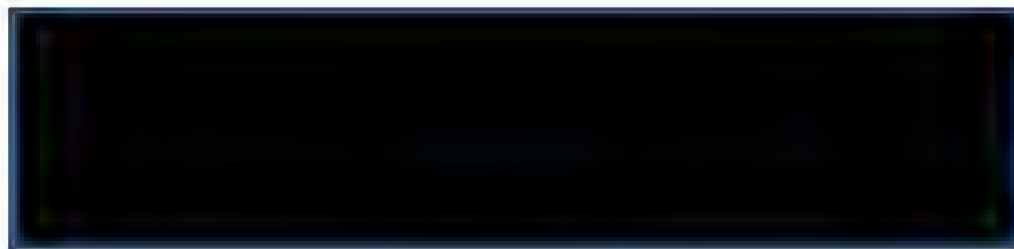


Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Analiza minimalizacji kosztów



Warszawa
sierpień 2014

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

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

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

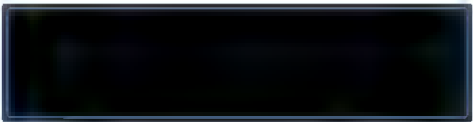
Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Pricing & Health Economics Manager
Boehringer Ingelheim Marketing Sp. z o.o.
ul. Wołoska 5
02-675 Warszawa, Polska

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Wstęp	10
1.1 Cel analizy.....	10
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.....	10
1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	15
2 Metodyka	16
2.1 Strategia analizy.....	16
2.2 Analizowane efekty zdrowotne.....	17
2.3 Horyzont czasowy analizy.....	17
2.4 Perspektywa analizy.....	18
2.5 Populacja badana.....	18
2.6 Analizowane koszty.....	18
2.6.1 Koszty leków.....	19
2.7 Dyskontowanie.....	21
2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu.....	22
2.9 Analiza wrażliwości.....	24
2.10 Analiza progowa.....	25
3 Wyniki	26
3.1 Analiza minimalizacji kosztów.....	26
3.1.1 Analiza podstawowa.....	26
3.1.2 Analiza wrażliwości.....	28
3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu.....	32
3.2.1 Analiza podstawowa.....	32
3.2.2 Analiza wrażliwości.....	34
4 Podsumowanie i wnioski	41
Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych	43



Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych – diagram QUORUM	44
Aneks 3. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych	45
Aneks 4. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....	46
Aneks 5. Selekcja badań dotyczących użyteczności – diagram QUORUM	47
Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace włączone	48
Aneks 7. Przegląd użyteczności – prace wykluczone	49
Aneks 8. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym.....	50
Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych	51
Spis tabel.....	54
Piśmiennictwo	56

Skróty i akronimy

ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
HDCz	heparyny drobnocząsteczkowe
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOACs	doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi nowej generacji (ang. <i>Novel Oral Anticoagulants</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
QALY	liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
VKA	antagonista witaminy K
ZP	zatorowość płucna
ŻŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa




Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem dabigatranu i rywaroksabanu w leczeniu i prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Metody

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej dabigatranu i rywaroksabanu w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ. Analiza wykazała, że różnice w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa między tymi preparatami nie są istotne klinicznie. W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów dla obu leków przeciwkrzepliwych. Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego przyjętego na podstawie przeciętnego okresu obserwacji w badaniach klinicznych dotyczących analizowanych terapii. W przypadku leczenia okres ten wynosił 6 miesięcy (26 tygodni), natomiast w leczeniu i prewencji wtórnej – 12 miesięcy (52 tygodnie). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. P



Wyniki

Analiza podstawowa minimalizacji kosztów wykazała, że:



Analiza wrażliwości nie zmieniła wniosków analizy podstawowej, niezależnie od przyjętych założeń – dla każdego z analizowanych scenariuszy terapia dabigatranem nadal była opcją tańszą od terapii rywaroksabanem.

Wnioski

Podsumowując, terapia dabigatranem jest obecnie tańszą opcją terapeutyczną w leczeniu i prewencji wtórnej pacjentów z ŻChZZ, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem dabigatranu i rywaroksabanu w leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby-zakrzepowo zatorowej.

Problem decyzyjny, zdefiniowany w schemacie PICO* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">• Dorośli pacjenci (≥ 18. roku życia) z chorobą zakrzepowo-zatorową (zakrzepicą żył głębokich z zatorowością płucną lub bez) lub z ryzykiem nawrotu tej choroby
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">• dabigatran
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• rywaroksaban
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta

1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (dabigatran) oraz rywaroksabanu w populacji wskazanej we wniosku.¹

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Skuteczność dabigatranu i rywaroksabanu w leczeniu aktywnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej;
- objawowa zakrzepica żył głębokich;
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 2. Nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,09 (0,76; 1,57)	0,90 (0,67; 1,21)	1,21 (0,76; 1,94)

Tabela 3. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,18 (0,75; 1,85)	0,71 (0,45; 1,11)	1,66 (0,87; 3,14)

Tabela 4. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,00 (0,30; 3,35)	1,13 (0,73; 1,76)	0,89 (0,24; 3,20)

Bezpieczeństwo dabigatranu i rywaroksabanu w leczeniu aktywnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową;
- wszystkie zgony;
- poważne krwawienie;
- poważne lub klinicznie istotne krwawienie;
- zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 5. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,31 (0,06; 27,00)	0,85 (0,29; 2,54)	1,54 (0,06; 39,42)

Tabela 6. Wszystkie zgony – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,00 (0,66; 1,51)	0,97 (0,73; 1,28)	1,03 (0,63; 1,70)

Tabela 7. Poważne krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
0,76 (0,49; 1,18)	0,55 (0,37; 0,81)	1,38 (0,77; 2,49)

Tabela 8. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
0,61 (0,49; 0,77)	0,93 (0,81; 1,08)	0,66 (0,50; 0,86)

Tabela 9. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
0,86 (0,76; 0,96)	1,03 (0,94; 1,14)	0,83 (0,71; 0,97)

Tabela 10. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,07 (0,90; 1,27)	0,95 (0,85; 1,07)	1,12 (0,91; 1,38)

Tabela 11. Przerwanie leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs VKA	Rywaroksaban vs VKA	Dabigatran vs rywaroksaban
1,11 (0,9; 1,37)	1,16 (0,95; 1,42)	0,96 (0,71; 1,28)

Skuteczność dabigatranu i rywaroksabanu w profilaktyce wtórnej żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- nawrót żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej;
- objawowa zakrzepica żył głębokich;
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Nawrót żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo	Rywaroksaban vs placebo	Dabigatran vs rywaroksaban
0,07 (0,02; 0,24)	0,18 (0,08; 0,38)	0,42 (0,10; 1,73)

Tabela 13. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo	Rywaroksaban vs placebo	Dabigatran vs rywaroksaban
0,09 (0,02; 0,37)	0,15 (0,06; 0,39)	0,59 (0,10; 3,38)

Tabela 14. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie)

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo	Rywaroksaban vs placebo	Dabigatran vs rywaroksaban
0,07 (0,01; 0,52)	0,15 (0,03; 0,66)	0,47 (0,04; 5,59)

Bezpieczeństwo dabigatranu i rywaroksabanu w profilaktyce wtórnej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- wszystkie zgony;
- poważne krwawienie;
- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 15. Wszystkie zgony – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo	Rywaroksaban vs placebo	Dabigatran vs rywaroksaban
0,19 (0,01; 4,05)	0,49 (0,04; 5,45)	0,39 (0,01; 18,94)

Tabela 16. Poważne krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo	Rywaroksaban vs placebo	Dabigatran vs rywaroksaban
4,87 (0,23; 101,74)	8,94 (0,48; 166,42)	0,55 (0,01; 36,98)

Tabela 17. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).

