

**Apiksaban (Eliquis®)
w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u
chorych z migotaniem przedsionków**

Analiza ekonomiczna



Warszawa

Luty 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maciej Niewada
maciej.niewada@healthquest.pl
HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Aleksandra Zagórska
HEOR Manager
Market Access Poland
Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel.: +48 22 579 6806
tel. kom.: +48 608 555 696
email: aleksandra.zagorska@bms.com

3.1.1	Perspektywa NFZ.....	42
3.1.2	Perspektywa połączona.....	43
3.1.3	Analiza wrażliwości.....	46
3.1.4	Wyniki innych analiz.....	53
4	OGRANICZENIA.....	55
5	DYSKUSJA.....	56
5.1	Dostępne dane. Metody.....	56
5.2	Wyniki.....	56
6	ANEKS	58
6.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	59
6.2	Przegląd systematyczny badań użyteczności.....	65
7	(visual analogue scale):ti,ab,kw	68
8	(atrial fibrillation):ti,ab,kw	68
	SPIS TABEL.....	77
	SPIS RYCIN.....	79
	PIŚMIENNICTWO	80

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARISTOTLE	akronim badania porównującego apiksaban z warfaryną
AVERROES	akronim badania porównującego apiksaban z aspiryną
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
cTTR	średni czas utrzymywania wskaźnika INR w zakresie terapeutycznym dla ośrodków kontrolujących (ang. <i>Center's median time in therapeutic range</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
JGP	system rozliczeń poprzez Jednorodne Grupy Pacjentów
KINK	klinicznie istotne nieduże krwawienie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NVAF	niezastawkowe migotanie przedsionków
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
■	■
VKA	antagoniści witaminy K

STRESZCZENIE

Cel analizy

[REDACTED]

Metody

Ze względu na udowodnioną w analizie klinicznej wyższą skuteczność kliniczną apiksbanu przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis, CUA*). Wyniki analizy przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów.

[REDACTED]

Koszty dyskontowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.

[REDACTED]

Wyniki

Z przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów wynika, [REDACTED]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Słowa kluczowe

Eliquis®, apiksaban, migotanie przedsionków, profilaktyka zakrzepowo-zatorowa, udar

1 CEL ANALIZY

Celem niniejszej analizy jest ocena efektów zdrowotnych oraz opłacalności profilaktyki zakrzepowo-zatorowej za pomocą apiksabanu u chorych z migotaniem przedsionków.

W tabeli 1 przedstawiono kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Tab. 1
Cele analizy z wyszczególnieniem PICO.

[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

2 METODY

2.1 Populacja

Szacuje się, że chorobowość migotania przedsionków w populacji generalnej wynosi od 0,4% do 1% i wzrasta wraz z wiekiem. Częstość występowania migotania przedsionków w populacji w wieku poniżej 55 lat wynosi 0,1% i wzrasta do 8% w wieku 80 lat.¹ Chorobowość w populacji powyżej 55 roku życia wynosi około 5,5%.² Mediana wieku pacjentów z AF wynosi około 75 lat. Całkowita liczba chorych na AF jest podobna dla obu płci, jednak około 60% chorych w wieku powyżej 75 lat stanowią kobiety.

Zapadalność na AF wśród populacji w wieku 45 lat wynosi 0,1% na rok i wzrasta o 1,5% wśród kobiet i o 2% wśród mężczyzn, z kolejnym rokiem życia.³ Zapadalność na AF wynosi 9,9% wśród populacji w wieku powyżej 55 lat.² Ryzyko zgonu w przebiegu migotania przedsionków jest około dwukrotnie większe w porównaniu do osób z prawidłowym zatokowym rytmem serca.⁶

Około połowę populacji chorych z AF stanowią osoby o podwyższonym ryzyku incydentów zatorowo-zakrzepowych w tym udarów.^{4,5} U chorych z AF bez wady zastawkowej częstość niedokrwiennych udarów mózgu wynosi 5%.⁶ Dane z Polskich rejestrów udarów wskazują, że około 30% udarów niedokrwiennych dotyczy chorych z AF.⁷ Ryzyko zgonów po udarach powstałych w przebiegu migotania przedsionków wzrasta z wiekiem - z 1,5% u osób w wieku 50-59 lat do 24% u chorych w wieku 80-89 lat.⁸

2.1.1 Charakterystyka chorych

[Redacted text block]

Tab. 2
Charakterystyka chorych z migotaniem przedsionków.

[Redacted text block containing several lines of blacked-out text]

2.2 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej. [Redacted text block]

2.3 Horyzont czasowy analizy

[REDACTED]

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 Model

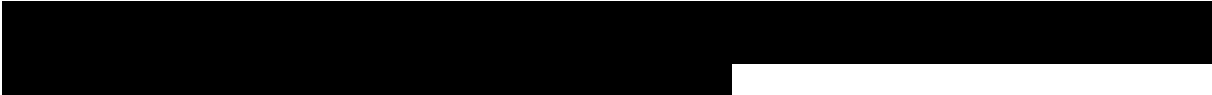
Koszty leczenia oszacowano za pomocą modelu dostarczonego przez zleceniodawcę. Model Markova został zaimplementowany w programie Microsoft Excel®. [REDACTED]

[REDACTED]

Strukturę modelu zamieszczono na Ryc. 1, natomiast na Ryc. 2 zamieszczono możliwe przejścia pomiędzy stanami zdrowia po wystąpieniu udaru.

