

**Dabigatran (Pradaxa®)  
w prewencji udarów i zatorowości  
systemowej u dorosłych pacjentów  
z niezastawkowym migotaniem  
przedsionków, u których ryzyko udaru  
mózgu wynosi 3 lub więcej punktów  
w skali CHADS<sub>2</sub>**

**Analiza ekonomiczna**



Warszawa

luty 2014



**Autorzy raportu:**

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

**Wkład pracy:**

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

**Adres do korespondencji:**

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

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
ul. Wołoska 5  
02-675 Warszawa  
tel. +48 (22) 699 06 99

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
ul. Wołoska 5  
02-675 Warszawa

[REDACTED]  
[REDACTED]

---

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania preparatu dabigatranu (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków w porównaniu ze stosowaniem warfaryny/acenokumarolu, rywaroksabanu lub apiksabanu.

Proponowane we wniosku wskazanie refundacyjne dla preparatu Pradaxa zawęży docelową populację do podgrupy chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS<sub>2</sub>. Ograniczenie to, zgodne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem leku konkurencyjnego dla dabigatranu, ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym przy jednoczesnym zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

### Metodyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

## **Słowa kluczowe**

dabigatran, migotanie przedsionków, profilaktyka zakrzepowo-zatorowa, analiza ekonomiczna



## Skróty i akronimy

ACE	acenokumarol
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i> )
AMI	ostry zawał mięśnia sercowego (ang. <i>acute myocardial infarction</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
API	apiksaban
ASA	aspiryna/kwas acetylosalicylowy
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i> )
CHADS <sub>2</sub>	klasyfikacja oceny ryzyka zatorów mózgowych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i> )
d	na dzień (ang. <i>daily</i> )
DAB	eteksylan dabigatranu
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily doses</i> )
ECH	krwawienie zewnątrzczaszkowe (ang. <i>extracranial haemorrhage</i> )
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
GI	żołądkowo-jelitowe (ang. <i>gastrointestinal</i> )
HS	udar krwotoczny (ang. <i>haemorrhagic stroke</i> )
ICH	krwawienie wewnątrzczaszkowe (ang. <i>intracranial haemorrhage</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i> )
IS	udar niedokrwienny (ang. <i>ischaemic stroke</i> )
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
MB	małe krwawienia (ang. <i>minor bleeds</i> )
mRS	zmodyfikowana skala Rankin (ang. <i>modified Rankin scale</i> )
MP	Medycyna Praktyczna

---

MTC	metaanaliza sieciowa (ang. <i>mixed-treatment comparison</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
p	poziom istotności statystycznej
PDD	dobowa dawka przepisana (ang. <i>prescribed daily dose</i> )
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RE-LY	<i>the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy</i>
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
■	■
RYW	rywaroksaban
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
SE	zator obwodowy (ang. <i>systemic embolism</i> )
TIA	napad przemijającego niedokrwienia mózgu (ang. <i>Transient Ischemic Attack</i> )
VKA	antagonista witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonist</i> )
WAR	Warfaryna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>8</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>9</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Wprowadzenie</b> .....	<b>14</b>
1.1 Tło kliniczne.....	15
1.2 Cel pracy .....	17
1.3 Populacja .....	18
1.4 Interwencja .....	20
1.5 Komparator .....	21
<b>2 Metody</b> .....	<b>25</b>
2.1 Strategia analityczna.....	25
2.2 Perspektywa .....	26
2.3 Horyzont czasowy.....	27
2.4 Technika analityczna .....	27
2.5 Parametry analizy .....	27
2.6 Model .....	28
2.6.1 Ogólny opis modelu.....	28
2.6.2 Uzasadnienie struktury modelu.....	30
2.6.3 Źródła informacji użyte w opracowaniu struktury modelu.....	31
2.6.4 Schemat modelu .....	33
2.6.4.1 Zdarzenia kliniczne .....	34
2.6.4.2 Konsekwencje zdarzeń klinicznych.....	36
2.6.4.3 Zasady kontynuacji leczenia.....	38
2.6.4.4 Stosowanie dabigatranu.....	38
2.6.4.5 Stosowanie warfaryny/acenokumarolu.....	38
2.6.5 Założenia kliniczne.....	39
2.6.5.1 Dodatkowe założenia .....	42
2.6.6 Założenia metodyczne.....	42

---

2.6.7	Analiza statystyczna.....	43
2.7	Walidacja.....	44
2.7.1	Przegląd analiz ekonomicznych.....	45
2.8	Parametry kliniczne.....	55
2.8.1	Wyjściowe ryzyko wystąpienia zdarzenia.....	55
2.8.2	Ryzyko względne wystąpienia zdarzenia.....	59
2.8.3	Niepełnosprawność i zgony.....	64
2.8.4	Przerwanie i zmiana terapii.....	66
2.8.5	Jakość życia związana ze zdrowiem.....	68
2.8.6	Efekty zdrowotne wykluczone z analizy.....	71



---

## 1 Wprowadzenie

Migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF) jest jedną z głównych przyczyn udaru.<sup>1</sup> Udar wśród pacjentów cierpiących na migotanie przedsionków jest związany z większą śmiertelnością i większymi kosztami pobytu w szpitalu niż w przypadku udaru u pacjentów bez migotania przedsionków.<sup>2,3,4</sup> Dodatkowo, migotanie przedsionków wiąże się z większym ryzykiem zatorowości systemowej (ang. *systemic embolism*, SE), w tym z niedokrwieniem kończyn i narządów (np. zator tętnicy nerkowej).<sup>5</sup> Głównym celem leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków jest zatem zapobieganie udarowi i zatorom obwodowym.

