

**Lixiana® (edoksaban) w leczeniu
zakrzepicy żył głębokich i zatorowości
płucnej oraz zapobieganiu
nawrotowej zakrzepicy żył głębokich
i zatorowości płucnej u dorosłych**

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2016

Autorzy raportu:

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

Wkład pracy:

- [REDACTED] wyszukiwanie informacji, przygotowanie i edycja dokumentu
- [REDACTED] przegląd abstraktów i publikacji w ramach przeglądów systematycznych
- [REDACTED] kierownictwo prac, kontrola ostatecznej wersji raportu
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Maciej Niewada

maciej.niewada@healthquest.pl

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Spis treści

Streszczenie	7
Skróty i akronimy	10
1 Cel opracowania	12
2 Zakres i ogólna metodyka analizy ekonomicznej	13
2.1 Populacja	13
2.2 Perspektywa analizy	13
2.3 Interwencja	13
2.4 Komparatory	13
2.5 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	14
2.6 Strategia analityczna	16
2.7 Horyzont czasowy i dyskontowanie	17
2.7.1 Horyzont czasowy	17
2.7.2 Dyskontowanie	17
3 Analiza minimalizacji kosztów – metodyka	18
3.1 Parametry kliniczne	18
3.2 Koszty	18
3.2.1 Koszty leków	18
3.3 Zestawienie parametrów modelu	25
3.4 Zakres analizy wrażliwości	26
3.4.1 Scenariusz A	26
3.5 Analiza progowa	26
4 Analiza kosztów-użyteczności – metodyka	28
4.1 Struktura i opis modelu	28
4.2 Parametry kliniczne modelu	31
4.2.1 Prawdopodobieństwa przyjęte dla I linii terapii (przed nawrotem ŻChZZ) ..	33
4.2.2 Prawdopodobieństwa przyjęte dla II linii terapii (po nawrocie ŻChZZ)	34
4.2.3 Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	38
4.2.4 Prawdopodobieństwa wystąpienia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH)	38

4.2.5	Prawdopodobieństwa wystąpienia zespołu pozakrzepowego (PTS)	39
4.2.6	Prawdopodobieństwo niepełnosprawności po epizodzie ICH	40
4.2.7	Prawdopodobieństwa zgonu związane z poszczególnymi stanami zdrowia	40
4.3	Koszty	42
4.3.1	Koszty leków z grupy NOAC.....	42
4.3.2	Koszty leków z grupy VKA.....	43
4.3.3	Koszty HDCz.....	44
4.3.4	Koszty diagnostyki ŻChZZ	44
4.3.5	Koszt hospitalizacji związanej z ŻChZZ	45
4.3.6	Koszty monitorowania i podania	45
4.3.7	Koszty powikłań	47
4.4	Użyteczności	54
4.4.1	Wartości ogólnopopulacyjne	54
4.4.2	Użyteczności związane z ŻChZZ	54
4.4.3	Dekrementy użyteczności związane z przyjmowaniem terapii.....	55
4.4.4	Dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi oraz powikłaniami.....	56
4.5	Zestawienie parametrów modelu.....	58
4.6	Zakres analizy wrażliwości	61
4.7	Analiza progowa.....	63
4.8	Walidacja modelu.....	63
5	Wyniki	64
5.1	Analiza minimalizacji kosztów	64
5.1.1	Analiza podstawowa.....	64
5.1.2	Analiza wrażliwości	65
5.2	Analiza kosztów-użyteczności	66
5.2.1	Analiza podstawowa.....	66
5.2.2	Analiza wrażliwości	67
5.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	79
6	Ograniczenia.....	83
6.1	Analiza minimalizacji kosztów	83

6.2	Analiza kosztów-użyteczności	83
7	Podsumowanie i wnioski	85
8	Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	87
9	Aneks 2. Przegląd systematyczny użyteczności	93
10	Aneks 3. Zestawienie HDCz	122
11	Aneks 4. Wycena punktów rozliczeniowych oparta na kontraktach NFZ	124
12	Aneks 5. Zestawienie parametrów wykorzystanych w PSA	135
	Spis tabel	138
	Spis rycin	142
	Piśmiennictwo	143

Streszczenie

Cel

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wyników analizy ekonomicznej stosowania edoksabanu (Lixiana®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnymi w Polsce, refundowanymi w ww. wskazaniu nowymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (dabigatran, rywaroksaban) oraz grupą antagonistów witaminy K (VKA) – warfaryna i acenokumarol.

Metodyka

W analizie założono finansowanie edoksabanu ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 22.0 przy odpłatności 30%. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent).

W zakresie porównania edoksabanu i nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych, zdecydowano się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów, natomiast dla porównania z grupą VKA – analizę kosztów-żyteczności.

Analiza minimalizacji kosztów

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto sześciomiesięczny horyzont czasowy, który dodatkowo rozszerzono do roku, aby ułatwić interpretację wyników w kategoriach roku finansowego. W analizie minimalizacji kosztów nie zastosowano dyskontowania z uwagi na zastosowany horyzont. W analizie uwzględniono koszty leków: edoksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu oraz heparyn drobnocząsteczkowych, które są dodatkowo stosowane w ramach każdej z terapii.