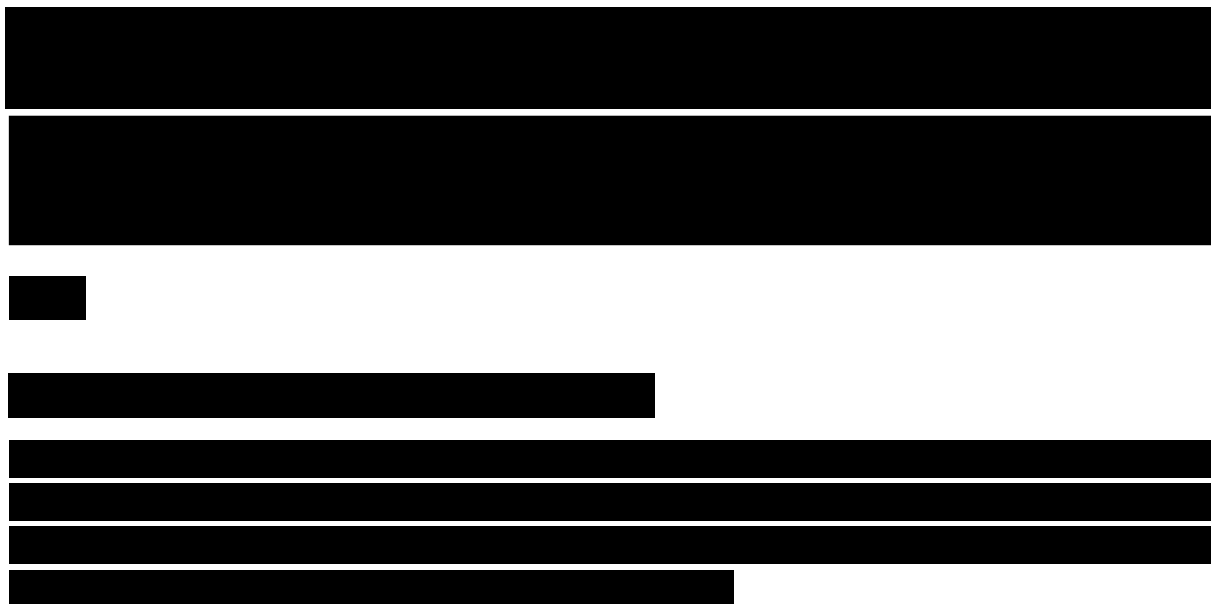
Przeprowadzono adaptację modelu do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych dotyczących polskiej populacji oraz polskiego systemu finansowania świadczeń zdrowotnych. W przypadku braku takich danych pozostawano przy założeniach z modelu pierwotnego.

Ryc. 1
Struktura modelu.



Ryc. 2

Poddrzewa decyzyjne po wystąpieniu udaru.



2.8 Wyniki zdrowotne

Udział acenokumarolu w refundowanych DDD antagonistów witaminy K w Polsce wynosi 66,22%.¹² Wytyczne kliniczne nie różnicują zaleceń dotyczących warfaryny i acenokumarolu zakładając taką samą skuteczność obu substancji.¹³



Skuteczność i bezpieczeństwa terapii apiksabanem względem antagonistów witaminy K (VKA) i kwasu acetylosalicylowego (ASA) przyjęto za wyniki badań klinicznych porównujących bezpośrednio wymienione leki.

2.8.1 Udar niedokrwienny

Ogólne ryzyko udaru było średnią z ryzyka dla poszczególnych stopni skali CHADS₂, ważoną udziałem populacji w poszczególnych stopniach skali CHADS₂. Dane o ryzyku udaru w zależności od wartości w skali CHADS₂ uzyskano z badania AVERROES dla populacji niestosujących VKA i ARISTOTLE dla populacji stosujących VKA (Tab. 3).

Zestawienie wartości ryzyka (HR) wystąpienia udaru niedokrwiennego dla porównywanych terapii zamieszczono w Tab. 4.

[Redacted text block]

W celu zróżnicowania kosztów i efektów zdrowotnych związanych z występowaniem udaru określono rozkład ciężkości udaru w skali Rankin. Dane wraz ze źródłami zamieszczono w Tab. 5.

[Redacted text block]

Tab. 3
Częstość występowania udaru niedokrwiennego w zależności od wartości CHADS₂.

Wynik w skali CHADS ₂	Częstość udaru na 100 pacjentolat			
	Pacjenci dla których terapia VKA jest nieodpowiednia		Pacjenci dla których terapia VKA jest odpowiednia	
	Apiksaban	ASA	Apiksaban	VKA
0	0,83	1,41	0,521	0,458
1	0,83	1,41	0,521	0,458
2	1,525	3,361	0,95	0,934
3	1,956	5,192	1,534	1,944
4	1,956	5,192	1,534	1,944
5	1,956	5,192	1,534	1,944
6	1,956	5,192	1,534	1,944
Średnie ryzyko skorygowane w oparciu o charakterystykę populacji	1,956	5,192	1,534	1,944

Tab. 4
Zestawienie wartości ryzyka (HR) wystąpienia udaru niedokrwiennego.