Celem niniejszej analizy ekonomicznej jest ekonomiczne uzasadnienie stosowania eteksyланu dabigatranu (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim; DAB) – doustnego inhibitora trombiny, który ma przewidywalną i stabilną farmakokinetykę i szeroki zakres terapeutyczny – w prewencji udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

**Proponowane we wniosku wskazanie refundacyjne dla preparatu Pradaxa zawęża docelową populację do podgrupy chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS<sub>2</sub>.**

Ograniczenie to, zgodne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) pozycjonowaniem leku konkurencyjnego dla dabigatranu,<sup>6</sup> ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym przy jednoczesnym zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Analizę oparto na dowodach klinicznych świadczących o korzyściach ze stosowania dabigatranu w odniesieniu do istniejących terapii pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, a także łatwości stosowania tego leku (szeroki zakres terapeutyczny). W wieloośrodkowym międzynarodowym badaniu *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* (RE-LY), skuteczność i bezpieczeństwo dwóch zaślepionych dawek dabigatranu (150 mg dwa razy dziennie i 110 mg dwa razy dziennie) porównano z otwartym podaniem terapeutycznej dawki warfaryny (WAR) w prewencji udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków (N = 18 113).<sup>7,8</sup> Wyniki wskazują, że częstość występowania udaru mózgu lub zatoru obwodowego (pierwszorzędowy punkt końcowy badania RE-LY) była istotnie statystycznie mniejsza w przypadku dabigatranu w dawce 150 mg podawanego 2 razy dziennie (150 mg/2xd) niż w przypadku dostosowywanej dawki warfaryny (RR=0,66 [95%CI: 0,53; 0,81], p<0,0001 dla hipotezy zakładającej wyższość dabigatranu nad warfaryną – *superiority*). Również mniejsza w grupie leczonych dabigatranem 150 mg/2xd niż w grupie leczonych warfaryną była częstość raportowania dużych krwawień (3,32% vs 3,57%, p=0,31), a szczególnie krwawień wewnątrzczaszkowych oraz udaru krwotocznego (HR=0,40 [95%CI:

0,27; 0,60],  $p < 0,0001$  dla krwawień wewnątrzczaszkowych i  $HR = 0,26$  [95%CI: 0,14; 0,49],  $p < 0,0001$  dla udaru krwotocznego). Dla dabigatranu w dawce 110 mg/2xd pozytywnie zweryfikowano hipotezę *noninferiority* w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, a dodatkowo wykazano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania dużych krwawień ( $RR = 0,80$ , [95%CI: 0,69; 0,93],  $p = 0,003$ ).<sup>8,9</sup> Ponadto monitorowanie działania przeciwzakrzepowego i dostosowanie dawki leku (ze względu na międzynarodowy współczynnik znormalizowany – ang. *international normalized ratio*, INR) nie są wymagane w przypadku dabigatranu, co upraszcza leczenie zarówno dla pacjentów, jak i klinicystów.<sup>10</sup>

## 1.1 Tło kliniczne

Migotanie przedsionków jest najczęściej spotykaną arytmia w praktyce klinicznej i wiąże się ze znaczną zachorowalnością i śmiertelnością. Odpowiada za około [ ] wszystkich hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca.<sup>11</sup> Rozpowszechnienie AF wynosi od [ ] całej populacji i zwiększa się z wiekiem – dotyczy około [ ] osób w wieku [ ] lat i prawie [ ] W przeprowadzonym dużym badaniu (6 808 uczestników w wieku powyżej 55. r.ż.) dotyczącym częstości występowania migotania przedsionków w populacji europejskiej, częstość AF oszacowano na [ ] w grupie wiekowej 55-59 do [ ] powyżej 85. r. ż.).<sup>13</sup> Według danych z innego dużego przekrojowego badania w grupie ponad 17 tys. chorych chorobowość może wynosić około [ ] w grupie wiekowej powyżej 60 r.ż.<sup>14</sup> W badaniu *Cardiovascular Health Study* (USA) w grupie powyżej 65 r.ż. chorobowość wśród mężczyzn wyniosła [ ] wśród kobiet – [ ] Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), populacja Polski w 2012 r. wyniosła ok. [ ]

[ ] Liczbę osób z migotaniem przedsionków w Polsce w 2012 roku, na podstawie danych epidemiologicznych z badania [ ] można oszacować ok. [ ]

[ ] – podobnie jak przy uwzględnieniu danych z badania [ ] Przy założeniu chorobowości z badania [ ] i populacji Polski w wieku powyżej 55. r.ż. na poziomie ok. [ ] osób, liczbę chorych z migotaniem przedsionków można przyjąć na poziomie [ ]. Zdaniem klinicystów, w Polsce migotanie przedsionków dotyka ok. [ ], prowadząc do pogorszenia jakości ich życia, zwiększenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji. [ ]

[ ] Wartość ta odpowiada rozpowszechnieniu AF u ok. [ ] całkowitej populacji Polski, co jest zgodne [ ]

---

Populację docelową można określić na podstawie rejestru GARFIELD (*Global Anticoagulant Registry in the Field*). Rejestr GARFIELD jest projektem prowadzonym w Instytucie Badań nad Zakrzepicą (*Thrombosis Research Institute, TRI*) w Londynie.<sup>19</sup> Na chwilę obecną obejmuje dane 24 401 pacjentów.<sup>20</sup> Docelowa wielkość rejestru przewidziana jest na ok. 55 000 pacjentów reprezentujących 1 000 miast z 50 państw świata. Celem powstania Rejestru jest możliwie pełne poznanie i zrozumienie migotania przedsionków. W rejestrze GARFIELD zbierane i analizowane są dane dotyczące: udarów krwotocznych mózgu, udarów niedokrwiennych mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych (ang. *Transient Ischemic Attack, TIA*), zakrzepicy w innych lokalizacjach ciała, krwawień, stosowania się do zaleceń lekarskich w trakcie terapii przeciwzakrzepowej, śmiertelności oraz kardiologicznych poważnych działań niepożądanych.

AF jest związane z wzrostem ryzyka udaru mózgu lub zatoru obwodowego przy bezwzględnym ryzyku wahającym się od rocznie.<sup>22</sup> W związku z tym, AF stanowi istotne obciążenie dla polskiego systemu opieki zdrowotnej.

Do niedawna jedyną dostępną doustną terapią przeciwzakrzepową stosowaną w prewencji udarów u chorych z migotaniem przedsionków były leki z grupy antagonistów witaminy K (ang. *vitamin K antagonist, VKA*), których dawka uzależniona jest od wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego. Zapobieganie udarom mózgu poprzez terapię VKA jest skuteczne, jeśli indywidualny odsetek czasu terapii, w którym wskaźnik INR znajduje się w zakresie terapeutycznym (2,0-3,0, docelowo 2,5) wynosi co najmniej Obecnie, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wyodrębnia się dwie dodatkowe grupy nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych:<sup>23</sup>

- doustne bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran)
- oraz doustne bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (rywaroksaban, RYW i apiksaban, API).

