)(pp 1809-1812), 1998 Date of Publication: 14 Sep 1998 1998;(16):1809-12.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Wilson 2005	Wilson RD, Murray PK. Cost-effectiveness of screening for deep vein thrombosis by ultrasound at admission to stroke rehabilitation. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation 2005 Oct;86(10):1941-8.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Wolowacz 2010	Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Clemens A, Noack H, Robinson PA, et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients aged over 75 years or with moderate renal impairment undergoing total knee or hip replacement. Thrombosis and Haemostasis 103(2)(pp 360-371), 2010 Date of Publication: February 2010 2010;(2):360-71.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Wukich 2009	Wukich DK, Roussel AJ, Dial DM. Correction of Metatarsus Primus Varus with an Opening Wedge Plate: A Review of 18 Procedures. Journal of Foot and Ankle Surgery 48(4)(pp 420-426), 2009 Date of Publication: July/August 2009 2009;(4):420-6.	Inna populacja chorych
Yusen 2003	Yusen RD, Gage BF. Outpatient treatment of acute venous thromboembolic disease. Clinics in Chest Medicine 24(1)(pp 49-61), 2003 Date of Publication: Mar 2003 2003;(1):49-61.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Zamanian 2008	Zamanian RT, Gould MK. Effectiveness and cost effectiveness of thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. [Review] [31 refs]. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2008 Sep;14(5):422-6.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności

Tab. 56

Publikacje odrzucone na podstawie pełnych tekstów z uzupełniającego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy.

Publikacja	Referencja	Powód odrzucenia
Blondon 2012	Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. <i>Chest</i> 2012;141(2):321-9.	Wartości użyteczności raportowane za Lenert 1997, O'Meara 1994 oraz Marchetti 2001
Duran 2012	Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, Forster F, Kwong L, Lees M. Cost effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for prevention of post-surgical venous thromboembolism from a U.S. payer's perspective. <i>Pharmacoeconomics</i> 2012;30(2):87-101.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Holmes 2012	Holmes M, Carroll C, Papaioannou D. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery: a NICE single technology appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> 2012;30(2):137-46.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
McCullagh 2012	McCullagh L, Walsh C, Barry M. Value-of-information analysis to reduce decision uncertainty associated with the choice of thromboprophylaxis after total hip replacement in the Irish healthcare setting. <i>Pharmacoeconomics</i> 2012;30(10):941-59.	Wartości użyteczności raportowane za Fryback 1997, Lenert 1997 oraz Monreal 1993
McDonald 2012	McDonald H, Diamantopoulos A, Wells P, Lees M, Folkerts K, Forster F, et al. Cost-effectiveness of rivaroxaban in the prevention of venous thromboembolism: A Canadian analysis using the Ontario Ministry of Health Perspective. <i>J Med Econ</i> 2012;15(5):817-28.	Wartości użyteczności raportowane za innymi autorami.
Pishko 2012	Pishko AM, Smith KJ, Ragni MV. Anticoagulation in ambulatory cancer patients with no indication for prophylactic or therapeutic anticoagulation: a cost-effectiveness analysis from a U.S. perspective. <i>Thromb Haemost</i> 2012;108(2):303-10.	Dotyczy pacjentów z chorobą nowotworową
Cohen 2012	Cohen JM, Akl EA, Kahn SR. Pharmacologic and compression therapies for postthrombotic syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. <i>Chest</i> 2012;141(2):308-20.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Kachroo 2012	Kachroo S, Boyd D, Bookhart BK, LaMori J, Schein JR, Rosenberg DJ, et al. Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome. <i>Am J Health-Syst Pharm</i> 2012;69(7):567-72.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Prandoni 2012	Prandoni P. Healthcare burden associated with the post-thrombotic syndrome and potential impact of the new oral anticoagulants. <i>Eur J Haematol</i> 2012;88(3):185-94.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Czihal 2012	Czihal M, Paul S, Rademacher A, Bernau C, Hoffmann U. Impact of the postthrombotic syndrome on quality of life after primary upper extremity deep venous thrombosis. <i>Vasa</i> 2012;41(3):200-4.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności

Tab. 57

Publikacje zakwalifikowane na podstawie przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia przeprowadzonego przez IMS i zaktualizowanego przez autorów niniejszej analizy.