Porównanie bezpośrednie (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
Dabigatran vs placebo	Rywaroksaban vs placebo	Dabigatran vs rywaroksaban
3,02 (1,56; 5,86)	5,34 (2,35; 12,09)	0,57 (0,20; 1,62)

1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których oceniano koszty i efekty zdrowotne stosowania dabigatranu w populacji pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (obejmującą zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną) lub po przebytych epizodzie żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (profilaktyka wtórna). Strategię przeglądu dla baz Medline, Embase oraz Cochrane Library przedstawiono w aneksie 1. W aneksie 2 przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM²).

Zidentyfikowano 1 pracę (doniesienie konferencyjne) spełniające kryteria wyszukiwania. Wyniki oszacowań przedstawionych w tym doniesieniu opisano w tabeli poniżej.

Strategię przeszukiwania aktualizowano w dniu 15.08.2014 – nie zidentyfikowano nowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Tabela 18. Publikacje włączone do opracowania.

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
Wolowacz 2013* ³	Wtórna prewencja nawracającej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej – pacjenci z Wielkiej Brytanii	Dabigatran	Placebo	W analizie scenariusza bazowego, średnie łączne koszty dla pacjentów przyjmujących dabigatran i placebo wyniosły odpowiednio 7147 GBP i 7520 GBP; średnie QALY wyniosły odpowiednio 13 089 i 13 070. Dabigatran był lekiem dominującym, tj. związanym z mniejszymi kosztami i lepszymi efektami zdrowotnymi w postaci uzysku QALY; prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy progu gotowości do płacenia wynoszącym 20 000 GBP za QALY wyniosło 63%. W jednoczynnikowej analizie wrażliwości dabigatran był dominujący we wszystkich porównaniach. Wyniki analizy wskazują, że dabigatran może prowadzić do oszczędności w porównaniu z placebo w prewencji wtórnej ŻŻG i ZP w Wielkiej Brytanii.

* abstrakt konferencyjny.

QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów.

2 Metodyka

2.1 Strategia analizy

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej dabigatranu i rywaroksabanu w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ. Analiza wykazała, że różnice w skuteczności i bezpieczeństwie między tymi preparatami nie są istotne klinicznie (analiza bezpieczeństwa wykazała nieznaczną, ale istotną statystycznie przewagę dabigatranu w zakresie częstości występowania wszystkich działań niepożądanych oraz poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień, nie mniej mając na uwadze, że wyniki pochodzą z porównania pośredniego uprawnione jest stwierdzenie o porównywalnym profilu bezpieczeństwa dabigatranu i rywaroksabanu). W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *„W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”*⁴

W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Z uwagi na brak ww. oszacowań w niniejszej analizie (§5 ust. 2 pkt 2 i 3 rozporządzenia MZ), nie przedstawiono odpowiednich zestawień tabelarycznych i założeń. W niniejszym opracowaniu nie przeprowadzono również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.: *„oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13*

ustawy” (ustawa z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).

Zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ: „Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.” Tak więc, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę progową zrównującą całkowity koszt terapii dabigatranem i rywaroksabanem.

Konsekwencją braku przeprowadzenia oszacowań:

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ);

jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń dla tych oszacowań.

2.2 Analizowane efekty zdrowotne

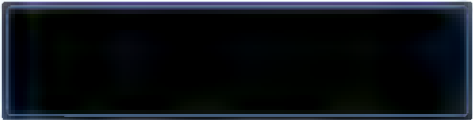
Ze względu na brak istotnych różnic w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa między dabigatranem i rywaroksabanem, efekty zdrowotne nie były przedmiotem niniejszej analizy (analiza bezpieczeństwa wykazała nieznaczną, ale istotną statystycznie przewagę dabigatranu w zakresie częstości występowania wszystkich działań niepożądanych oraz poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień, nie mniej mając na uwadze, że wyniki pochodzą z porównania pośredniego uprawnione jest stwierdzenie o porównywalnym profilu bezpieczeństwa dabigatranu i rywaroksabanu).

2.3 Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego przyjętego na podstawie przeciętnego okresu obserwacji w badaniach klinicznych. W przypadku leczenia okres ten wynosił 6 miesięcy (26 tygodni)*, natomiast w leczeniu i prewencji wtórnej – 12 miesięcy (52 tygodnie)^{†,1}

* Na podstawie badania RE-COVER I+II, Einstein-PE+DVT.

† Na podstawie badania RE-SONATE, Einstein-EXT (pacjenci po co najmniej 6 miesiącach leczenia kontynuowali terapię przez kolejnych 6 miesięcy).



Zgodnie z polskimi wytycznymi, u pacjentów z pierwszym epizodem samoistnej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej sugerowane jest podjęcie przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego trwającego ponad 3 miesiące. Decyzja o całkowitym czasie trwania leczenia uzależniona jest od czynników, takich jak: ryzyko nawrotu ŻChZZ oraz ryzyko krwawienia, szacowane na podstawie indywidualnej oceny pacjenta.⁵ Zasadne więc wydaje się przyjęcie horyzontu czasowego na podstawie przeciętnego okresu obserwacji w badaniach.

2.4 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz, ze względu na współpłacenie pacjenta, z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

2.5 Populacja badana

Populację docelową stanowią pacjenci z objawową żylną chorobą zakrzepowo-zatorową zdefiniowaną jako zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna. Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z ŻChZZ. Na potrzeby analizy ilorazu kosztu i efektu przyjęto, że średnia wieku populacji wynosiła 56 lat (średni wiek populacji w badaniach klinicznych).¹

2.6 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. Nie analizowano innych kosztów ze względu na fakt, iż oceniane technologie nie różnią się między sobą w zakresie monitorowania leczenia, a koszt podania w ich przypadku nie występuje.

Ze względu na porównywalny profil bezpieczeństwa preparatów, koszty leczenia działań niepożądanych również nie były przedmiotem niniejszej analizy (analiza bezpieczeństwa wykazała nieznaczną, ale istotną przewagę dabigatranu w zakresie częstości występowania wszystkich działań niepożądanych oraz poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień, nie mniej mając na uwadze, że wyniki pochodzą z porównania pośredniego uprawnione jest stwierdzenie o porównywalnym profilu bezpieczeństwa dabigatranu i rywaroksabanu).

2.6.1 Koszty leków

2.6.1.1 Dabigatran (Pradaxa®)

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o finansowanie dabigatranu w trybie refundacji leku [REDACTED]

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 2 rodzaje opakowań preparatu Pradaxa®:

- 150 mg x 30 tabletek,
- 110 mg x 30 tabletek.

Cena zbytu netto dabigatranu (Pradaxa®) wg danych producenta wynosi [REDACTED]

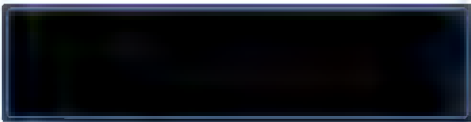
Zgodnie z przedstawionym na etapie badań klinicznych schematem leczenia, dawkowanie dabigatranu zarówno w fazie leczenia, jak i prewencji wtórnej wynosi 150 mg dwa razy dziennie. W przypadku chorych w wieku 80 lat i starszych (oraz u pacjentów wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych) dawka ta ulega jednak zmniejszeniu i wynosi 110 mg dwa razy dziennie. [REDACTED]

Koszt dobowej dawki dabigatranu z perspektywy NFZ oparto na koszcie [REDACTED] który wg danych MZ (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.) [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowanie cen i odpłatności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Pradaxa®.

Kategoria	Pradaxa® 110 mg 30 tabl.	Pradaxa® 150 mg 30 tabl.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Kategoria	Pradaxa® 110 mg 30 tabl.	Pradaxa® 150 mg 30 tabl.
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2.6.1.2 Rywaroksaban (Xarelto®)

Koszt rywaroksabanu oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ⁶ w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do kwietnia 2014 roku⁷. W leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ refundowane w analizowanym wskazaniu są obecnie trzy różne opakowania preparatu Xarelto®. Zgodnie ze stosowanym schematem leczenia przedstawionym w ChPL, założono, że opakowanie zawierające tabletki po 15 mg przeznaczone jest do leczenia fazy ostrej (dawka dobową 30 mg przez 21 dni), natomiast opakowanie zawierające tabletki po 20 mg stosowane jest w profilaktyce wtórnej (dawka dobową 20 mg, od 22 doby leczenia).