Wszystkie trzy wymienione powyżej grupy farmakologiczne leków rekomendowane są w przypadku ryzyka udaru i analizowane są w ramach niniejszej analizy jako leczenie I linii.

U chorych bez czynników ryzyka udaru zaleca się brak leczenia przeciwzakrzepowego.



U pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (antagonistami witaminy K lub nowymi lekami przeciwzakrzepowymi), należy rozważyć leczenie przeciwplatekcyjne za pomocą skojarzonej terapii kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce 75–100 mg/dobę i kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę (przy małym ryzyku powikłań krwotocznych) lub monoterapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–325 mg/dobę.<sup>23</sup> Z tego względu monoterapia ASA lub leczenie skojarzone ASA + kłopidogrelem może być uznane jako terapia II linii i nie stanowi bezpośredniego komparatora dla dabigatranu. Ryzyko dużych krwawień dla terapii przeciwplatekcyjnej jest porównywalne z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.<sup>23</sup>

Ze względu na przytoczone powyżej wytyczne oraz praktykę kliniczną w Polsce w ramach terapii II linii analizowano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1.2 Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest zbadanie, czy dabigatran będzie kosztowo-efektywny w prewencji udaru u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS<sub>2</sub> w porównaniu ze stosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)<sup>25</sup> u chorych poniżej 80. r.ż. analizowano skuteczność dawki 150 mg/2xd, a gdy chorzy osiągną wiek ≥80 lat dawka leku jest zredukowana do 110 mg/2xd (tzw. dawkowanie sekwencyjne), co wiąże się ze zmianą efektów zdrowotnych.† [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kontekst analizy zdefiniowany w schemacie PICO przedstawiono w poniższej tabeli.

---

[REDACTED]

---

**Tab. 1. Kontekst analizy w schemacie PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS <sub>2</sub> .
Interwencja (I)	dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) – dawkowanie sekwencyjne: <ul style="list-style-type: none"><li>• dawka 150 mg u chorych &lt;80 r.ż.,</li><li>• dawka 110 mg u chorych ≥80 r.ż.</li></ul>
Komparator (C)	[redacted]
Wyniki (O)	[redacted]
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"><li>• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;</li><li>• połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego.</li></ul>
Horyzont czasowy	[redacted]
Parametry	[redacted]

### 1.3 Populacja

Populacja pierwotna pacjentów uwzględniona w ocenie ekonomicznej odpowiada charakterystyce pacjentów [redacted]

[REDACTED]

Tab. 2. Rozkład oceny ryzyka wg CHADS<sub>2</sub> w populacji wejściowej do modelu ([REDACTED])

Ocena wg CHADS <sub>2</sub>	
0	[REDACTED]
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 1.4 Interwencja

Dabigatran należy do grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny (kod ATC: B01AE07).

Eteksylan dabigatranu jest doustnym prolekiem, który jest szybko przekształcany przez esterazy surowicy w dabigatran, silny bezpośredni inhibitor kompetycyjny trombiny. Biodostępność dabigatranu wynosi 6,5%, a okres półtrwania w surowicy wynosi od 12 do 17 godzin; 80% podanej dawki jest wydalane przez nerki. W badaniu RE-LY, pacjentom z miotaniem przedsionków, kwalifikującym się do leczenia przeciwzakrzepowego podawano 150 mg dabigatranu dwa razy dziennie lub 110 mg dwa razy dziennie w formie doustnej.<sup>25</sup>

Leczenie dabigatranem nie wymaga monitorowania międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), co stanowi istotną przewagę nad warfaryną, głównym kompara-

torem, który wymaga częstych badań krwi na INR i dostosowania dawki, aby zapewnić INR w zakresie terapeutycznym.<sup>‡</sup>

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu, a działaniem przeciwzakrzepowym (na podstawie wyników badań klinicznych fazy II).

Dabigatran w dawce 150 mg (u chorych do 80 r.ż.) i w dawce 110 mg (u chorych powyżej 80 r.ż.) jest wskazany w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:

- przeżyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa,
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%,
- objawowa niewydolność serca, ≥ II kl. wg NYHA (ang. *New York Heart Association*),
- wiek ≥ 75 lat,
- wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.<sup>25</sup>

## 1.5 Komparator

Warfaryna jest doustnym antagonistą witaminy K, którego korzyści kliniczne są związane z utrzymaniem terapeutycznych wartości INR w zakresie od 2,0 do 3,0. Randomizowane badania kliniczne pokazały, że warfaryna w dostosowywanej dawce była skuteczna w przypadku zapobiegania udarowi niedokrwiennemu.<sup>28,29</sup> Warfaryna zalecana jest w profilaktyce udarów wśród pacjentów z migotaniem przedsionków we wszystkich wytycznych i rekomendacjach leczenia chorych z AF (patrz *Analiza problem decyzyjnego*<sup>30</sup>).

Warfaryna ma jednak wąski zakres terapeutyczny i zmienny profil farmakokinetyki oraz wykazuje dużą skłonność do interakcji pomiędzy lekami i między lekami a żywnością, co często prowadzi do złej kontroli przeciwzakrzepowej w praktyce klinicznej.<sup>31</sup> W warunkach rzeczywistych INR często nie mieści się w rekomendowanym wąskim zakresie terapeutycznym (INR powyżej tego zakresu jest związany ze zwiększonym ryzykiem ICH, a poniżej – ze zwiększonym ryzykiem IS).

---

<sup>‡</sup> Międzynarodowy współczynnik znormalizowany to standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego wyliczany ze stosunku czasu protrombinowego badanej surowicy do standaryzowanej surowicy kontrolnej. Aby zachować równowagę między zagrożeniem udarem, związanym z niskim INR a zwiększonym ryzykiem krwawienia, które wiąże się z wysokim INR u pacjentów z AF o podłożu innym niż wada zastawkowa serca, w celu zapobiegania udarom mózgu i incydentom zakrzepowo-zatorowym należy utrzymywać optymalną wartość INR w granicach 2,0–3,0.