Lek	Pacjenci dla których terapia VKA jest nieodpowiednia				Pacjenci dla których terapia VKA jest odpowiednia			
	HR	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI	Źródło	HR	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI	Źródło
Apiksaban	1				1			
ASA (I linia)	2,27	1,59	3,23	B	2,27	1,59	3,23	A
ASA (II linia)	2,859	1,588	5,147	D	2,859	1,588	5,147	D
VKA	-	-	-	-	1,0870	0,88496	1,35135	R

A – założenie: HR takie same jak w badaniu AVERROES; B – z badania AVERROES; D – analiza post hoc na podstawie badania AVERROES; R – publikacja Granger 2011¹⁶

Tab. 5
Rozkład ciężkości udaru niedokrwienego w skali Rankin.

Lek	Pacjenci dla których terapia VKA jest nieodpowiednia					Pacjenci dla których terapia VKA jest odpowiednia				
	Łagodny Rankin 0-2	Umiarkowany Rankin 3-4	Ciężki Rankin 5	Zgon Rankin 6	Źródło	Łagodny Rankin 0-2	Umiarkowany Rankin 3-4	Ciężki Rankin 5	Zgon Rankin 6	Źródło
Apiksaban	0,4	0,28	0,12	0,2	D	0,53	0,21	0,08	0,18	F
ASA (I linia)	0,36	0,38	0,15	0,11	D	0,36	0,38	0,15	0,11	A
VKA						0,45	0,3	0,1	0,15	F

A – założenie na podstawie badania AVERROES; D – analiza post hoc wyników badania AVERROES; F – analiza post hoc badania ARISTOTLE;

2.8.2 Krwawienia

W modelu szacowano wpływ występowania krwawień na efektywność kosztową leczenia w rozbiciu na:

- krwawienie wewnątrzczaszkowe w tym udar krwotoczny,
- inne duże krwawienia,
- klinicznie znaczące nieduże krwawienia.

[Redacted text block]

Częstość występowania oraz ryzyko (HR) innego dużego krwawienia określono w oparciu o te same źródła i metodę jak dla krwawień wewnątrzczaszkowych (Tab. 6, Tab. 7).

Inne duże krwawienia zostały zróżnicowane na krwawienia do przewodu pokarmowego oraz inne krwawienia (Tab. 10).

Częstość występowania klinicznie istotnych niedużych krwawień określono na podstawie badania AVERROES i ARISTOTLE (Tab. 6). Ryzyko (HR) klinicznie znaczącego niedużego krwawienia określono w oparciu o te same źródła i metodę jak dla krwawień wewnątrzczaszkowych (Tab. 7).

[Redacted text block]

W badaniach ARISTOTLE i AVERROES zarejestrowano bardzo małą liczbę krwawień zakończonych zgonem z podziałem na inne krwawienia wewnątrzczaszkowe oraz inne duże krwawienia. [Redacted text]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Częstość występowania krwawienia wewnątrzczaszkowego i dużego krwawienia na 100 pacjentolat.

[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					

D - [REDACTED]

Tab. 7
Ryzyko (HR) wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego względem apiksabanu.

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Apiksaban w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych
z migotaniem przedsionków - analiza ekonomiczna*

A -

Tab. 8
Ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego w zależności od kontroli wskaźnika INR.

Tab. 9
Odsetek pacjentów z udarem krwotocznym w populacji pacjentów z krwawieniem wewnątrzczaszkowym.

	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

A - [Redacted]

Tab. 10
Odsetek pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego wśród dużych krwawień.

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

A [Redacted]

Tab. 11
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu innego krwawienia wewnątrzczaszkowego lub innego dużego krwawienia.

Lek	Inne krwawienie wewnątrzczaszkowe	Inne duże krwawienie
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 12

Zmiana leczenia po wystąpieniu innego krwawienia wewnątrzczaszkowego, krwawienia dużego do przewodu pokarmowego lub innego dużego krwawienia.

■	■			■			■		
	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 13

Rozkład ciężkości udaru krwotocznego.

■	■					■				
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

2.8.3 Inne zdarzenia

Zawał serca

Częstość występowania zawału serca w grupie chorych, dla których terapia VKA jest nieodpowiednia, stosujących apiksaban lub kwas acetylosalicylowy, określono na podstawie danych z badania AVERROES. Dane dla pacjentów z drugiej populacji stosujących apiksaban lub warfarynę pochodziły z badania ARISTOTLE. Dane użyte w modelu zawiera Tab. 14.

Ryzyko (HR) wystąpienia zawału serca w zależności od stosowanego leku względem apiksabanu zamieszczono w Tab. 15.

Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych niespowodowana zawałem serca, udarem niedokrwiennym lub udarem krwotocznym

Częstość występowania zdarzenia określono na podstawie danych z badania AVERROES (Tab. 14).

Dane dotyczące ryzyka wystąpienia hospitalizacji (HR) w zależności od stosowanego leku względem apiksabanu zamieszczono w Tab. 15

Inne przyczyny zakończenia terapii

Zatorowość systemowa

Częstość występowania zatorowości systemowej oszacowano na podstawie danych z badań apiksabanu (Tab. 14). Na podstawie tych danych wyznaczono wartości HR dla porównywanych leków (Tab. 15). Ryzyko zgonu po wystąpieniu zatorowości systemowej określono na podstawie danych z badania ARISTOTLE (Tab. 16).

Tab. 14
Częstość występowania innych zdarzeń (na 100 pacjentolat).