W przypadku rywaroksabanu odpłatność zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ wynosi 30%. Koszty pojedynczej dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Koszt dawki dobowej rywaroksabanu.

Lek	Opakowanie	Dawka dobową	Udział w sprzedaży dawek dobowych*	Koszt dawki dziennej (perspektywa NFZ)	Koszt dawki dziennej (perspektywa wspólna)
rywaroksaban 20 mg (Xarelto®)	20 mg x 14	20 mg	100%	7,3700 PLN	10,7429 PLN
średnia ważona udziałami:				7,3700 PLN	10,7429 PLN
rywaroksaban 15 mg (Xarelto®)	15 mg x 14	30 mg	54,90%	11,0543 PLN	21,2486 PLN
	15 mg x 42		45,10%	11,0548 PLN	20,2743 PLN
średnia ważona udziałami:				11,0545 PLN	20,8092 PLN

* oszacowanie na podstawie danych DGL za okres sprzedaży od stycznia do kwietnia 2014 roku.

2.6.1.3 Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz)

Ze względu na fakt, iż w fazie ostrej ŻChZZ pacjenci leczeni dabigatranem (100%) oraz rywaroksabanem (65% tj. odsetek zbliżony to tego w badaniach EINSTEIN-DVT i EIN-

STEIN-PE)^{8,9} otrzymują przez pierwsze 6 dni leczenia heparyny drobnocząsteczkowe, w analizie uwzględniono ich koszt.¹⁰ Należy przy tym podkreślić, że uwzględnienie kosztów HDCz jest podejściem konserwatywnym, ponieważ w rzeczywistości większość pacjentów rozpoczyna leczenie w warunkach szpitalnych i koszty HDCz nie mają bezpośredniego wpływu na wydatki płatnika publicznego. Nie mniej jednak ze względu na fakt, że wyższy odsetek pacjentów leczonych dabigatranem otrzymuje HDCz w porównaniu do leczonych rywaroksabanem, zdecydowano się przedstawić te koszty w analizie.

Koszt HDCz oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ⁶ w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych sprzedażowych DGL⁷ za okres od stycznia do kwietnia 2014 roku. Do grupy heparyn drobnocząsteczkowych zaliczono substancje czynne ujęte w obwieszczeniu MZ: enoksaparyna, dalteparyna i nadroparyna.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt jednostki leku oraz koszt dawki dobowej. Wartość dawki dobowej ustalono na podstawie zamieszczonego w ChPL schematu dawkowania stosowanego w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ.

W przypadku HDCz obowiązuje odpłatność ryczałtowa.

Tabela 21. Koszt jednostki oraz dawki dobowej HDCz.

Koszt jednostki leku (mg/j.m.)		Dawka dobową*	Koszt dawki dobowej		Udział w rynku sprzedaży‡
Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)		Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)	
enoksaparyna					
0,2546	0,2778	1,5 mg/kg	28,6410	31,2470	74%
dalteparyna					
0,0020	0,0022	200 j.m./kg**	30,5634	32,7969	12%
nadroparyna					
0,0018	0,0021	172 j.m./kg	22,8088	26,8431	14%
Średni koszt dawki dobowej HDCz			28,0552	30,8164	-

*średnia waga = 75 kg; **200 j.m./kg – dawkowanie dla 1. miesiąca terapii dalteparyną; ‡sprzedaż DDD.

2.7 Dyskontowanie

Ze względu na brak analizowanych efektów zdrowotnych oraz horyzont analizy nieprzekraczający jednego roku, nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

2.8 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

Ze względu na porównywalną skuteczność dabigatranu i rywaroksabanu w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii.

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (obejmującą zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną) lub profilaktyką wtórną po przebytych epizodzie żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych Elsevier (Medline i Embase) i The Cochrane Library. Strategię przeglądu baz danych umieszczono w aneksie 4, a selekcję badań zobrazowaną na diagramie QUORUM² – w aneksie 5 niniejszej analizy. Strategię przeszukiwania aktualizowano w dniu 15.08.2014 – nie zidentyfikowano nowych publikacji spełniających kryteria włączenia. Tabełaryczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 8. W analizie minimalizacji kosztów zdecydowano jednak o przyjęciu wartości użyteczności analogicznych do tych, których użyto w analizie ekonomicznej (patrz załączona dokumentacja) co pozwala na zachowanie spójności obu tych dokumentów.¹ Tabela poniżej zestawia oszacowania użyteczności, które wykorzystano w modelu. Pacjentom przypisano wyjściowe wartości użyteczności w oparciu o oszacowania dla populacji ogólnej w tym samym wieku (przyjęto, że średnia wieku wynosiła 56 lat zgodnie ze średnią z włączonych do analizy badań klinicznych¹). Wartości wyjściowe ulegają zmniejszeniu wraz z upływem czasu, aby modelować wpływ starzenia. Normy populacyjne wartości użyteczności ze stratyfikacją według wieku przyjęto na podstawie badania przeprowadzonego w 8 ośrodkach medycznych w Polsce przy użyciu kwestionariusza EQ-5D (Golicki 2010¹¹). Od oszacowań na wejściu dotyczących użyteczności odejmowano wartości użyteczności związane z ŻChZZ.

Wartość spadku użyteczności spowodowanego wystąpieniem ŻChZZ zaczerpnięto z analizy danych zebranych w badaniach RE-COVER I i RE-COVER II (dane nieopublikowane dostarczone przez zleceniodawcę).¹² Oddzielne wartości spadku użyteczności (dekrementy) dla ŻŻG i ZP oszacowano w niej na podstawie różnicy pomiędzy średnią wartością użyteczności EQ-5D na początku badania i po 3 miesiącach u pacjentów wyłącznie z objawową ŻŻG i u pacjentów wyłącznie z objawową ZP. W obu przypadkach wartość dekrementu była taka sama i wyniosła -0,250. Za autorami modelu ekonomicznego wykorzystanego w analizie kosztów-efektywności¹⁰ przyjęto czas utrzymywania się takiego spadku i przypisano mu wartość 6 tygodni (połowa maksymalnego możliwego okresu 3 miesięcy). Decyzja taka została podjęta na podstawie analizy wyników uzyskanych dla 3. i 6. miesiąca leczenia, które wykazały bardzo zbliżone zmiany użyteczności w stosunku do sytuacji wyjściowej. W oparciu o te dane, wnioskowano, iż zdarzenia związane

z ŻChZZ mają wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem przez okres krótszy niż 3 miesiące.

Tabela 22. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności.

Wiek (lata)	Wartość użyteczności - wyleczona ŻChZZ	Spadek użyteczności spowodowany ŻChZZ (6-tygodniowy okres trwania)	Wartość wyjściowa użyteczności - rozpoczęcie leczenia
18-24	0,941	-0,250	0,691
25-34	0,939		0,689
35-44	0,929		0,679
45-54	0,900		0,650
55-64*	0,894		0,644
>65	0,798		0,548

* ze względu na fakt, iż średnia wieku populacji we włączonych do analizy badaniach klinicznych wyniosła 56 lat, oszacowania dla grupy wiekowej 55-64 potraktowano jako analizę podstawową; wartości użyteczności dla pozostałych przedziałów wiekowych wykorzystano w analizie wrażliwości.