---

W warunkach randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego częstotliwość monitorowania INR jest znacznie większa (lepiej kontrola INR). W związku z tym pacjenci pozostają dłużej w docelowym zakresie INR.<sup>32,33</sup> W praktyce klinicznej ze względu na ograniczenia warfaryny i konieczność systematycznego monitorowania leczenia, a także ze względu na zagrożenia związane z jej stosowaniem, została zaakceptowana przez lekarzy i chorych w różnym stopniu, co przekłada się na skuteczność terapii. W rezultacie, pacjenci z AF, którzy mogliby odnosić korzyści z leczenia warfaryną często pozostają nieleczeni lub są leczeni jedynie aspiryną.<sup>31,34</sup>

Wskazaniami do stosowania warfaryny są:<sup>35</sup>

- zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej i ich leczenie;
- wtórne zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego i zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) po zawale mięśnia sercowego;
- zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca.

W niniejszej analizie ekonomicznej porównano dabigatran z warfaryną w ramach scenariusza, w którym kontrola INR dla warfaryny oparta jest na badaniu RE-LY - wielośrodkowym, międzynarodowym badaniu z randomizacją z grupami równoległymi dla dwóch zaslepionych dawek eteksylanu dabigatranu w porównaniu do warfaryny podawanej metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Założenie w kontekście lepszego monitorowania INR i potencjalnie lepszych wyników zdrowotnych dla warfaryny jest założeniem konserwatywnym.

Warfaryna i acenokumarol jako leki o podobnym mechanizmie działania i sposobie dawkowania mogą być uznane za substancje o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie. Farmakokinetyczna różnica między warfaryną a acenokumarolem polega na dłuższym okresie półtrwania warfaryny – między 24 a 36 godzin w porównaniu do acenokumarolu, którego okres półtrwania wynosi zależnie od danych między 8 a 10 godzin. Wybór między lekami jest związany z uzyskiwaną stabilną antykoagulacją, tolerancją i indywidualnym podejściem do chorego. Ze względu na dłuższy okres półtrwania, warfaryna potencjalnie może powodować łatwiejsze uzyskanie stabilnej antykoagulacji. Niemniej jednak z klinicznego punktu widzenia warfaryna i acenokumarol mogą być uznane za bardzo podobne antykoagulanty.

Leki z grupy antagonistów witaminy K były do niedawna jedyną dostępną doustną terapią przeciwzakrzepową. Obecnie, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiolo-

gicznego wyodrębnia się dwie dodatkowe grupy nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych:<sup>23</sup>

- doustne bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran)
- oraz doustne bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (rywaroksaban i apiksaban).

Z tego względu komparatorami dla dabigatranu mogą być również leki z grupy doustnych bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa - rywaroksaban i apiksaban.

**Warfaryna** (2 preparaty Warfin®) i **acenokumarol** (1 preparat Acenokumarol WZF®) są refundowane (za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu dużym). Są to leki powszechnie stosowane w analizowanym wskazaniu [REDACTED]

Rywaroksaban jest refundowany w innym niż analizowane wskazaniu - rada AOTM uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto® (rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl. i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.), we wskazaniu: „profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie”, jako świadczenia gwarantowanego.<sup>18</sup>

Apiksaban (Eliquis®) uzyskał w sierpniu tego roku pozytywną rekomendację AOTM w odniesieniu do objęcia refundacją we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na  $\geq 3$  punktów w skali CHADS<sub>2</sub>.<sup>6</sup> Lek nie znalazł się jeszcze na obowiązującej liście leków refundowanych.<sup>36</sup>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

Założenia konsultowano z ekspertami klinicznymi i są one zgodne z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów – patrz *Analiza problemu decyzyjnego*.<sup>30</sup>

[Redacted content]



## 2 Metody

### 2.1 Strategia analityczna

Ze względu na przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego niż w dostępnych badaniach klinicznych, w analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano podejście oparte na modelowaniu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.2 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)<sup>50</sup> oraz Rozporządzeniem MZ<sup>51</sup> w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.”

Z tego względu analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

[REDACTED]

## 2.3 Horyzont czasowy

[Redacted text block]

Horyzont czasowy przyjęty w badaniu był taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

[Redacted text block]

## 2.4 Technika analityczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 2.5 Parametry analizy

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 2.6 Model

### 2.6.1 Ogólny opis modelu

[Redacted text block]





### 2.6.3 Źródła informacji użyte w opracowaniu struktury modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

#### 2.6.4 Schemat modelu

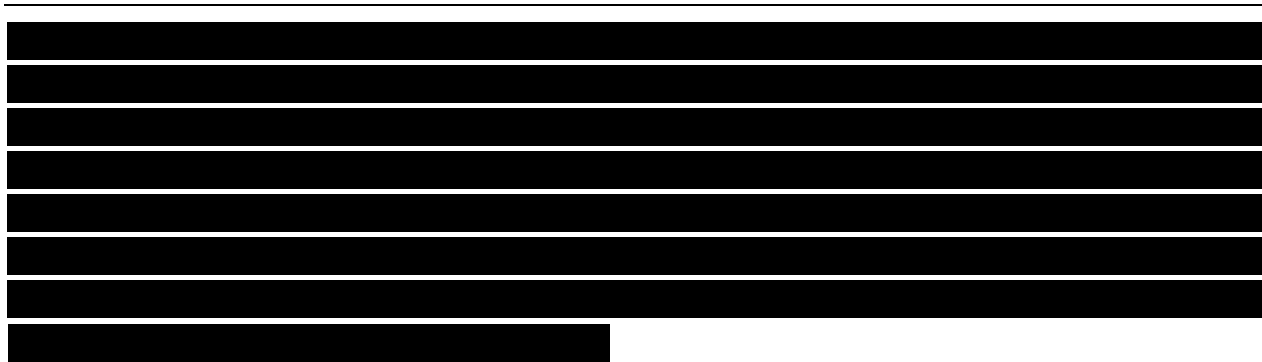
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]



Ryc. 2. Schemat modelu Markowa.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]



[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

**2.7 Walidacja**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 2.7.1 Przegląd analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych opublikowanych modeli oceniających opłacalność leczenia. Przeszukiwano następujące elektroniczne systemy baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *the Center for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 18 września 2013 r. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono 29 stycznia 2014 r.

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

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











The table is almost entirely obscured by black redaction bars. Only a few small fragments of text are visible, including some numbers and what appears to be a header row. The redaction covers the vast majority of the data points.