[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					

Tab. 15
Ryzyko (HR) wystąpienia zdarzenia względem apiksabanu.

[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	[REDACTED]				[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								

Tab. 16
Ryzyko zgonu z powodu zawału serca i zatorowości systemowej.

	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		

2.8.4 Śmiertelność

W modelu zgon mógł nastąpić w wyniku:

- udaru niedokrwinnego,
- udaru krwotocznego,
- innego krwawienia wewnątrzczaszkowego poza udarem krwotocznym,
- innego dużego krwawienia poza krwawieniami wewnątrzczaszkowymi,
- zawału serca,
- zatorowości systemowej,
- innej przyczyny.

Poniżej przedstawiono metodykę oszacowania śmiertelności z innych przyczyn.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

*Apiksaban w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych
z migotaniem przedsionków - analiza ekonomiczna*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 17

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* parametry funkcji wyznaczone na podstawie danych dla populacji w wieku 18-75 lat

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 18

Ryzyko względne zgonu z innych przyczyn w horyzoncie czasowym odpowiadającym okresowi obserwacyjnemu badań apiksabanu względem wartości z populacji ogólnej.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

U pacjentów po przebytych udarze niedokrwiennym, krwotocznym, zawale serca i systemowej zatorowości obserwuje się zwiększenie śmiertelności. Tym samym śmiertelność w tych grupach chorych skorygowano na podstawie opublikowanych danych (Tab. 19).^{22,23,24,25}

Tab. 19
Ryzyko względne zgonu z innych przyczyn po wystąpieniu zdarzenia względem grupy bez zdarze-

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.8.5 Wyniki zdrowotne po zmianie leku

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 20
Ryzyko zdarzeń u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy jako II linię leczenia oraz u pacjentów, którzy zaprzestali leczenia.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 21
Rozkład ciężkości udaru niedokrwinnego w populacji pacjentów, którzy zaprzestali leczenia lub są leczenia kwasem acetylosalicylowym (II linia).

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.9 Użyteczności stanów zdrowia

Wykonano przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu. Zdecydowano, że źródłem użyteczności dla stanów zdrowia będzie publikacja

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 22
Wartości użyteczności dla stanów zdrowia występujących w modelu.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 23
Dekreментy związane z wystąpieniem pozostałych zdarzeń.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.10 Inne parametry

Jakość kontroli wskaźnika INR

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 24
Jakość kontroli wskaźnika INR.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

* cTTR – odsetek czasu z prawidłową kontrolą wskaźnika INR

2.11 Koszty

2.11.1 Leki

Apiksaban

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

*Apiksaban w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych
z migotaniem przedsionków - analiza ekonomiczna*

Tab. 25
Cena preparatu Eliquis® zadeklarowana przez podmiot odpowiedzialny.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* [REDACTED]

Komparatory

Koszt innych leków stosowanych w profilaktyce udarów u chorych z migotaniem przedsionków zamieszczono w Tab. 26.

Tab. 26

Koszt stosowania leków w profilaktyce udarów u chorych z migotaniem przedsionków.

*Apiksaban w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych
z migotaniem przedsionków - analiza ekonomiczna*

Tab. 27
Koszt stosowania leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K.³¹

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy	Liczba DDD w opakowaniu	Liczba sprzedanych DDD†	Udział w sprzedaży DDD†	Koszt mg NFZ	Koszt mg połączona
Acenocumarol WZF, tabl. , 4 mg	60 tabl.	5909990055715	11,97	11,97	ryczałt	5,12	48	52422179	0,662184	0,028542	0,049875
Warfin, tabl. , 3 mg	100 tabl. (słoik)	5909990622368	17,57	9,98	ryczałt	11,86	40	7065217	0,089246	0,019033	0,058567
Warfin, tabl. , 5 mg	100 tabl. (słoik)	5909990622382	27,78	16,63	ryczałt	18,26	66,666667	19678198	0,24857	0,01904	0,05556
Średni koszt mg										0,044723	0,052466
Koszt DDD (średnia DDD ważona udziałem w sprzedaży = 5,844540332 mg)*średni koszt mg										0,14805	0,304289

* DDD dla warfaryny 7,5 mg; DDD dla acenokumarolu 5 mg (strona WHO); † za okres od października 2011 do września 2012

2.11.2 Koszt leczenia

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

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:

- 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.

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, na podstawie odnalezionych analiz ekonomicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

Walidacja zewnętrzna

Autorzy modelu przeprowadzili walidację zewnętrzną modelu porównując wyniki badań klinicznych apiksabanu z wynikami z modelu dla populacji i w horyzoncie czasowym badań klinicznych.³³

[REDACTED]

Tab. 29

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 30

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.14 Analiza wrażliwości

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

Model umożliwił zidentyfikowanie parametrów wpływających na wynik analizy w największym stopniu. Na tej podstawie wytypowano następujące parametry do analizy wrażliwości:

[Redacted text block]

Wartości parametrów dla analizy wrażliwości.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* [Redacted text block]

Tab. 32

B - AVERROES, C - ARISTOTLE;

*Apiksaban w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych
z migotaniem przedsionków - analiza ekonomiczna*

I	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.1.1 Perspektywa NFZ

Wyniki analizy z perspektywy NFZ zamieszczono w Tab. 35.