Publikacja	Referencja
Goodacre 2006	Goodacre S, Sampson FC, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. 2006.
Lenert 1997	Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. Journal of the American Medical Informatics Association 1997 Jan;4(1):49-56.
Marchetti 2001	Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a costeffectiveness analysis. American Journal of Medicine 2001 Aug;111(2):130-9.
Meads 2008	Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, et al. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index. European Respiratory Journal 2008;32(6):1513.
O'Meara 1994	O'Meara JJ, McNutt RA, Evans AT, Moore SW, Downs SM. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. The New England journal of medicine 1994;330(26):1864.
Locadia 2004	Locadia M, Bossuyt PMM, Stalmeier PFM, Sprangers MAG, Middeldorp S, Bank I, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. An evidence based approach to optimizing anticoagulant strategies 2004;77.
Rivero-Arias 2010	Rivero-Arias O, Ouellet M, Gray A, Wolstenholme J, Rothwell PM, Luengo-Fernandez R. Mapping the modified Rankin scale (mRS) measurement into the generic EuroQol (EQ-5D) health outcome. Med Decis Making. 2010 May-Jun;30(3):341-54.

7.3 Dane kosztowe

Tab. 58
Wycena punktu w poradni leczenia chorób naczyń.

Nazwa oddziału	Nazwa ośrodka	Koszt punktu (zł)
mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	10,30
dolnośląski	Wojewódzki Zespół Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej	9,20
świętokrzyski	Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	9,00
małopolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	9,30
pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	8,90
lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital w Nowej Soli	8,50
Średnia		9,20

Na podstawie Informatora o zawartych umowach ze strony NFZ

Tab. 59
Wycena punktu dla badań tomografii komputerowej.

Nazwa oddziału	Nazwa ośrodka	Koszt punktu (zł)
mazowiecki	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Magodent	9,00
dolnośląski	Euromedic Dolnośląskie Centrum Medyczne	8,99
świętokrzyski	Euromedic Świętokrzyskie Centrum Medyczne	8,60
małopolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	8,60
pomorski	Euromedic Pomorskie Centrum Medyczne	8,80
lubuski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	9,00
Średnia		8,83

Na podstawie Informatora o zawartych umowach ze strony NFZ

Tab. 60
Wycena punktu w poradni kardiologicznej.

Nazwa oddziału	Nazwa ośrodka	Koszt punktu (zł)
mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	10,00
dolnośląski	Wojewódzki Zespół Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej	9,20
świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	8,96
małopolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	9,10
pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	8,90
lubuski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	8,90
Średnia		9,177

Na podstawie Informatora o zawartych umowach ze strony NFZ

Tab. 61
Wycena punktu w poradni gruźlicy i chorób płuc.

Nazwa oddziału	Nazwa ośrodka	Koszt punktu (zł)
mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	10,50
dolnośląski	Wojewódzki Zespół Specjalistycznej Opieki Zdrowotnej	9,20
świętokrzyski	Zespół Opieki Zdrowotnej w Końskich	9,00
małopolski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	9,30
pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	8,80
lubuski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp.	10,00
Średnia		9,467

Na podstawie Informatora o zawartych umowach ze strony NFZ

7.4 Prawdopodobieństwo zgonu

Tab. 62
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej.