---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 2.8 Parametry kliniczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 2.8.1 Wyściowe ryzyko wystąpienia zdarzenia

[Redacted text block]





[Redacted text block]



## 2.8.2 Ryzyko względne wystąpienia zdarzenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS<sub>2</sub>

---

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

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

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

## 2.9 Zużycie zasobów i koszty

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 2.9.1 Acenokumarol i warfaryna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[Redacted text block]

## 2.9.2 Terapia II linii

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]



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

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

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

























Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 2.11 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (QALY).<sup>50</sup>

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTM (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

## 2.12 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Preparat Pradaxa® dostępny jest w Polsce na receptę przy poziomie odpłatności ryczałtowej we wskazaniu „Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alopłastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alopłastyce) – prewencja pierwotna” i jest finansowany w ramach grupy limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.<sup>36</sup>

Koszt 1 opakowania leku wynosi dla płatnika:

- Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg, 10 kaps. (blis.) – 14,75 PLN;
- Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg, 30 kaps. (blis.) – 50,64 PLN;
- Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 10 kaps. (blis.) – 23,12 PLN;

- 
- Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg , 30 kaps. (blist.) – 75,77 PLN.

Koszt 1 opakowania leku wynosi dla chorego (wysokość dopłaty świadczeniobiorcy):

- Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg, 10 kaps. (blist.) – 48,95 PLN;
- Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg, 30 kaps. (blist.) – 135,61 PLN;
- Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 10 kaps. (blist.) – 44,18 PLN;
- Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg , 30 kaps. (blist.) – 119,56 PLN.

**Wnioskowane jest finansowanie dabigatranu ze środków publicznych w nowym wskazaniu refundacyjnym dla nowych prezentacji leku:**

- **Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 60 kaps. (blist.);**
- **Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 60 kaps. (blist.).**

Zgodnie z ChPL dabigatran w dawce 110 mg i 150 mg jest wskazany w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa;
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%;
- objawowa niewydolność serca,  $\geq$  II kl. wg NYHA;
- wiek  $\geq$  75 lat;
- wiek  $\geq$  65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.<sup>25</sup>

**Wnioskowane jest organicznie nowego wskazania względem zarejestrowanego, do stosowania w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS<sub>2</sub>, [REDACTED]**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego

---

w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo

zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo

wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. (Dz.U. z 13 września 2013 r., poz. 1074) minimalne wynagrodzenie za pracę ustala się od 1 stycznia 2014 roku w wysokości 1 680 PLN.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 2.13 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.<sup>50,51</sup>

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez deterministyczne jedno- i wielokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]















### 3 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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





[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[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]





---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]











[Redacted text block]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





### 3.1.5 Analiza progowa

Analiza progowa (analiza graniczna, ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

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

[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]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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]

[Redacted header]			
[Redacted]	[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[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]

[Redacted text block]

[Redacted]	[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted header]				
[Redacted header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS<sub>2</sub>

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS<sub>2</sub>

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

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



## 5 Wyniki końcowe

**Wyniki dla dabigatranu stosowanego w prewencji udaru u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS<sub>2</sub> w porównaniu z warfaryną/acenokumarolem**

[Redacted content]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

---

## 6 Ograniczenia

Zawężenie docelowej populacji do podgrupy chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS<sub>2</sub>, zgodnie z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM) pozycjonowaniem leku konkurencyjnego dla dabigatranu,<sup>6</sup> ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym przy jednoczesnym zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

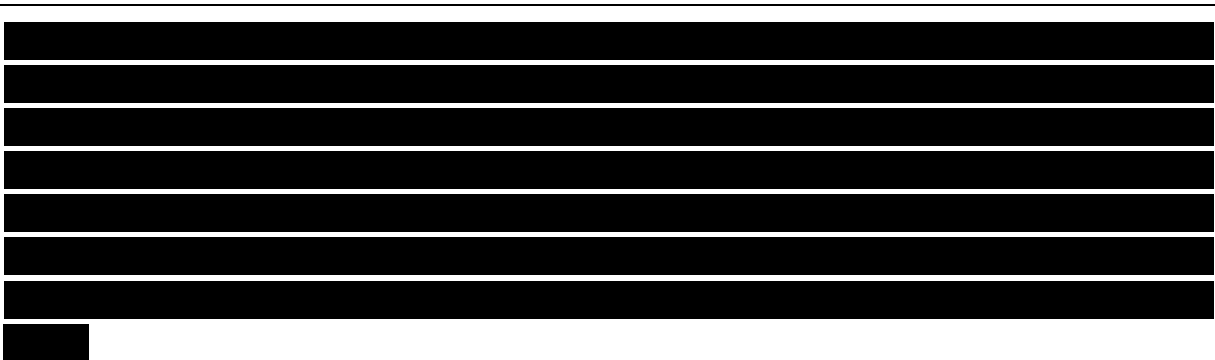
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





## 7 Dyskusja

Migotanie przedsionków jest jedną z głównych przyczyn udaru.<sup>1</sup> Udar wśród pacjentów cierpiących na migotanie przedsionków jest związany z większą śmiertelnością i większymi kosztami pobytu w szpitalu niż w przypadku udaru u pacjentów bez migotania przedsionków.<sup>2,3,4</sup> Ponadto choroby mózgowo-naczyniowe są jedną z wiodących przyczyn niepełnosprawności.<sup>104</sup>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]