[Redacted content]

Tab. 34
Analiza progowa: cena zbytu netto opakowania preparatu Eliquis® dla progu wynoszącego 105 801 zł.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.1.2 Perspektywa połączona



Tab. 35
Koszty profilaktyki udarów i leczenia pacjenta z migotaniem przedsionków, perspektywa NFZ, scenariusz podstawowy.

	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]		

* [REDACTED]

*Apiksaban w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych
z migotaniem przedsionków - analiza ekonomiczna*

Tab. 36

Koszty, efekty zdrowotne i efektywność kosztowa profilaktyki udarów i leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków, perspektywa połączona, scenariusz podstawowy.

	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* [Redacted]

3.1.3 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w Tab. 37.

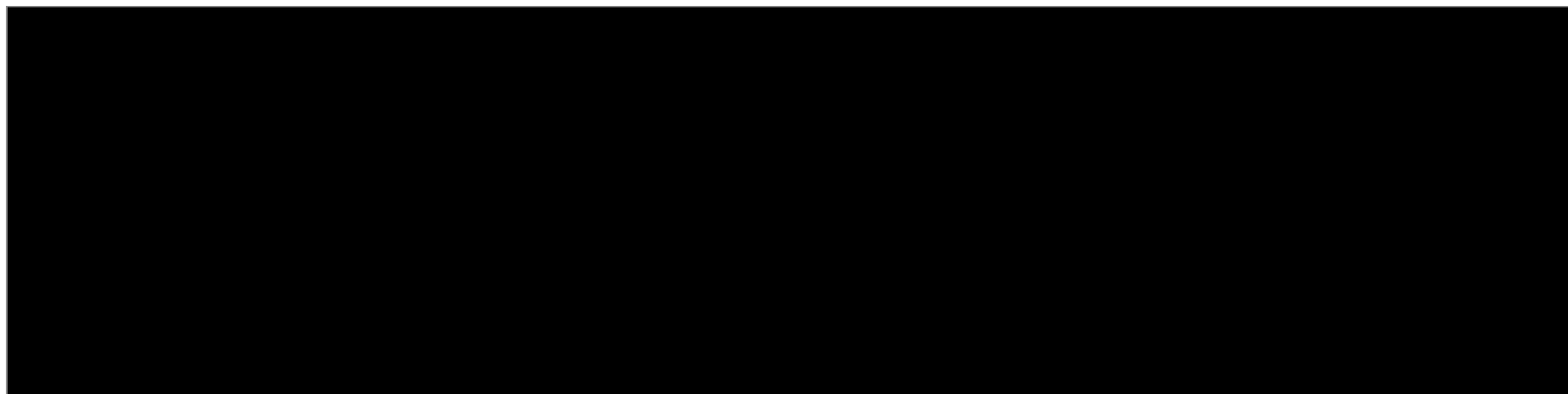
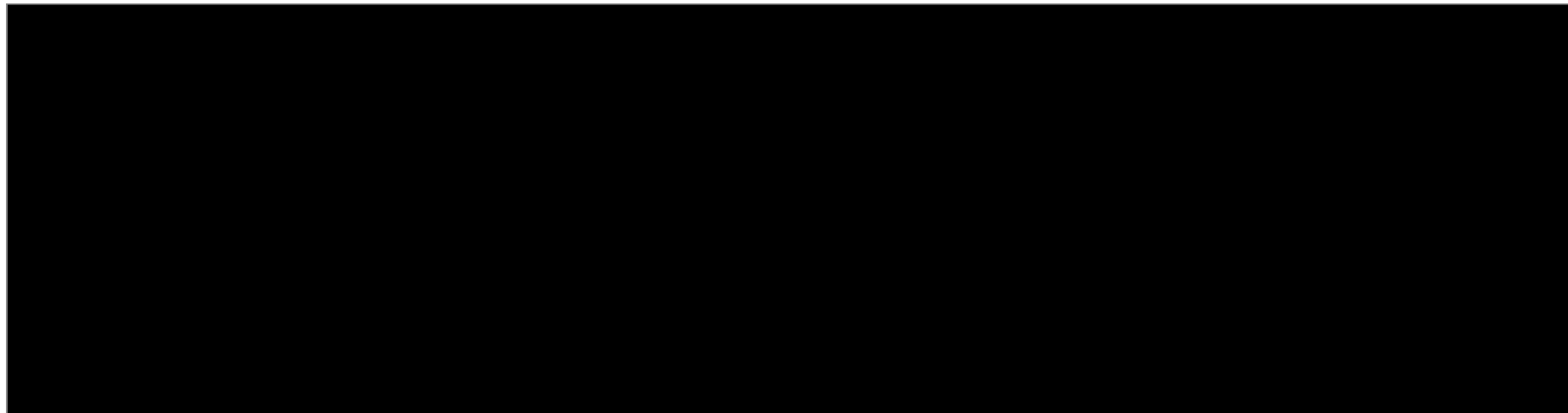


The table content is completely redacted with black bars. The structure of the table is not discernible from the image.

*Apiksaban w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych
z migotaniem przedsionków - analiza ekonomiczna*

*Apiksaban w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych
z migotaniem przedsionków - analiza ekonomiczna*

Ryc. 3
Zmienność wartości ICUR dla parametrów z analizy wrażliwości.



3.1.4 Wyniki innych analiz

Opis metodyki przeglądu zamieszczono w aneksie 6.1.