Wiek	Mężczyźni			Przeciętne dalsze trwanie życia	Kobiety			
	Liczba dożywających	Prawdopodobieństwo zgonu	Liczba zmarłych		Liczba dożywających	Prawdopodobieństwo zgonu	Liczba zmarłych	Przeciętne dalsze trwanie życia
0	100000	0,00508	508	72,44	100000	0,00425	425	80,90
1	99492	0,00031	31	71,81	99575	0,00027	27	80,25
2	99462	0,00024	24	70,83	99548	0,00020	20	79,27
3	99438	0,00019	19	69,85	99528	0,00014	14	78,28
4	99419	0,00017	17	68,86	99514	0,00011	11	77,29
5	99403	0,00015	15	67,88	99503	0,00010	10	76,30
6	99387	0,00015	14	66,89	99493	0,00010	10	75,31
7	99373	0,00014	14	65,90	99483	0,00010	10	74,32
8	99359	0,00013	13	64,90	99473	0,00010	10	73,33
9	99346	0,00012	12	63,91	99463	0,00010	10	72,33
10	99334	0,00012	12	62,92	99453	0,00009	9	71,34
11	99322	0,00013	13	61,93	99444	0,00009	9	70,35
12	99309	0,00014	14	60,94	99435	0,00011	11	69,35
13	99295	0,00018	18	59,94	99423	0,00015	15	68,36
14	99278	0,00024	24	58,96	99408	0,00020	20	67,37
15	99253	0,00034	34	57,97	99389	0,00023	23	66,38
16	99220	0,00047	47	56,99	99366	0,00024	24	65,40
17	99173	0,00063	63	56,02	99342	0,00025	25	64,41
18	99110	0,00080	79	55,05	99317	0,00025	25	63,43
19	99031	0,00095	94	54,09	99292	0,00025	25	62,45
20	98938	0,00104	103	53,15	99267	0,00025	25	61,46
21	98834	0,00109	107	52,20	99242	0,00024	24	60,48
22	98727	0,00109	107	51,26	99218	0,00023	23	59,49
23	98620	0,00107	106	50,31	99195	0,00023	22	58,51
24	98514	0,00105	104	49,36	99172	0,00022	22	57,52
25	98410	0,00105	103	48,42	99150	0,00023	23	56,53
26	98307	0,00106	104	47,47	99127	0,00025	24	55,54
27	98203	0,00110	108	46,52	99103	0,00027	27	54,56
28	98095	0,00115	113	45,57	99076	0,00030	30	53,57
29	97982	0,00122	120	44,62	99046	0,00032	32	52,59

Wiek	Mężczyźni				Kobiety			
	Liczba dożywających	Prawdopodobieństwo zgonu	Liczba zmarłych	Przeciętne dalsze trwanie życia	Liczba dożywających	Prawdopodobieństwo zgonu	Liczba zmarłych	Przeciętne dalsze trwanie życia
30	97862	0,00130	127	43,67	99014	0,00035	35	51,61
31	97735	0,00139	136	42,73	98979	0,00038	38	50,62
32	97599	0,00150	147	41,79	98942	0,00041	41	49,64
33	97452	0,00163	159	40,85	98901	0,00046	45	48,66
34	97293	0,00177	173	39,92	98856	0,00050	50	47,68
35	97121	0,00194	188	38,99	98806	0,00056	56	46,71
36	96933	0,00212	205	38,06	98750	0,00063	62	45,73
37	96727	0,00232	225	37,14	98688	0,00070	69	44,76
38	96503	0,00254	245	36,23	98619	0,00079	78	43,79
39	96257	0,00279	268	35,32	98541	0,00088	86	42,83
40	95989	0,00305	293	34,41	98455	0,00097	96	41,87
41	95696	0,00335	320	33,52	98359	0,00108	106	40,91
42	95376	0,00367	350	32,63	98253	0,00120	118	39,95
43	95025	0,00404	384	31,75	98134	0,00134	131	39,00
44	94642	0,00445	421	30,87	98003	0,00149	146	38,05
45	94221	0,00490	462	30,01	97857	0,00167	163	37,10
46	93759	0,00542	508	29,16	97693	0,00187	183	36,17
47	93251	0,00600	559	28,31	97510	0,00210	205	35,23
48	92692	0,00663	615	27,48	97305	0,00235	229	34,31
49	92077	0,00733	675	26,66	97077	0,00263	255	33,39
50	91402	0,00808	738	25,85	96821	0,00293	284	32,47
51	90664	0,00889	806	25,06	96537	0,00326	314	31,57
52	89858	0,00974	875	24,28	96223	0,00360	347	30,67
53	88983	0,01065	947	23,51	95876	0,00397	380	29,78
54	88036	0,01159	1021	22,76	95496	0,00436	416	28,89
55	87015	0,01259	1095	22,02	95080	0,00477	453	28,02
56	85920	0,01363	1171	21,30	94627	0,00521	493	27,15
57	84748	0,01473	1248	20,58	94134	0,00568	535	26,29
58	83500	0,01588	1326	19,88	93599	0,00619	579	25,44
59	82173	0,01710	1405	19,20	93020	0,00672	625	24,59
60	80768	0,01838	1485	18,52	92394	0,00729	674	23,76
61	79284	0,01972	1564	17,86	91721	0,00790	724	22,93
62	77720	0,02113	1643	17,21	90996	0,00853	777	22,10
63	76077	0,02261	1720	16,57	90220	0,00920	830	21,29
64	74357	0,02415	1796	15,94	89389	0,00991	886	20,48
65	72561	0,02577	1870	15,32	88503	0,01066	943	19,68
66	70692	0,02747	1942	14,72	87560	0,01147	1004	18,89
67	68749	0,02929	2013	14,12	86556	0,01235	1069	18,10
68	66736	0,03123	2084	13,53	85487	0,01332	1139	17,32
69	64652	0,03334	2156	12,95	84348	0,01443	1218	16,55
70	62496	0,03566	2229	12,38	83131	0,01572	1306	15,79
71	60267	0,03823	2304	11,82	81824	0,01721	1409	15,03
72	57963	0,04109	2382	11,27	80416	0,01899	1527	14,28
73	55581	0,04429	2462	10,73	78889	0,02109	1664	13,55
74	53119	0,04787	2543	10,20	77225	0,02359	1822	12,83
75	50576	0,05187	2623	9,69	75403	0,02654	2001	12,13
76	47953	0,05631	2700	9,19	73402	0,03000	2202	11,45
77	45253	0,06122	2770	8,71	71200	0,03401	2422	10,79
78	42482	0,06662	2830	8,25	68778	0,03861	2655	10,15
79	39652	0,07253	2876	7,80	66123	0,04381	2897	9,54
80	36776	0,07894	2903	7,37	63226	0,04963	3138	8,95
81	33873	0,08588	2909	6,96	60088	0,05608	3370	8,39
82	30964	0,09337	2891	6,57	56718	0,06316	3583	7,86
83	28073	0,10141	2847	6,19	53135	0,07089	3767	7,36
84	25226	0,11003	2776	5,83	49368	0,07928	3914	6,88
85	22451	0,11925	2677	5,49	45454	0,08835	4016	6,43
86	19773	0,12913	2553	5,17	41438	0,09816	4068	6,00