---

## 8 Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted content]



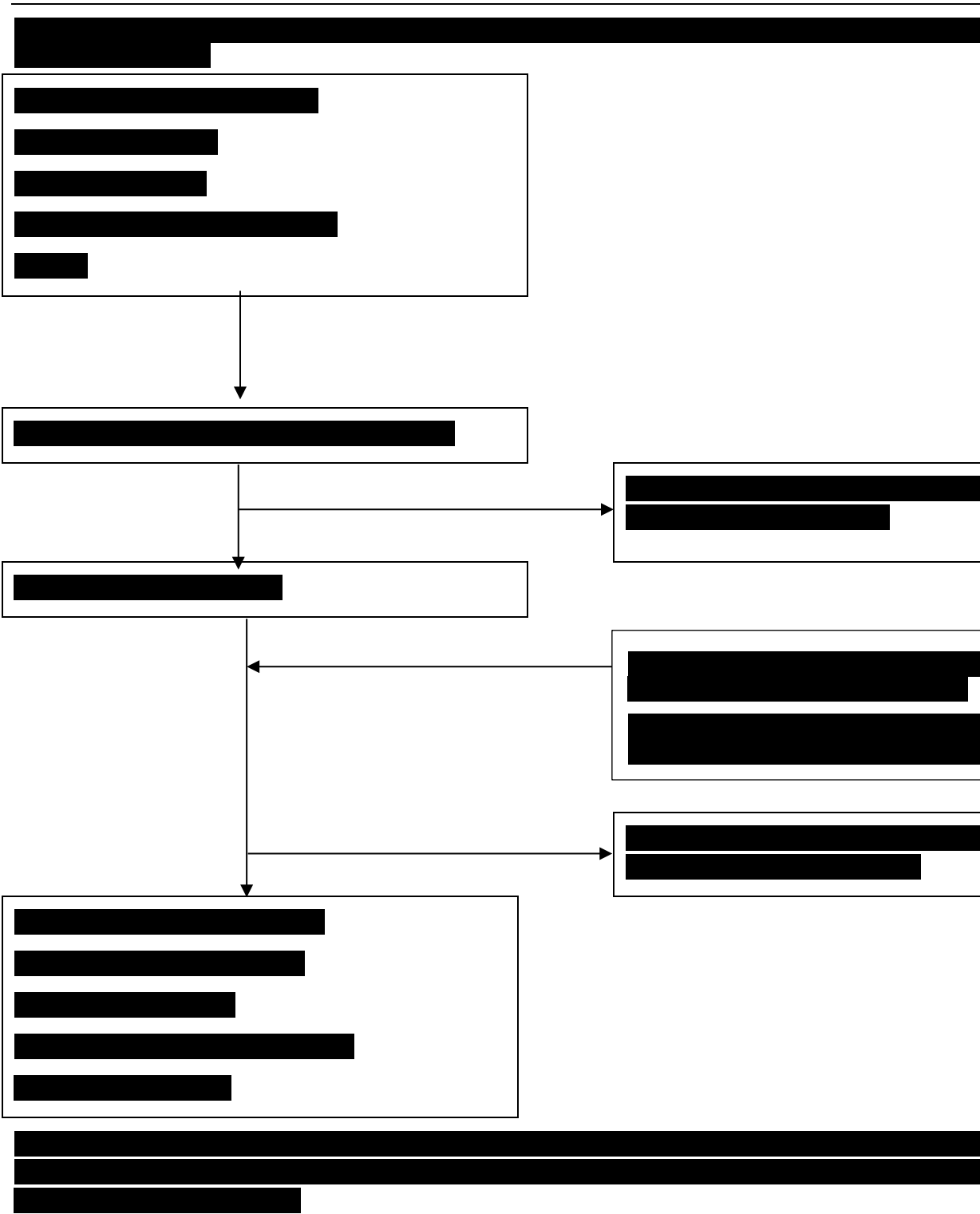
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

[REDACTED]

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

[REDACTED]

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■







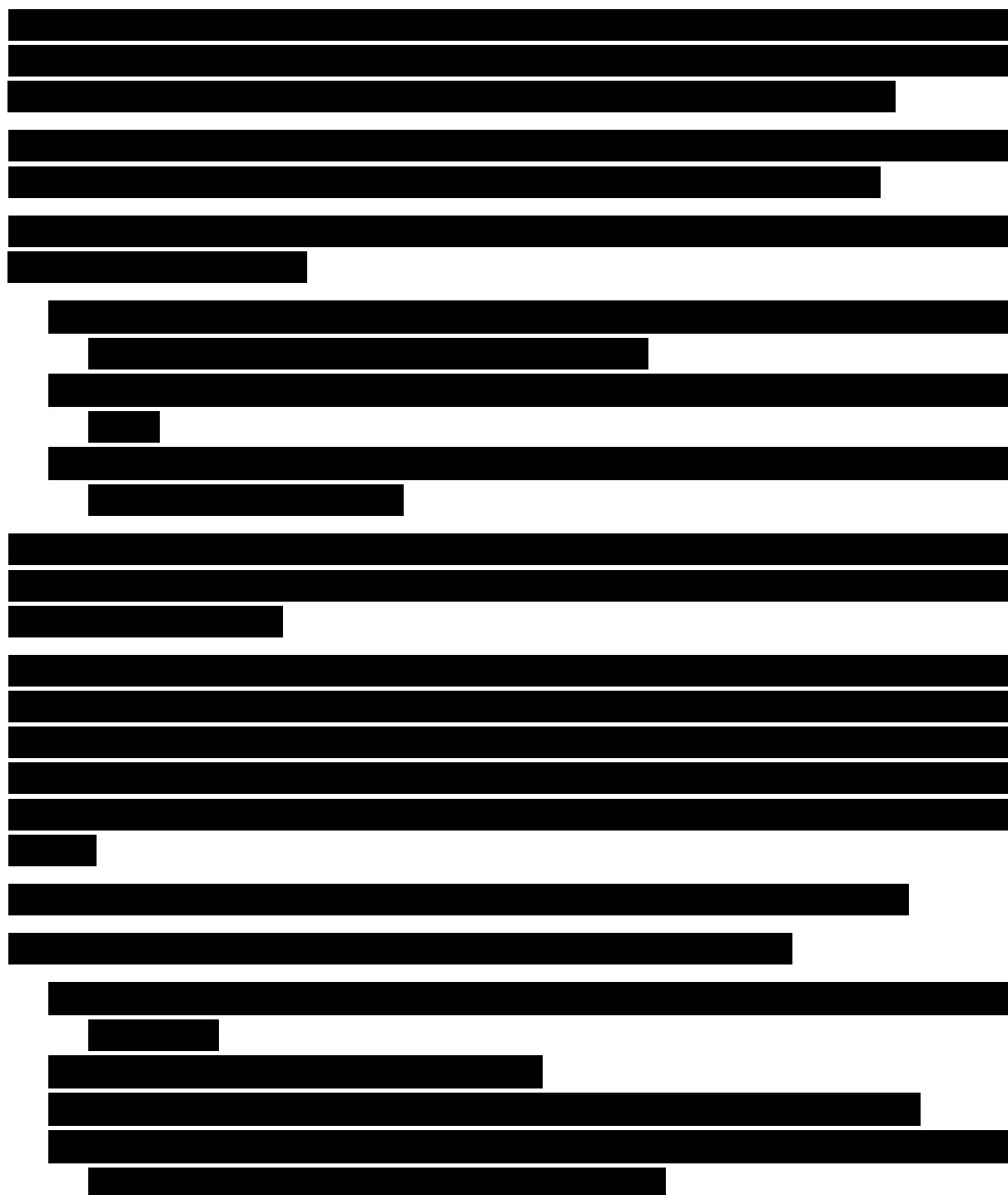






## Aneks 2. Przegląd systematyczny badań użyteczności

Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE*) oraz *The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).