W wyniku systematycznego przeglądu odnaleziono 3 analizy ekonomiczne spełniające kryteria włączenia: Lee 2012,³⁶ Lee 2012a³⁷ i Kamel 2012.³⁸

Zestawienie opisu metodyki oraz wyników analiz zamieszczono w formie tabelarycznej (Tab. 38).

Tab. 38
Opis metodyki i wyników odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Metodyka	Wyniki
Kamel 2012	Porównanie: apiksaban vs warfaryna Populacja: pacjenci po udarze lub przemijającym ataku niedokrwiennym z migotaniem przedsionków Model: Markova, kohortowy Perspektywa: społeczna Horyzont: 20 lat (średnia wieku kohorty to 70 lat) Kraj analizy: USA Uwzględnione stany zdrowia: brak zdarzenia, udar niedokrwienny (zakończony zgonem, łagodny, umiarkowany lub ciężki), przemijający atak niedokrwienny, udar krwotoczny (zakończony zgonem, łagodny, umiarkowany lub ciężki), kolejny udar niedokrwienny lub udar niedokrwienny i udar krwotoczny, krwotok wewnątrzczaszkowy, zawał serca, zgon Stopa dyskontowa: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Stosowanie apiksabanu pozwala uzyskać o 0,28 QALY więcej przy dodatkowym nakładzie kosztów wynoszącym 3 200 dolarów. Tym samym ICUR wynosi 11 400 dolarów. Analiza probabilistyczna wykazała, że 62% symulacji wskazywało na efektywność kosztową stosowania apiksabanu dla progu wynoszącego 50 000 dolarów/QALY, natomiast 81% dla progu wynoszącego 100 000 dolarów/QALY.
Lee 2012	Porównanie: apiksaban vs warfaryna Populacja: chorzy z migotaniem przedsionków i jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego Model: Markova, kohortowy Perspektywa: płatnika Horyzont: dożywotni (średnia wieku kohorty to 65 lat) Kraj analizy: USA Uwzględnione stany zdrowia: brak zdarzenia, udar niedokrwienny (zakończony zgonem, łagodny, umiarkowany lub ciężki), przemijający atak niedokrwienny, udar krwotoczny (zakończony zgonem, łagodny, umiarkowany lub ciężki), krwotok wewnątrzczaszkowy, inne krwawienie, zawał serca, zgon Stopa dyskontowa: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Profilaktyka za pomocą apiksabanu pozwala uzyskać 0,47 QALY w porównaniu z warfaryną. Wyniki analizy wskazały, że apiksaban jest terapią dominującą. Analiza wrażliwości wskazuje, że wnioski są zależne w największym stopniu od zmiany ceny apiksabanu oraz wartości danych dotyczących udaru krwotocznego. Spośród 10 000 przeprowadzonych symulacji w 57% przypadków wykazano, że apiksaban jest terapią dominującą, natomiast w 97% przypadków terapią efektywną kosztowo (dla progu 50 000 dolarów za QALY).

Kod publikacji	Metodyka	Wyniki
Lee 2012a	<p>Porównanie apiksaban vs kwas acetylosalicylowy</p> <p>Horyzont: okres trwania badania randomizowanego apiksabanu oraz horyzont 10-letni</p> <p>Analiza została wykonana przez tę samą grupę autorów co publikacja Lee 2012.</p> <p>Różnica pomiędzy analizami wynikała z populacji docelowej modelu. W publikacji Lee 2012a oceniono efektywność kosztową apiksabanu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w grupie pacjentów dla których VKA jest nieodpowiedni. Wyniki analizowano w dwóch horyzontach czasowych.</p>	<p>Analiza w okresie trwania badania randomizowanego wykazała, że stosowanie apiksabanu jest bardziej kosztowne i nie bardziej skuteczne niż terapia kwasem acetylosalicylowym. Jednak wydłużenie okresu analizy wskazuje na efektywność kosztową apiksabanu. Za wydłużeniem horyzontu analizy przemawia fakt długotrwałych skutków udarów oraz przewlekłego stosowania terapii.</p>

4 OGRANICZENIA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5 DYSKUSJA

5.1 Dostępne dane. Metody

[Redacted text block]

5.2 Wyniki

[Redacted text block]

u pacjentów z AF, do których należą dabigatran, rywaroksaban oraz będący [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

6 ANEKS

6.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 17.12.2012,
- EMBASE: 1980 – 17.12.2012,
- Cochrane Library: do 17.12.2012.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 39, Tab. 40, Tab. 41). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

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

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

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 39

[Redacted Table Content]

Tab. 40

The table is titled "Tab. 40" and is mostly obscured by black redaction. It appears to be a multi-column table with at least three columns visible. The content is almost entirely blacked out, with only a few white rectangular areas remaining in the grid. The table is bounded by a thick black header bar at the top and a thin border. There are small white squares in the bottom-left corner of the table area, possibly indicating the start of rows or columns.

Tab. 41

[Redacted Table]

Ryc. 4
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących apiksabanu (diagram QUOROM).



Tab. 42

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

Kod publikacji	Przypis piśmienniczy
Lee 2012	Lee S, Mullin R, Blazawski J, Coleman CI, Lee S, Mullin R et al. Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. PLoS ONE 2012;7(10):e47473.
Kamel 2012	Kamel H, Easton JD, Johnston SC, Kim AS, Kamel H, Easton JD et al. Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. Neurology 2012;79(14):1428-1434.
Lee 2012a	Lee S, Anglade MW, Meng J, Hagstrom K, Kluger J, Coleman CI et al. Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;Cardiovascular Quality & Outcomes. 5(4):472-479.