W analizie założono, iż wartość spadku użyteczności spowodowanego nawrotem ŻChZZ jest taka sama jak w przypadku pierwszego incydentu ŻChZZ (założenie dotyczy również czasu trwania spadku – analogiczne założenia zostały przyjęte w modelu ekonomicznym wykorzystanym w analizie efektywności kosztów). Odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby wyznaczono na podstawie badań włączonych do analizy (oddzielnie dla leczenia i prewencji wtórnej). W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania dla średniej wartości użyteczności w 26-tygodniowym (leczenie) oraz 52-tygodniowym (leczenie + prewencja wtórna) horyzoncie czasowym.

Tabela 23. Wartości użyteczności wyliczone na potrzeby analizy podstawowej.

Wartość wyjściowa leczenia - rozpoczęcie terapii	Odsetek pacjentów z nawrotem	Średnia wartość użyteczności u pacjentów z nawrotem w 26. tygodniu terapii	Średnia wartość użyteczności u pacjentów bez nawrotu w 26. tygodniu terapii	Średnia wartość użyteczności w 26. tygodniu terapii †/QALY
leczenie				
0,644	2,18%	0,779	0,836	0,835/0,418
prewencja				
0,835*	0,86%	0,777	0,835	0,835**

* po 26 tygodniach leczenia, patrz średnia wartość użyteczności w 26. tygodniu leczenia (terapia); ** po 52 tygodniach leczenia + prewencji wtórnej; † średnia ważona odsetkiem pacjentów z nawrotem i bez.

2.9 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów:

W ramach analizy scenariuszowej przyjęto alternatywne założenia dotyczące parametrów uwzględnionych w analizie:

- Scenariusz A: 100% leczonej populacji stanowią chorzy z ZŻG, spośród których 30% wymaga 6-dniowej* hospitalizacji (odsetek hospitalizowanych pacjentów – patrz analiza ekonomiczna)¹⁰;
- Scenariusz B: 100% leczonej populacji stanowią chorzy z ZP, u których dla wszystkich (100%) konieczna jest 9-dniowa† hospitalizacja (odsetek hospitalizowanych pacjentów – patrz analiza ekonomiczna)¹⁰;
- Scenariusz C: odsetek otrzymujących terapię skojarzoną z HDCz w fazie ostrej zgodnie z ChPL: 100% dla dabigatranu i 0% dla rywaroksabanu.

Dodatkowa analiza wrażliwości w przypadku szacowania ilorazu kosztu i efektu:‡

- Scenariusz D: na podstawie norm populacyjnych przyjęto wartości użyteczności ze stratyfikacją według wieku:
 - Scenariusz D1: populacja 18-24 lat;
 - Scenariusz D2: populacja 25-34 lat;
 - Scenariusz D3: populacja 35-44 lat;
 - Scenariusz D4: populacja 45-54 lat;
 - Scenariusz D5: populacja >65 roku.

Tabela 24. Scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Zmienna testowana	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
A	długość hospitalizacji (część leczenia w fazie ostrej ŻChZZ ma miejsce w szpitalu)	nie uwzględniono hospitalizacji	100% leczonej populacji to chorzy z ZŻG, spośród których 30% wymaga 6-dniowej hospitalizacji	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów
B			100% leczonej populacji to chorzy z ZP i wszyscy wymagają 9-dniowej hospitalizacji	
C	odsetek otrzymujących terapię skojarzoną z HDCz w fazie ostrej	6 dni terapii skojarzonej z HDCz u 65% pacjentów przyjmujących rywaroksaban i u 100% pacjentów przyjmujących dabigatran	6 dni terapii skojarzonej z HDCz u 0% pacjentów przyjmujących rywaroksaban i u 100% pacjentów przyjmujących dabigatran	według ChPL dla rywaroksabanu nie ma konieczności stosowania HDCz (dla dabigatranu jest taka konieczność)
D1-D5	wiek populacji	średni wiek populacji: 56 lat (wartość	analizowano następujące przedziały wiekowe:	wartości użyteczności spadają wraz ze

* 6 dni – mediana długości hospitalizacji – dane JGP z 2013 roku dla grupy E55.

† 9 dni – mediana długości hospitalizacji – dane JGP z 2013 roku dla grupy D16.

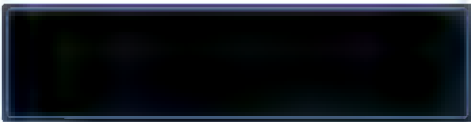
‡ Założenia scenariuszy D1-D5 nie wpływają na koszty i nie były uwzględnione w analizie minimalizacji kosztów

		użyteczności dla grupy wiekowej 55-64 lat)	<ul style="list-style-type: none"> • 18-24 lat • 25-34 lat • 35-44 lat • 45-54 lat • >65 lat 	wzrostem wieku, aby modelować wpływ starzenia wykonano analizę dla wszystkich grup wiekowych dla których dostępne są wartości użyteczności ¹¹
--	--	--	--	--

2.10 Analiza progowa

W ramach analizy progowej obliczono koszt dabigatranu, przy którym całkowite koszty terapii dabigatranem i rywaroksabanem ulegają zrównaniu. Niniejsza analiza dotyczy dwóch prezentacji produktu leczniczego Pradaxa®, w związku z powyższym w ramach analizy progowej zrównano koszty stosowania obu prezentacji dabigatranu z kosztami związanymi z terapią rywaroksabanem. W efekcie, ustalenie cen na poziomach progowych zrównuje koszty stosowania dabigatranu i rywaroksabanu zależnie od udziału w sprzedaży poszczególnych prezentacji dabigatranu.

Ze względu na zawsze wyższy limit dla rywaroksabanu, nie jest możliwe wyznaczenie ceny progowej dla perspektywy NFZ i w analizie przedstawiono analizę progową jedynie dla perspektywy wspólnej.



3 Wyniki

3.1 Analiza minimalizacji kosztów

3.1.1 Analiza podstawowa

A [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 25. Oszacowanie kosztów leczenia jednego chorego z ŻChZZ – analiza podstawowa.

Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Koszt inkrementalny dabigatran vs rywaroksaban		Cena progowa dla dawki 220 mg	Cena progowa dla dawki 300 mg



3.1.2 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie dabigatranem trwające 6 miesięcy pozostaje tańsze od terapii rywaroksabanem zarówno dla perspektywy wspólnej, jak i dla perspektywy płatnika publicznego – patrz tabela 26. Podobnie analiza wrażliwości przeprowadzona dla leczenia połączonego z prewencją wtórną również dowiodła, że niezależnie od przyjętych założeń, a także rozpatrywanej perspektywy, terapia dabigatranem pozostaje tańsza od terapii rywaroksabanem – patrz tabela 26.

W tabeli 27 zestawiono zmiany bezwzględne kosztów całkowitych i inkrementalnych terapii dabigatranem i rywaroksabanem w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości w porównaniu z wynikami analizy podstawowej. Z kolei w tabeli 28 zestawiono zmiany względne kosztów całkowitych i inkrementalnych terapii dabigatranem i rywaroksabanem w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości w porównaniu z wynikami analizy podstawowej.

Tabela 26. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii dabigatranem i rywaroksabanem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości.

Scenariusz	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Koszt inkrementalny dabigatran vs rywaroksaban		Cena progowa dla dawki 220 mg	Cena progowa dla dawki 300 mg

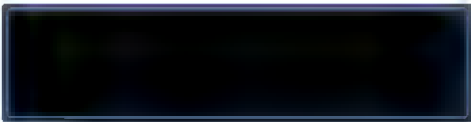


Tabela 27. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii dabigatranem i rywaroksabanem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.

Scenariusz	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Koszt inkrementalny dabigatran vs rywaroksaban		Cena progowa dla dawki 220 mg	Cena progowa dla dawki 300 mg

Tabela 28. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii dabigatranem i rywaroksabanem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana względna vs analiza podstawowa.