Wiek	Mężczyźni				Kobiety			
	Liczba dożywających	Prawdopodobieństwo zgonu	Liczba zmarłych	Przeciętne dalsze trwanie życia	Liczba dożywających	Prawdopodobieństwo zgonu	Liczba zmarłych	Przeciętne dalsze trwanie życia
87	17220	0,13968	2405	4,86	37371	0,10873	4063	5,60
88	14815	0,15095	2236	4,57	33308	0,12013	4001	5,22
89	12579	0,16298	2050	4,29	29306	0,13243	3881	4,87
90	10528	0,17575	1850	4,03	25425	0,14557	3701	4,54
91	8678	0,18944	1644	3,78	21724	0,15985	3473	4,22
92	7034	0,20392	1434	3,55	18252	0,17506	3195	3,93
93	5600	0,21919	1227	3,33	15056	0,19121	2879	3,66
94	4372	0,23524	1029	3,12	12178	0,20830	2537	3,41
95	3344	0,25207	843	2,93	9641	0,22631	2182	3,17
96	2501	0,26967	674	2,75	7459	0,24524	1829	2,96
97	1827	0,28802	526	2,58	5630	0,26506	1492	2,75
98	1300	0,30709	399	2,42	4138	0,28574	1182	2,57
99	901	0,32686	295	2,28	2955	0,30724	908	2,39
100	607	0,34728	211	2,14	2047	0,32951	675	2,23

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	9
Tab. 2 Macierze przejść uwzględnione w modelu.....	11
Tab. 3 Dane skuteczności i bezpieczeństwa leczenia z badania EINSTEIN PE uwzględnione w modelu.....	13
Tab. 4 Ryzyko nawrotu ŻChZZ z ramienia VKA badania EINSTEIN PE.....	13
Tab. 5 HR nawrotu ŻChZZ dla rywaroksabanu względem VKA.....	14
Tab. 6 Odsetek nawrotów ŻChZZ będących zakrzepicą żył głębokich.....	14
Tab. 7 Ryzyko krwawienia z ramienia VKA badania EINSTEIN PE.....	15
Tab. 8 HR krwawień dla rywaroksabanu względem VKA.....	16
Tab. 9 Odsetek dużych krwawień będących krwawieniami wewnątrzczaszkowymi.....	16
Tab. 10 Ryzyko wystąpienia nawrotu ŻChZZ po zakończeniu leczenia na podstawie publikacji Prandoni 2007.....	18
Tab. 11 Prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH i odsetek pacjentów poddawanych endarterektomii.....	18
Tab. 12 Zestawienie wartości prawdopodobieństwa zgonu związanego z wystąpieniem modelowanych zdarzeń.....	19
Tab. 13 Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu ekonomicznym.....	22
Tab. 14 Dzienny koszt substancji czynnej.....	23
Tab. 15 Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Xarelto®.....	25
Tab. 16 Koszt jednostki leku.....	26
Tab. 17 Koszty hospitalizacji.....	27
Tab. 18 Koszty procedur diagnostyki pacjentów z nadciśnieniem płucnym.....	27
Tab. 19 Koszt świadczeń w ramach opieki ambulatoryjnej.....	28
Tab. 20 Koszt badań opisanych w modelu.....	28
Tab. 21 Koszty krwawień.....	28
Tab. 22 Zużycie zasobów i koszt terapii podczas pierwszego roku leczenia łagodnego/umiarkowanego zespołu pozakrzepowego.....	30
Tab. 23 Zużycie zasobów i koszt terapii podczas drugiego i kolejnych lat leczenia łagodnego/umiarkowanego zespołu pozakrzepowego.....	31