Tab. 43

Publikacje odrzucone na etapie przeglądu pełnych tekstów.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Hankey GJ. Replacing aspirin and warfarin for secondary stroke prevention: Is it worth the costs? Curr Opin Neurol 2010;23(1):65-72.	Brak cech analizy ekonomicznej.
Harenberg J, Marx S, Krejczy M, Wehling M. New anticoagulants - Promising and failed developments. Br J Pharmacol 2012;165(2):363-372.	Brak cech analizy ekonomicznej.
Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: A modelling analysis based on a nationwide cohort study. Thromb Haemost 2012;107(3):584-589.	Brak oszacowania kosztów. Oszacowanie dotyczy tylko efektów zdrowotnych.
Chakrabarti AK, Patel SJ, Kohli P, Udell JA, Singh P, Gopalakrishnan L et al. Cost-effective medicines for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation. J Atrial Fibrillation 2012;2(11).	Brak porównania z apiksabaniem.
Kerbel R, Feinbloom D. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Clin Pract 2012;9(6):629-637.	Brak porównania z apiksabaniem.
-IQWiG.[A11-30] Apixaban - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier) www.iqwig.de	Analiza dotyczy wskazania profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po operacjach ortopedycznych.
Deitelzweig S, Amin A, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J et al. Medical cost reductions associated with the usage of novel oral anticoagulants vs warfarin among atrial fibrillation patients, based on the RE-LY, ROCKET-AF, and ARISTOTLE trials. J Med Econ 2012;15(4):776-785.	Porównanie tylko kosztów leczenia.
Khaykin Y, Shamiss Y. Cost of atrial fibrillation: Invasive vs non-invasive management in 2012. Curr Cardiol Rev 2012;8(4):368-373.	Brak cech analizy ekonomicznej. Opis innych analiz ekonomicznych.
Solomon MD, Ullal AJ, Hoang DD, Freeman JV, Heidenreich P, Turakhia MP. Cost-effectiveness of pharmacologic and invasive therapies for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2012;13(2):86-96.	Brak cech analizy ekonomicznej. Opis innych analiz ekonomicznych.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Lip GHY, Kongnakorn T, Phatak H, Kuznik A, Rublee D, Lanitis T et al. Cost-effectiveness of apixaban against other novel oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in atrial fibrillation patients. <i>Eur Heart J</i> 2012;33:54.	Abstrakt konferencyjny.
Amin AN, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J et al. Total medical costs avoided with apixaban versus aspirin treatment among atrial fibrillation patients unable or unwilling to take warfarin, based on the averroes trial results: ACC oral contributions. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2012;59(13):E1796.	Abstrakt konferencyjny.
Deitelzweig S, Amin A, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J et al. Comparison of total medical cost avoidance with the usage of new oral anticoagulants instead of warfarin among atrial fibrillation patients, based on the aristotle, RE-LY and ROCKET-AF trials. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2012;59(13):E599.	Abstrakt konferencyjny.
Limone B, Baker WL, Roberts M, Coleman CI. Systematic review of cost-effectiveness models for pharmacologic stroke prevention in atrial fibrillation. <i>Value Health</i> 2012;15(7):A370-A371.	Abstrakt konferencyjny.
Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H, Rublee D, Kuznik A, Lanitis T et al. Cost-effectiveness of apixaban against current standard of care (SoC) for stroke prevention in atrial fibrillation patients. <i>Eur Heart J</i> 2012;33:969.	Abstrakt konferencyjny.
Atrial fibrillation: Apixaban cost-effective in the long term? <i>Nat Rev Cardiol</i> 2012.	Abstrakt konferencyjny.
Lee S, Anglade M, Hagstrom K, Meng J, Kluger J, Coleman C. Cost-effectiveness of apixaban compared to aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2012;59(13):E596.	Abstrakt konferencyjny.

6.2 Przegląd systematyczny badań użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu:

- MEDLINE (PubMed): 1966 – 03.01.2013,
- EMBASE: 1980 – 03.01.2013,
- Cochrane Library: do 03.01.2013.

Przeszukiwano również referencje z odnalezionych dokumentów.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 44, Tab. 45, Tab. 46). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

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

Poszukiwano użyteczności stanów zdrowia dla populacji docelowej analizy, tj. pacjentów z migotaniem przedsionków.

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

<i>Stan zdrowia:</i>	odpowiadający występującemu w modelu
<i>Populacja:</i>	dorośli chorzy z migotaniem przedsionków (populacja ogólna),
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej,
<i>Ograniczenia językowe:</i>	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Założono, że w przypadku odnalezienia wielu publikacji spełniających powyższe kryteria, artykuły zostaną poddane dalszej selekcji.

Założono, że do modelu zostaną wstawione wartości użyteczności o największej wiarygodności. Brano pod uwagę: zgodność definicji stanu zdrowia, metodykę wyznaczenia wartości. Starano się odnaleźć publikację prezentującą wartości użyteczności dla naj

największej liczby stanów zdrowia występujących w modelu, co miało zapewnić kompatybilność wartości stanów zdrowia (ta sama metodyka wyznaczenia).