[Redacted text block]

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■



[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]



[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





■		
■		

---

### Aneks 3. Parametry skuteczności<sup>§§§§</sup>

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

Odsetek na rok	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
----------------	------------	------------	------------

[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]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

---

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

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

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

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

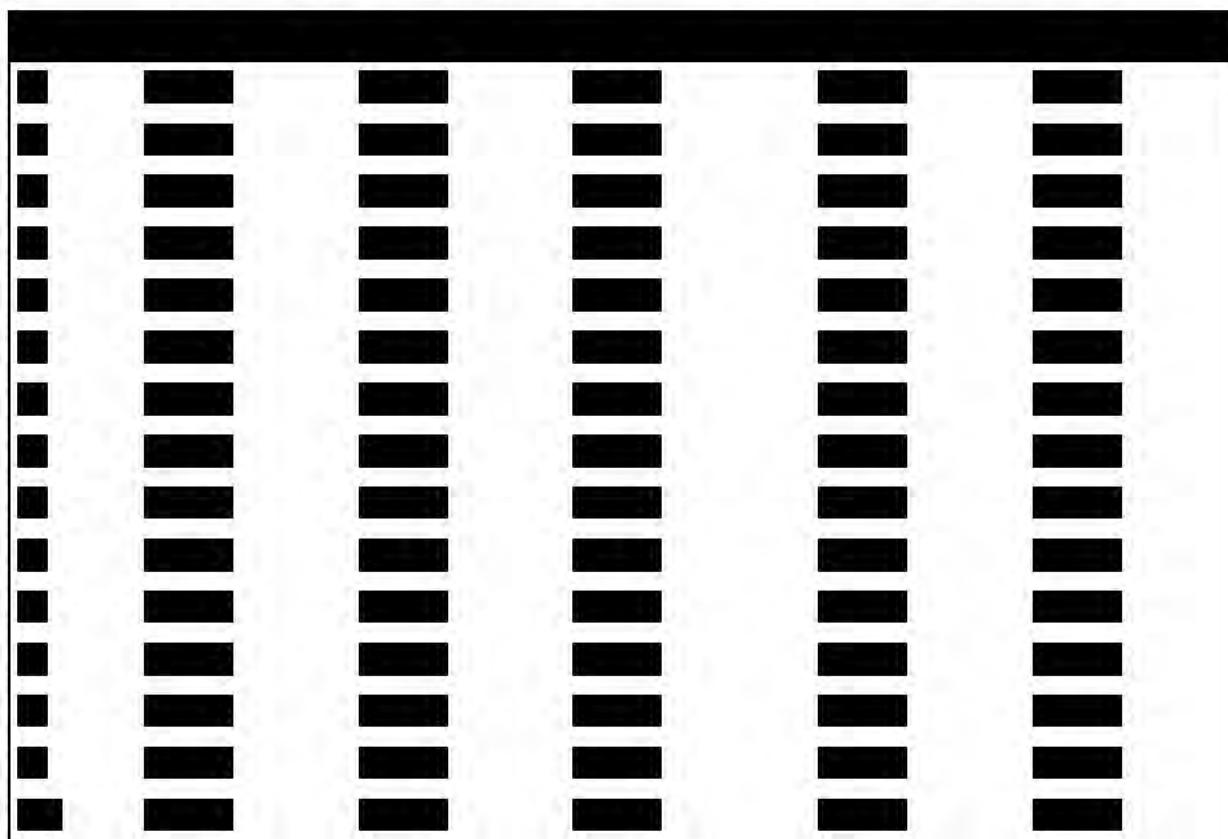
[Redacted]

[Redacted]









The image shows a large rectangular area that has been completely redacted with black boxes. This area likely contained a table or list of data related to the study mentioned in the header. The redaction covers the entire content of the page below the header and above the footer.

## Aneks 4. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>51</sup>

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:	
	a) analizę podstawową,	■
	b) analizę wrażliwości,	■
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	■
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:	
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	■
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	■
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	■



Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	[REDACTED]	[REDACTED]
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	[REDACTED]	[REDACTED]
oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	[REDACTED]	[REDACTED]
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	[REDACTED]	[REDACTED]
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	[REDACTED]	[REDACTED]
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	[REDACTED]	[REDACTED]
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	[REDACTED]	[REDACTED]
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	[REDACTED]	[REDACTED]
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
6	<p>Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p> <p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,</p> <p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p> <p>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?</p>	<p>■</p> <p>■</p> <p>■</p>
7	<p>Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?</p>	<p>■</p> <p>■</p> <p>■</p>

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	████████████████████ ██████████	■
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	██████████	■
	uzasadnienie zakresów zmienności,	██████████	■
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████	■
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	████████████████████ ████████████████████	■
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	████████████████████ ████████████████████	■
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	■	■



Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?		
	<b>Ogólne adnotacje</b>		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,		
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?		