Tab. 24 Zużycie zasobów i koszt terapii podczas pierwszego roku leczenia ciężkiego zespołu pozakrzepowego.....	31
Tab. 25 Zużycie zasobów i koszt terapii podczas drugiego i kolejnych lat leczenia ciężkiego zespołu pozakrzepowego.....	32
Tab. 26 Koszty jednostkowe porad i badań diagnostycznych.	32
Tab. 27 Koszty hospitalizacji w ramach leczenia zespołu pozakrzepowego.	33
Tab. 28 Hydrokortyzon, cyprofloksacyna: koszt stosowania.....	33
Tab. 29 Odsetek pacjentów z ŻChZZ leczonych w trybie ambulatoryjnym.	34
Tab. 30 Odsetek zaprzestających terapii z badania EINSTEIN PE.....	35
Tab. 31 Zaprzestający leczenia w badaniu EINSTEIN PE.....	35
Tab. 32 Odsetek zaprzestających leczenie po wystąpieniu krwawienia (dla cyklu 3-miesięcznego).....	36
Tab. 33 Koszt dawki dla terapii 3 i 12-miesięcznej.....	37
Tab. 34 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa NFZ.	38
Tab. 35 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy, perspektywa połączona.....	38
Tab. 36 Cena zbytu netto dla progu wynoszącego 3xPKB (105 801 zł).....	39
Tab. 37 Wyniki analizy wrażliwości: porównanie z VKA, perspektywa NFZ.....	39
Tab. 38 Analiza wrażliwości: porównanie z HDCz, perspektywa NFZ.	40
Tab. 39 Analiza wrażliwości: porównanie z VKA, perspektywa połączona.	40
Tab. 40 Analiza wrażliwości: porównanie z HDCz, perspektywa połączona.....	41
Tab. 41 Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji oraz długość hospitalizacji w badaniach EINSTEIN DVT oraz EINSTEIN PE (Źródło: van Bellen 2012).....	42
Tab. 42 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej, w bazach MEDLINE i EMBASE (platforma Embase.com pozwalająca na jednoczesne wyszukiwanie w obu bazach naraz, przy pomocy tej samej strategii), na dzień 17.04.2013.....	47
Tab. 43 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej, w bazie Cochrane na dzień 17.04.2013	48
Tab. 44 Odnalezione analizy ekonomiczne kwalifikujące się do włączenia zgodnie z kryteriami selekcji.....	50
Tab. 45 Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów.....	50
Tab. 46 Cel przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia przeprowadzonego przez IMS, zdefiniowany zgodnie z akronimem PICO.	51