Scenariusz	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Koszt inkrementalny dabigatran vs rywaroksaban		Cena progowa dla dawki 220 mg	Cena progowa dla dawki 300 mg



3.2 Analiza ilorazu kosztu i efektu

3.2.1 Analiza podstawowa

W oparciu o założenia opisane w rozdziale 2.8 oszacowano efekt zdrowotny dla 6-miesięcznego okresu leczenia oraz 12-miesięcznego okresu leczenia połączonego z prewencją wtórną, który wyniósł odpowiednio 0,418 QALY oraz 0,835 QALY.



Ceny progowe dla analizy podstawowej ilorazu kosztu i efektu, ze względu na brak różnic wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy ocenianymi technologiami, są tożsame z wartościami podanymi w analizie minimalizacji kosztów (rozdział 3.1.1).

Tabela 29. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – perspektywa NFZ.

Koszt dabigatranu	Koszt rywaroksabanu	QALY	CER dabigatran	CER rywaroksaban	Różnica CER (dabigatran vs rywaroksaban)

Tabela 30. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – perspektywa wspólna.

Koszt dabigatranu	Koszt rywaroksabanu	QALY	CER dabigatran	CER rywaroksaban	Różnica CER (dabigatran vs rywaroksaban)



3.2.2 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości ilorazu kosztów i efektu, przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, wykazała, że dabigatran niezależnie od przyjętych założeń scenariusza ma niższy CER od rywaroksabanu zarówno w leczeniu, jak i prewencji wtórnej połączonej z leczeniem – patrz tabela 31. Podobnie dla perspektywy wspólnej, w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy, także uzyskano niższe wartości CER dla dabigatranu – patrz tabela 32. Ceny progowe dla analizy wrażliwości ilorazu kosztu i efektu, ze względu na brak różnic wielkości efektu zdrowotnego pomiędzy ocenianymi technologiami, są tożsame w wartościach podanych w analizie wrażliwości minimalizacji kosztów (rozdział 3.1.2) – scenariusze A, B i C. W przypadku scenariuszy D1-D5 ceny progowe są tożsame z cenami progowymi dla scenariusza podstawowego. W tabeli 33 i 34 zestawiono zmiany bezwzględne ilorazu kosztów i efektu terapii dabigatranem i rywaroksabanem w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości w porównaniu z wynikami analizy podstawowej. Z kolei w tabeli 35 i 36 zestawiono zmiany względne ilorazu kosztów i efektu terapii dabigatranem i rywaroksabanem w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości w porównaniu z wynikami analizy podstawowej.

Tabela 31. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa NFZ.

Scenariusz	Koszt dabigatranu	Koszt rywaroksabanu	QALY	CER dabigatran	CER rywaroksaban	Różnica CER (dabigatran vs rywaroksaban)
leczenie						
A						
B						
C						
D1						
D2						
D3						
D4						
D5						
leczenie + prewencja wtórna						
A						
B						
C						
D1						
D2						
D3						
D4						
D5						

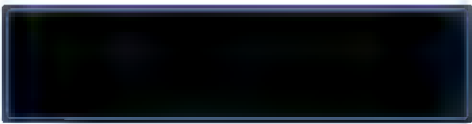


Tabela 32. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa wspólna.

Scenariusz	Koszt dabigatran	Koszt rywaroksaban	QALY	CER dabigatran	CER rywaroksaban	Różnica CER (dabigatran vs rywaroksaban)
leczenie						
A						
B						
C						
D1						
D2						
D3						
D4						
D5						
leczenie + prewencja wtórna						
A						
B						
C						
D1						
D2						
D3						
D4						
D5						

Tabela 33. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.

Scenariusz	Koszt dabigatranu	Koszt rywaroksabanu	QALY	CER dabigatran	CER rywaroksaban	Różnica CER (dabigatran vs rywaroksaban)
leczenie						
A	██████	██████	██████	██████	██████	██████
B	██████	██████	██████	██████	██████	██████
C	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D1	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D2	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D3	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D4	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D5	██████	██████	██████	██████	██████	██████
leczenie + prewencja wtórna						
A	██████	██████	██████	██████	██████	██████
B	██████	██████	██████	██████	██████	██████
C	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D1	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D2	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D3	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D4	██████	██████	██████	██████	██████	██████
D5	██████	██████	██████	██████	██████	██████

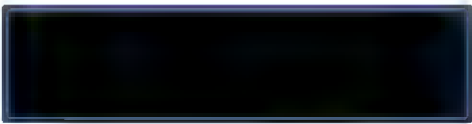


Tabela 34. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa wspólna, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.

Scenariusz	Koszt dabigatranu	Koszt rywaroksabanu	QALY	CER dabigatran	CER rywaroksaban	Różnica CER (dabigatran vs rywaroksaban)
leczenie						
A	██████	██████	██	██████	██████	██████
B	██████	██████	██	██████	██████	██████
C	██████	██████	██	██████	██████	██████
D1	██████	██████	██	██████	██████	██████
D2	██████	██████	██	██████	██████	██████
D3	██████	██████	██	██████	██████	██████
D4	██████	██████	██	██████	██████	██████
D5	██████	██████	██	██████	██████	██████
leczenie + prewencja wtórna						
A	██████	██████	██	██████	██████	██████
B	██████	██████	██	██████	██████	██████
C	██████	██████	██	██████	██████	██████
D1	██████	██████	██	██████	██████	██████
D2	██████	██████	██	██████	██████	██████
D3	██████	██████	██	██████	██████	██████
D4	██████	██████	██	██████	██████	██████
D5	██████	██████	██	██████	██████	██████

Tabela 35. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, zmiana względna vs analiza podstawowa.

Scenariusz	Koszt dabigatran	Koszt rywaroksaban	QALY	CER dabigatran	CER rywaroksaban	Różnica CER (dabigatran vs rywaroksaban)
leczenie						
A	■	■	■	■	■	■
B	■	■	■	■	■	■
C	■	■	■	■	■	■
D1	■	■	■	■	■	■
D2	■	■	■	■	■	■
D3	■	■	■	■	■	■
D4	■	■	■	■	■	■
D5	■	■	■	■	■	■
leczenie + prewencja wtórna						
A	■	■	■	■	■	■
B	■	■	■	■	■	■
C	■	■	■	■	■	■
D1	■	■	■	■	■	■
D2	■	■	■	■	■	■
D3	■	■	■	■	■	■
D4	■	■	■	■	■	■
D5	■	■	■	■	■	■

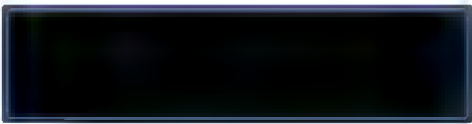


Tabela 36. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa wspólna zmiana względna vs analiza podstawowa.

Scenariusz	Koszt dabigatran	Koszt rywaroksaban	QALY	CER dabigatran	CER rywaroksaban	Różnica CER (dabigatran vs rywaroksaban)
leczenie						
A	■	■	■	■	■	■
B	■	■	■	■	■	■
C	■	■	■	■	■	■
D1	■	■	■	■	■	■
D2	■	■	■	■	■	■
D3	■	■	■	■	■	■
D4	■	■	■	■	■	■
D5	■	■	■	■	■	■
leczenie + prewencja wtórna						
A	■	■	■	■	■	■
B	■	■	■	■	■	■
C	■	■	■	■	■	■
D1	■	■	■	■	■	■
D2	■	■	■	■	■	■
D3	■	■	■	■	■	■
D4	■	■	■	■	■	■
D5	■	■	■	■	■	■

4 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej analizy było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem dabigatranu i rywaroksabanu w leczeniu i prewencji wtórnej żylnych chorób zakrzepowozatorowej.