---

## Aneks 5. Zakres analizy - minimalne wymagania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



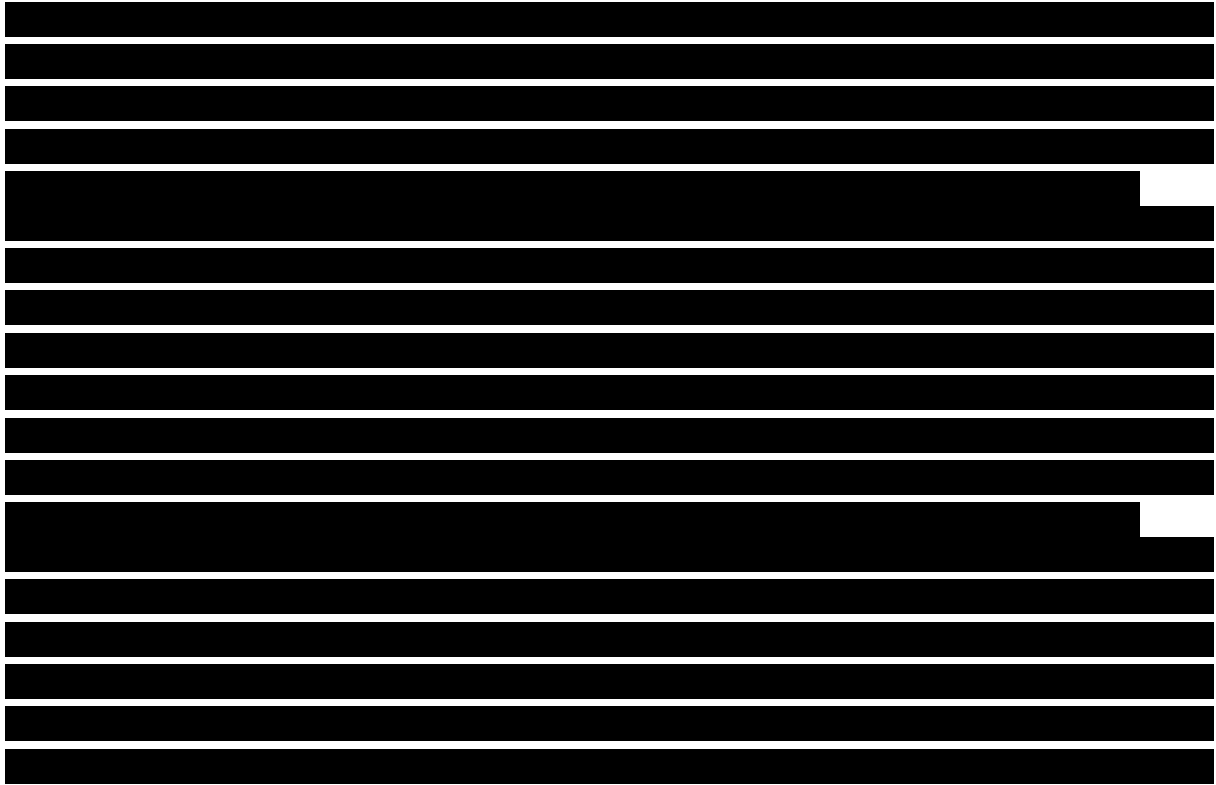


[Redacted content]



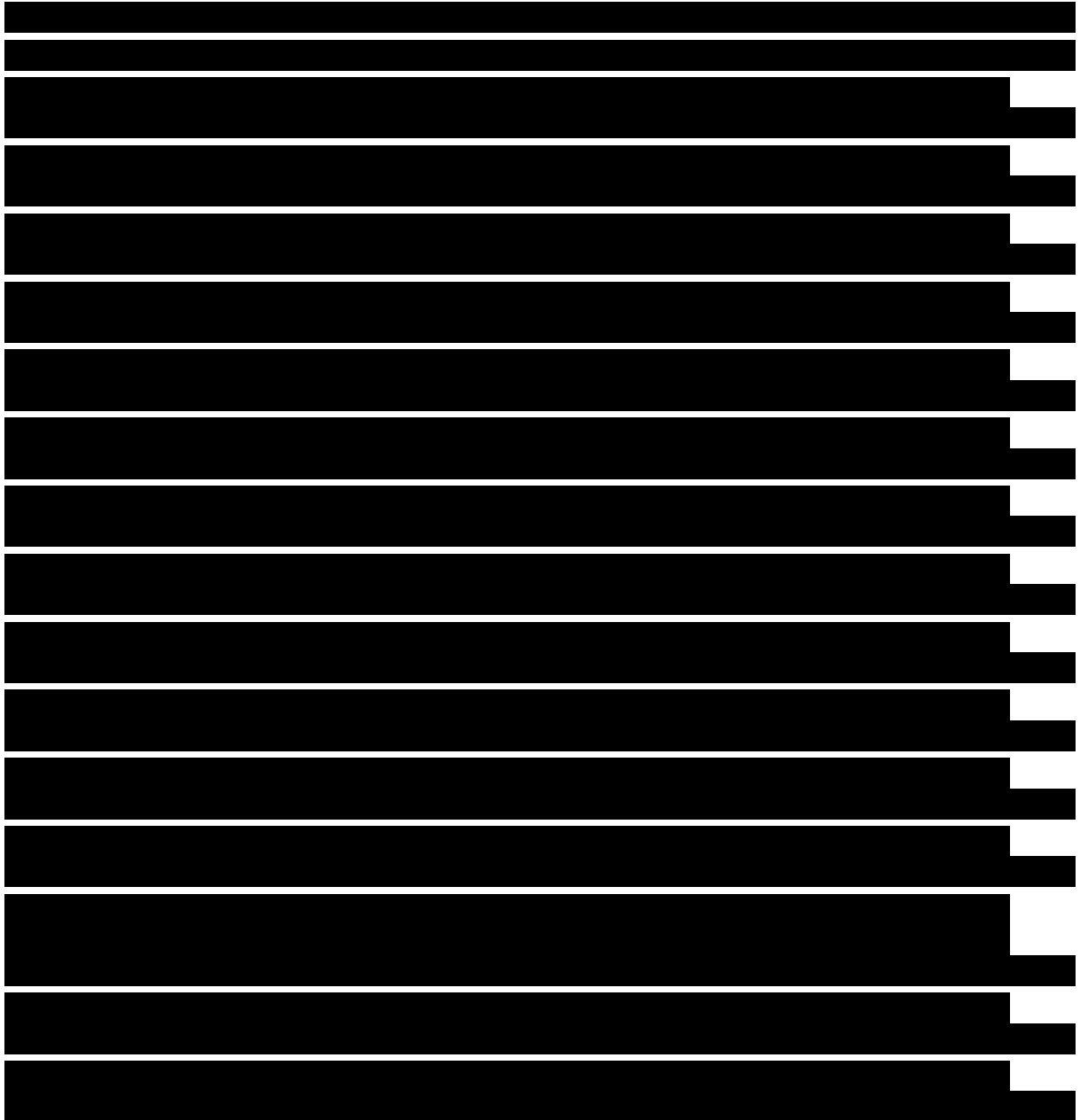
[Redacted content]





---

## Spis rycin



## Piśmiennictwo

---

[Redacted text block containing the main body of the bibliography, consisting of multiple lines of blacked-out text.]

---

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]



[Redacted text block]

---

---

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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