Tab. 44



The table contains approximately 18 rows of data, but the majority of the cells are obscured by black redaction bars. Only the headers and a few data points in the first and last columns are visible.

Tab. 45

The table is a grid with approximately 15 columns and 25 rows. The majority of the content is obscured by black redaction bars. Only the leftmost and rightmost columns are clearly visible, showing the grid structure. The table appears to be a data table with multiple rows of information, but the specific data points are not legible due to the redactions.

Tab. 46

[Redacted Table Content]

Ryc. 5
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram QUOROM).



Tab. 47

Publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia włączone do analizy.

Kod publikacji	Przypis piśmienniczy
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 48

Odrzucone publikacje w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności z powodem odrzucenia.

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Apiksaban w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych
z migotaniem przedsionków - analiza ekonomiczna

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted] Inte	[Redacted]
[Redacted] rv Card Electrophysiol	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

*Apiksaban w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych
z migotaniem przedsionków - analiza ekonomiczna*

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

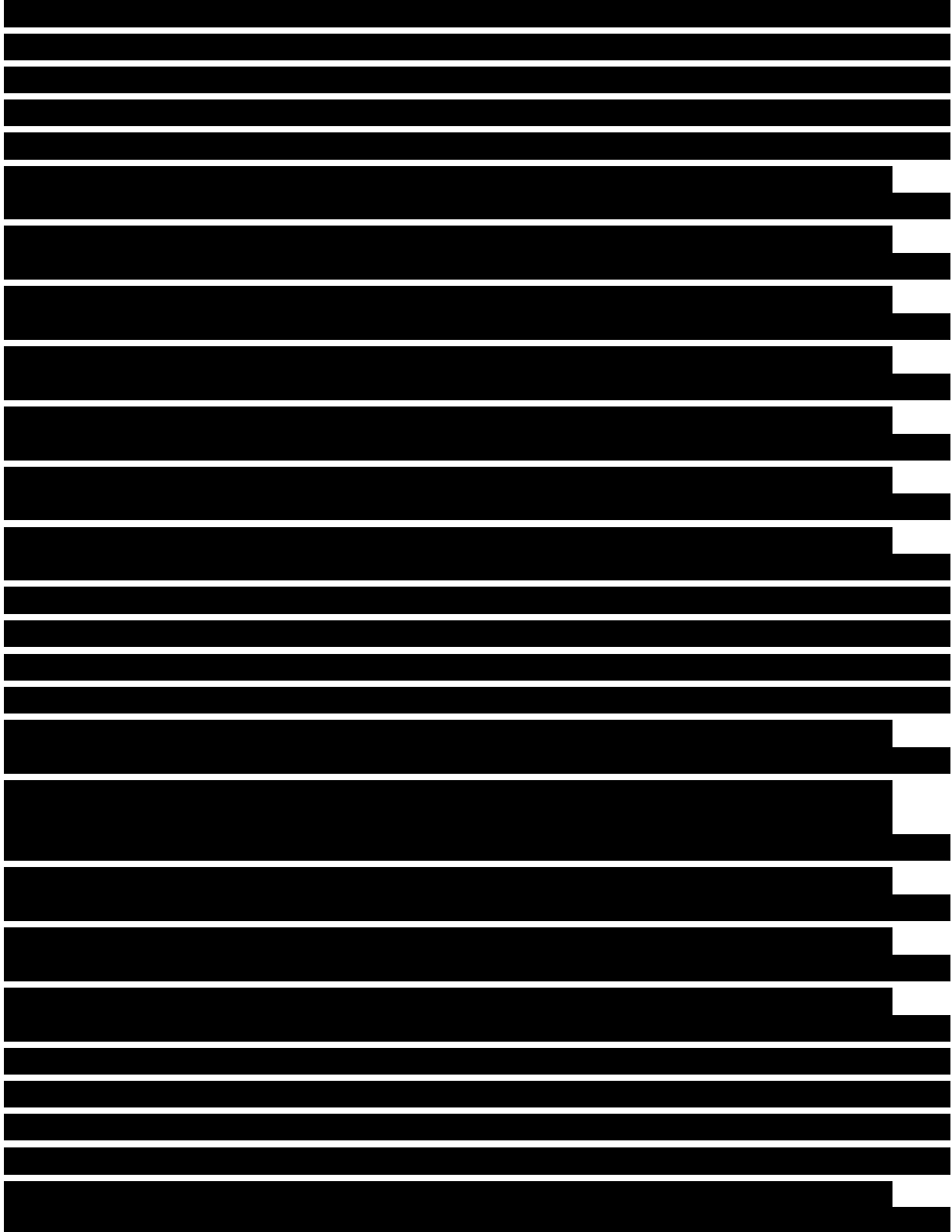
Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

*Apiksaban w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych
z migotaniem przedsionków - analiza ekonomiczna*

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

SPIS TABEL



[REDACTED]

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Struktura modelu.....	11
Ryc. 2 Poddziewa decyzyjne po wystąpieniu udaru.....	13
Ryc. 3 Zmienność wartości ICUR dla parametrów z analizy wrażliwości.....	52
Ryc. 4 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dotyczących apiksabanu (diagram QUOROM).....	62
Ryc. 5 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram QUOROM).....	69

PIŚMIENNICTWO

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.

[REDACTED]