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej dabigatranu i rywaroksabanu w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ. Analiza wykazała, że różnice w skuteczności i bezpieczeństwie między tymi preparatami nie są istotne klinicznie (analiza bezpieczeństwa wykazała nieznaczną, ale istotną statystycznie przewagę dabigatranu w zakresie częstości występowania wszystkich działań niepożądanych oraz poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień, nie mniej mając na uwadze, że wyniki pochodzą z porównania pośredniego uprawnione jest stwierdzenie o porównywalnym profilu bezpieczeństwa dabigatranu i rywaroksabanu). W związku z powyższym, w niniejszym opracowaniu przedstawiano analizę minimalizacji kosztów dla obu leków przeciwkrzepliwych. Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego przyjętego na podstawie przeciętnego okresu obserwacji w badaniach klinicznych. W przypadku leczenia okres ten wynosił 6 miesięcy (26 tygodni), natomiast w leczeniu i prewencji wtórnej – 12 miesięcy (52 tygodnie). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

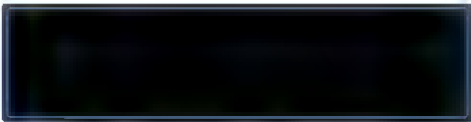
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Założenie to nie było testowane w analizie wrażliwości [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza podstawowa wykazała, że z punktu widzenia płatnika publicznego, zarówno leczenie dabigatranem, jak i leczenie dabigatranem połączone z prewencją wtórną jest terapią tańszą niż terapia rywaroksabanem. Analiza wrażliwości nie zmieniła wniosków analizy podstawowej, niezależnie od przyjętych założeń – dla każdego z analizowanych scenariuszy terapia dabigatranem nadal była opcją tańszą od terapii rywaroksabanem. Analiza przeprowadzona z perspektywy wspólnej również wykazała, że terapia dabigatranem (leczenie oraz leczenie połączone z prewencją wtórną) jest tańsza w stosunku do terapii rywaroksabanem, zarówno dla scenariusza podstawowego, jak i wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

Do ograniczeń prezentowanej analizy należy pominięcie hospitalizacji spowodowanej wystąpieniem ŻChZZ. Ma to wpływ szczególnie w przypadku chorych z ZP, gdzie szacuje się, że 100% populacji wymaga hospitalizacji. Z punktu widzenia rywaroksabanu, skró-



cenie czasu leczenia fazy ostrej ŻChZZ w warunkach domowych, z 21 do 12 dni w przypadku hospitalizacji spowodowanej wystąpieniem ZP, lub z 21 do 15 dni w przypadku hospitalizacji spowodowanej wystąpieniem ZŻG, może okazać się korzystnym zabiegiem, ponieważ zmniejsza oszczędności wynikające ze stosowania dabigatranu. Taka zależność wynika z faktu, iż pierwsze 21 dni leczenia rywaroksabanem charakteryzuje się większymi kosztami dawki dobowej (w przypadku perspektywy wspólnej prawie dwukrotnie większymi kosztami – patrz rozdział 2.6.1.1 i 2.6.1.2) w stosunku do późniejszego okresu czasu. Wpływ tego parametru testowano w analizie wrażliwości przyjmując dwa skrajne założenia: 100% leczonych stanowią chorzy z ZŻG (scenariusz A) oraz 100% leczonych stanowią chorzy z ZP (scenariusz B). Innym czynnikiem, który również w znacznym stopniu oddziałuje na koszty całkowite terapii są koszty terapii HDCz w fazie ostrej (pierwsze 6 dni terapii). Uwzględnienie kosztów HDCz jest podejściem konserwatywnym, ponieważ w rzeczywistości większość pacjentów rozpoczyna leczenie w warunkach szpitalnych i koszty HDCz nie mają bezpośredniego wpływu na wydatki płatnika publicznego. Ze względu na niepewność tego parametru, wpływ tej zmiennej zbadano w analizie wrażliwości (scenariusz C).

Podsumowując wyniki, analiza podstawowa minimalizacji kosztów wykazała, że:

[Redacted text block]

Podsumowując, terapia dabigatranem jest obecnie tańszą opcją terapeutyczną w leczeniu i prewencji wtórnej pacjentów z ŻChZZ, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.

Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Tabela 37. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 23.06.2014.

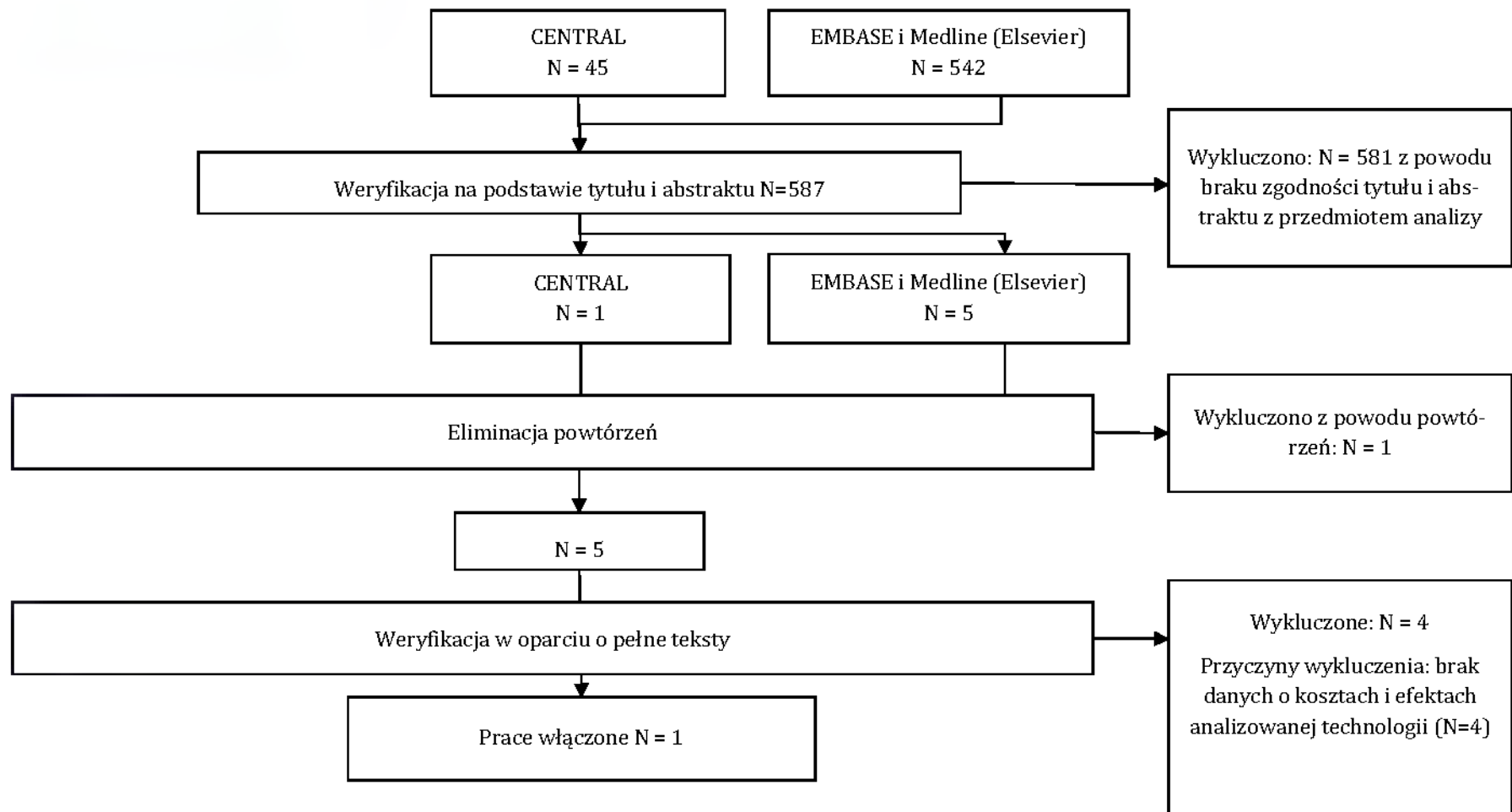
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Embolism and Thrombosis] explode all trees	5773
#2	Pulmonary Embolism	2415
#3	Thromboembolism	3422
#4	Thrombosis Venous	3642
#5	Phlebothrombosis	16
#6	Vein Thrombosis	3565
#7	Deep-Vein Thrombosis	2703
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	10253
#9	dabigatran	252
#10	Pradaxa	15
#11	#9 OR #10	252
#12	#8 AND #11	128
#13	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	24073
#14	Economics	23002
#15	Cost	53233
#16	#13 OR #14 OR #15	56327
#17	#12 AND #16	45