Tab. 47 Wyniki liczbowe poszczególnych etapów przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	52
Tab. 48 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana przez autorów przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS w bazach OVID MEDLINE oraz MEDLINE (R) In-Process (1980 – maj 2012).....	55
Tab. 49 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana przez autorów przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS w bazie OVID EMBASE (1980 – maj 2012).....	56
Tab. 50 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana przez autorów przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS w bazie OVID Cochrane (do maja 2012).....	57
Tab. 51 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana przez autorów przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS w bazie OVID EconLit (do maja 2012).....	58
Tab. 52 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana przez autorów przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS w bazie OVID HEED (do maja 2012).....	59
Tab. 53 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana w trakcie uzupełniającego przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy w bazie OVID MEDLINE (2012 – 13.04.2013).....	59
Tab. 54 Strategia wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia na potrzeby modelu ekonomicznego zastosowana w trakcie uzupełniającego przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy w bazie Cochrane (2012 – 13.04.2013).....	61
Tab. 55 Publikacje odrzucone na podstawie pełnych tekstów z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia przeprowadzonego przez IMS.....	63
Tab. 56 Publikacje odrzucone na podstawie pełnych tekstów z uzupełniającego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy.....	67
Tab. 57 Publikacje zakwalifikowane na podstawie przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia przeprowadzonego przez IMS i zaktualizowanego przez autorów niniejszej analizy.....	68
Tab. 58 Wycena punktu w poradni leczenia chorób naczyń.....	69
Tab. 59 Wycena punktu dla badań tomografii komputerowej.....	69
Tab. 60 Wycena punktu w poradni kardiologicznej.....	69
Tab. 61 Wycena punktu w poradni gruźlicy i chorób płuc.....	70

Tab. 62 Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej. 70

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Struktura modelu ZP.....	12
Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej (diagram QUOROM).	49
Ryc. 3 Diagram QUOROM: schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności w trakcie 1. etapu przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez IMS (1950/1980 – maj 2010).....	53
Ryc. 4 Diagram QUOROM: schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności w trakcie uzupełniającego przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy (2012 – 13.04.2013).....	54

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Wójcik A, Golicki D, Niewada M. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu zatorowości płucnej. Analiza kliniczna. HealthQuest 2013.
- ² EINSTEIN-PE Investigators: Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.
- ³ Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(26):2499-2510.
- ⁴ Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997 Jul;82(4):423-8.
- ⁵ Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007 Feb;92(2):199-205.
- ⁶ Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2006 Sep;85(5):253-62.
- ⁷ Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011;141(3):702-10.
- ⁸ Linkins L, O'EDONNELL M, Julian JA, Kearon C. Intracranial and fatal bleeding according to indication for long term oral anticoagulant therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010;8(10):2201-7.
- ⁹ Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;177(10):1122.
- ¹⁰ O'Meara JJ, McNutt RA, Evans AT, Moore SW, Downs SM. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine* 1994;330(26):1864.
- ¹¹ Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess* 2006;10(15).
- ¹² Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn*. 2010 Jul;120(7-8):276-81.
- ¹³ Locadia M, Bossuyt PMM, Stalmeier PFM, Sprangers MAG, Middeldorp S, Bank I, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. An evidence based approach to optimizing anticoagulant strategies 2004;77.

- ¹⁴ Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. *Journal of the American Medical Informatics Association* 1997 Jan;4(1):49-56.
- ¹⁵ Rivero-Arias O, Ouellet M, Gray A, Wolstenholme J, Rothwell PM, Luengo-Fernandez R. Mapping the modified Rankin scale (mRS) measurement into the generic EuroQol (EQ-5D) health outcome. *Med Decis Making*. 2010 May-Jun;30(3):341-54.
- ¹⁶ Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, et al. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index. *European Respiratory Journal* 2008;32(6):1513.
- ¹⁷ Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. *American Journal of Medicine* 2001 Aug;111(2):130-9.
- ¹⁸ Dane z badania ECONOMEDICA dla populacji pacjentów z ZZG.
- ¹⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Xarelto®.
- ²⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.
- ²¹ Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r.
- ²² Szczeklik A. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna* 2012.
- ²³ Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.
- ²⁴ Załącznik 7 do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.
- ²⁵ Dane z badania ECONOMEDICA dla populacji pacjentów stosującej leczenie przeciwzakrzepowe.
- ²⁶ Caprini JA, Botteman MF, Stephens JM, Nadipelli V, Ewing MM, Brandt S, Pashos CL, Cohen AT. Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States. *Value Health*. 2003 Jan-Feb;6(1):59-74.
- ²⁷ Załącznik 1b do Zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r.
- ²⁸ Stolarski M, Golicki D, Niewada M. Rywaroksaban (Xarelto®) w zatorowości płucnej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. *HealthQuest* 2013.
- ²⁹ Van Bellen, B., M. Prins, et al. (2012). Reduction in Initial Length of Stay with Rivaroxaban Single-Drug Regimen Versus Lmwh-Vka Standard of Care: Findings from the Einstein Trial Program. *Blood* 120(21).
- ³⁰ ISPOR Outcomes Research Digest. http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp [dostęp 17.04.2013]