Tabela 38. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – 23.06.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'thromboembolism'/exp OR 'thromboembolism'	347170
#2	'lung embolism'/exp OR 'lung embolism'	61954
#3	#1 OR #2	347226
#4	'dabigatran'/exp OR 'dabigatran'	5594
#5	#3 AND #4	3650
#6	'economics'/exp OR 'economics'	299680
#7	'cost'/exp OR 'cost'	567664
#8	#6 OR #7	768446
#9	#5 AND #8	542



Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych – diagram QUORUM



Aneks 3. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Atay 2011 ¹³	Atay J, Fiumara K, Piazza G, Fanikos J, Goldhaber S.Z. Cost analysis of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation management service. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> (2011) 57:14 SUPPL. 1 (E1188).	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii
Atay 2012 ¹⁴	Atay J.K, Fiumara K, Piazza G, Fanikos J, Goldhaber S.Z. Hospital budget implications of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation service. <i>Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis</i> (2012) 18:2 (181-184).	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii
Cheng 2012 ¹⁵	Cheng JW, Vu H. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for the management of thromboembolic disorders. <i>Clin Ther.</i> 2012 Apr;34(4):766-87.	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii
Marcolino 2014 ¹⁶	Marcolino M, Polanski C.A, Bovendorp A.C.C, Marques N.S, Da Silva L.A, Turquia C.P.B, Ribeiro A.L. Economic evaluation of the new anticoagulant drugs for the prevention of thromboembolic events: A cost-minimization analysis. <i>Global Heart</i> (2014) 9:1 SUPPL. 1 (e63).	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii

Aneks 4. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

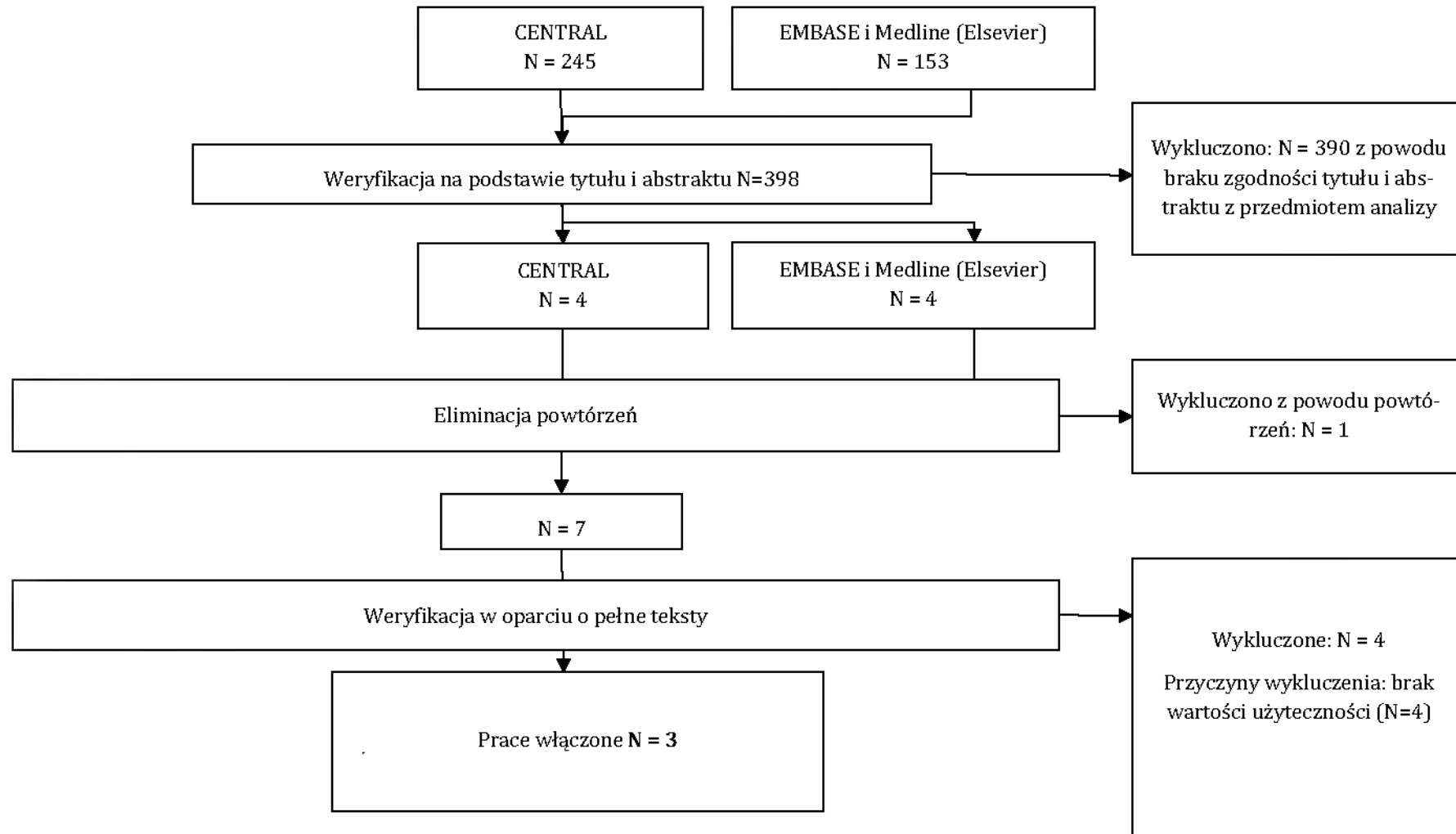
Tabela 39. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 12.06.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Embolism and Thrombosis] explode all trees	5773
#2	Pulmonary Embolism	2415
#3	Thromboembolism	3422
#4	Vein Thrombosis	3565
#5	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4	9540
#6	Search utilit*	10603
#7	#5 AND #6	245

Tabela 40. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – 23.06.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'lung embolism'/exp OR 'lung embolism'	61954
#2	'thromboembolism'/exp OR 'thromboembolism'	347170
#3	#1 OR #2	347226
#4	'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis'	6049
#5	#3 AND #4	153

Aneks 5. Selekcja badań dotyczących użyteczności – diagram QUORUM



Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace włączone

Kod badania	Referencje
Hogg 2013a	Hogg K, Kimpton M, Carrier M, Coyle D, Wells P. Quality of life in acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> (2013) 11 SUPPL. 3 (82-3).
Hogg 2013b	Hogg K, Kimpton M, Carrier M, Coyle D, Forgie M, Wells P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. <i>JAMA Internal Medicine</i> (2013) 173:12 (1067-72).
Sungher 2012	Sungher D.K, Folkerts K, Mcdonald H, Diamantopoulos A. Venous thromboembolism: A systematic literature review to identify multi-attribute utility values for use in economic models. <i>Value in Health</i> (2012) 15:7 (A378).

Aneks 7. Przegląd użyteczności – prace wykluczone

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Jankovic 2006	Jankovic SM, Milovanovic DR. Cost and utility of a low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin for treatment of deep venous thrombosis in a Balkan country: A model analysis. <i>Exp Clin Cardiol.</i> 2006 Summer;11(2):111-6.	brak wartości użyteczności
Kim 2000	Kim HM, Kuntz KM, Cronan JJ. Optimal management strategy for use of compression US for deep venous thrombosis in symptomatic patients: a cost-effectiveness analysis. <i>Acad Radiol.</i> 2000 Feb;7(2):67-76.	brak wartości użyteczności
Gomez-Outes 2006	Gómez-Outes A, Rocha E, Martínez-González J, Kakkar VV. Cost effectiveness of bemiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2006;24(1):81-92.	brak wartości użyteczności
Ferrando 2009	Ferrando A, Pagano E, Scaglione L, Petrinco M, Gregori D, Ciccone G. A decision-tree model to estimate the impact on cost-effectiveness of a venous thromboembolism prophylaxis guideline. <i>Qual Saf Health Care.</i> 2009 Aug;18(4):309-13.	brak wartości użyteczności

Aneks 8. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło
Zakrzepica żył głębokich			
Zakrzepica żył głębokich	EQ-5D	0,62	Sungher 2012
Zakrzepica żył głębokich	SG	0,81	Hogg 2013a
Zakrzepica żył głębokich (w ciągu 4 tyg. od diagnozy)	SG	0,75	Hogg 2013a
Zakrzepica żył głębokich (pacjenci z nowotworem)	SG	0,75	Hogg 2013a
Świeża zakrzepica żył głębokich	SG	0,81	Hogg 2013b
Zatorowość płucna			
Zatorowość płucna	EQ-5D	0,63	Sungher 2012
Świeża zatorowość płucna	SG	0,75	Hogg 2013a
Świeża zatorowość płucna (w ciągu 4 tyg. od diagnozy)	SG	0,65	Hogg 2013a
Świeża zatorowość płucna (pacjenci z nowotworem)	SG	0,71	Hogg 2013a
Świeża zatorowość płucna	SG	0,75	Hogg 2013b
Powikłania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej			
Długoterminowe komplikacje żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	EQ-5D	0,7855	Sungher 2012

SG – metoda „loterii” (*ang. standard gamble*)

Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.1.2	
	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?	1.3, Aneks 1, Aneks 2	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	1.2, 2.8, 3.1, 3.2	
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1	
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	1.2, 2.8, 3.2	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowana technologia,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowana technologia – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	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 technologia, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy.	Analiza minimalizacji kosztów.
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.10	
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1-2.10	
	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?	Załączony do analizy.	
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?	3.1	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	3.1	

5	<p>Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 (a i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 8, zawierają następujące warianty:</p> <p>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, [REDACTED]</p> <p>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? [REDACTED]</p>		
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, 3.2</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; 3.2</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? 3.2</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>	Nie dotyczy (2.7).	Horyzont <1 roku.
8	<p>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?</p>	Aneks 3-7	
9	<p>Czy analiza wrażliwości zawiera:</p> <p>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, 2.9</p> <p>uzasadnienie zakresów zmienności, 2.9</p> <p>oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 3.1.2; 3.2.2</p>		
10	<p>Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:</p> <p>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 3.1; 3.2</p> <p>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 3.1; 3.2</p>		
11	<p>Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?</p>	2.3	

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?	Aneks 1, Aneks 2	
Ogólne adnotacje			
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?	Piśmiennictwo Piśmiennictwo	

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	10
Tabela 2. Nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	11
Tabela 3. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	11
Tabela 4. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	11
Tabela 5. Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	12
Tabela 6. Wszystkie zgony – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	12
Tabela 7. Poważne krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	12
Tabela 8. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	12
Tabela 9. Zdarzenia niepożądane – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	12
Tabela 10. Poważne zdarzenia niepożądane – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	13
Tabela 11. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – dabigatran vs rywaroksaban (porównanie pośrednie).....	13
Tabela 12. Nawrót żylną choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).....	13
Tabela 13. Objawowa zakrzepica żył głębokich – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).....	13
Tabela 14. Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).....	14
Tabela 15. Wszystkie zgony – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).....	14
Tabela 16. Poważne krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).....	14
Tabela 17. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie – dabigatran vs rywaroksaban – profilaktyka wtórna (porównanie pośrednie).....	14
Tabela 18. Publikacje włączone do opracowania.....	15
Tabela 19. Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Pradaxa®.....	19
Tabela 20. Koszt dawki dobowej rywaroksabanu.....	20
Tabela 21. Koszt jednostki oraz dawki dobowej HDCz.	21
Tabela 22. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności.....	23
Tabela 23. Wartości użyteczności wyliczone na potrzeby analizy podstawowej.	23
Tabela 24. Scenariusze analizy wrażliwości.....	24
Tabela 25. Oszacowanie kosztów leczenia jednego chorego z ŻChZZ – analiza podstawowa.....	27
Tabela 26. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii dabigatranem i rywaroksabanem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	29

Tabela 27. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii dabigatranem i rywaroksabanem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.....	30
Tabela 28. Koszty całkowite i inkrementalne (PLN) terapii dabigatranem i rywaroksabanem – jednoczynnikowa analiza wrażliwości, zmiana względna vs analiza podstawowa.....	31
Tabela 29. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – perspektywa NFZ.....	33
Tabela 30. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – perspektywa wspólna.....	33
Tabela 31. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa NFZ.....	35
Tabela 32. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa wspólna.....	36
Tabela 33. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.....	37
Tabela 34. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa wspólna, zmiana bezwzględna vs analiza podstawowa.....	38
Tabela 35. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, zmiana względna vs analiza podstawowa.....	39
Tabela 36. Oszacowanie ilorazu kosztu i efektu – analiza wrażliwości – perspektywa wspólna zmiana względna vs analiza podstawowa.....	40
Tabela 37. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 23.06.2014.....	43
Tabela 38. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – 23.06.2014.....	43
Tabela 39. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 12.06.2014.....	46
Tabela 40. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – 23.06.2014.....	46



Piśmiennictwo

¹ Małgorzata Polkowska, Paulina Wójcik, Tomasz Macioch, Maciej Niewada. Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest. Sierpień 2014.

² Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999; 354:1896-900.

³ Wolowacz S. Brockbank J. Sunderland T.J. Gonschior A.K. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United Kingdom. Value in Health (2013) 16:7 (A526).

⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.

⁵ Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012; <http://www.mp.pl/zakrzepica/wytyczneartykuly/wytyczne/show.html?id=78538>.

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56). Dostęp on-line: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=C50810E1F5C6E9CBC610740AE311AF35?year=2014&act=56>.

⁷ Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do kwietnia 2014 r. Dostęp on-line: http://www.nfz.gov.pl/new/art/6238/refundacja_sty_kwi_2014.xls

⁸ EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral

rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499-510.

⁹ EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012 Apr 5;366(14):1287-97.

¹⁰ Paulina Wójcik, Tomasz Macioch, Małgorzata Polkowska, Maciej Niewada. Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej żylny choroby zakrzepowo-zatorowej. Analiza ekonomiczna. HealthQuest. Sierpień 2014.

¹¹ Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn.* 2010 Jul;120(7-8):276-81.

¹² MAPI Report, "Analysis of EQ-5D data collected in RE-COVER and RE-COVER II studies, and in RE-SONATE study", 2013 – dane nieopublikowane, dostarczone przez zlecniodawcę raportu.

¹³ Atay J, Fiumara K, Piazza G, Fanikos J, Goldhaber S.Z. Cost analysis of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation management service. *Journal of the American College of Cardiology* (2011) 57:14 SUPPL. 1 (E1188).

¹⁴ Atay J.K, Fiumara K, Piazza G, Fanikos J, Goldhaber S.Z. Hospital budget implications of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation service. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* (2012) 18:2 (181-184).

¹⁵ Cheng JW, Vu H. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for the management of thromboembolic disorders. *Clin Ther.* 2012 Apr;34(4):766-87.

¹⁶ Marcolino M, Polanski C.A, Bovendorp A.C.C, Marques N.S, Da Silva L.A, Turquia C.P.B, Ribeiro A.L. Economic evaluation of the new anticoagulant drugs for the prevention of thromboembolic events: A cost-minimization analysis. *Global Heart* (2014) 9:1 SUPPL. 1 (e63).