Na podstawie danych klinicznych przyjęto, że w przypadku edoksabanu 17,8% pacjentów będzie stosowało zredukowaną dawkę (30mg), pozostali pacjenci dawkę 60mg. W przypadku dabigatranu przyjęto, na podstawie zidentyfikowanej analizy weryfikacyjnej AOTM dla leku Pradaxa® (dabigatran), że zredukowaną dawkę (220 mg) będzie otrzymywało 25% pacjentów, zaś pozostali pełną dawkę 300 mg na dobę.

Założono również, że wszyscy pacjenci stosujący edoksaban i dabigatran będą przed rozpoczęciem terapii stosować heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz). Przyjęto również na podstawie zidentyfikowanej analizy weryfikacyjnej AOTM, że 65% pacjentów stosujących rywaroksaban będzie również przyjmowało heparyny drobnocząsteczkowe. Jedynie pacjenci w ramieniu edoksabanu będą stosować HDCz przez 7 dni, pozostali przez 6 dni.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne podejście do struktury terapii heparynami drobnocząsteczkowymi.

Analiza kosztów-użyteczności

W ramach analizy kosztów-użyteczności oszacowano koszty i efekty zdrowotne w dożywotnym horyzoncie czasowym z miesięcznymi cyklami. W tym celu wykorzystano model otrzymany od Zamawiającego, wykorzystany uprzednio do oceny opłacalności stosowania edoksabanu w Wielkiej Brytanii. Na potrzeby niniejszego opracowania model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, polskich tablic trwania życia, polskich użyteczności ogólnopopulacyjnych oraz odpowiednich wartości stóp dyskontowych (zgodnie z polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych zastosowano stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych).

Do modelu włączono pacjentów ze zdiagnozowaną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną), u których stosuje się pierwszą linię leczenia: heparyny drobnocząsteczkowe przez krótki czas, a następnie terapię edoksabaniem lub antagonistą witaminy K (warfaryną lub acenokumarolem). Założono maksymalny czas trwania terapii 12 miesięcy. Pacjenci w tym stanie zdrowia mogą doświadczać powikłań związanych z ŻChZZ (PTS lub CTEPH), zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem terapii (krwawień) lub nawrotu choroby. W modelu pacjenci po pierwszym nawrocie choroby rozpoczynają II linię terapii. W tym przypadku możliwe jest stosowanie dabigatranu i rywaroksabanu, aby wynik porównania oprzeć w maksymalnym stopniu na kosztach i efektach związanych bezpośrednio z porównywanymi technologiami (w analizie wrażliwości możliwe jest stosowanie edoksabanu, VKA, dabigatranu lub rywaroksabanu).

W modelu uwzględniono parametry kliniczne (epizody nawrotu choroby, klinicznie istotnych krwawień: mniejszych i poważnych oraz powikłań związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową), koszty (koszty leków, koszty nawrotów ŻChZZ oraz powikłań) oraz użyteczności (związane z ŻChZZ, z przyjmowaniem terapii oraz ze zdarzeniami niepożądanymi).

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności, przyjęcie odmiennego schematu stosowania leków w II linii terapii, alternatywne zestawy stóp dyskontowych, prawdopodobieństw nawrotu ŻChZZ, kosztów wizyt monitorujących oraz kosztów związanych z mniejszymi klinicznie istotnymi krwawieniami. Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

Analiza minimalizacji kosztów

The table content is completely redacted with black bars.

[Redacted text block]

Analiza kosztów-użyteczności

[Redacted text block]

Podsumowanie

[Redacted text block]

Podsumowując, wyniki przeprowadzonych analiz dowodzą, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lixiana® (edoksaban) jest uzasadnione klinicznie i ekonomicznie.

Skróty i akronimy

AF	Migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CH	cena hurtowa
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRNBE	klinicznie istotne mniejsze krwawienie (ang. <i>Clinically relevant non-major bleeding episode</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DŚ	dopłata świadczeniobiorcy
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
ICH	krwawienie śródczaszkowe (ang. <i>intracranial hemorrhage</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
INAHTA	<i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INR	znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny (ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LF	limit finansowania
MBE	poważne krwawienie (ang. <i>major bleeding episode</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
n-ICH MB	poważne krwawienie inne niż śródczaszkowe (ang. <i>non-intracranial hemorrhage major bleeding</i>)
NOAC	nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. <i>novel oral anticoagulants</i>)
nZP	nawrót zatorowości płucnej
nŻŻG	nawrót zakrzepicy żył głębokich
nŻChZZ	nawrót żylną chorobą zakrzepowo-zatorową
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i>)
PLN	polski złoty
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PTS	zespół pozakrzepowy (ang. <i>Post-Thrombotic Syndrome</i>)
QALY	Zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years-gained</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
USG	badanie ultrasonograficzne
VKA	antagonista witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHOCC	<i>WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology</i>
ZP	zatorowość płucna
ŻŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylną chorobą zakrzepowo-zatorową

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wyników analizy ekonomicznej stosowania edoksabanu (Lixiana®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Oceny dokonano w porównaniu z dostępnymi w Polsce, refundowanymi w ww. wskazaniu nowymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (dabigatran, rywaroksaban) oraz grupą antagonistów witaminy K (VKA) – warfaryna i acenokumarol.

2 Zakres i ogólna metodyka analizy ekonomicznej

2.1 Populacja

Populacją uwzględnioną w analizie są dorośli pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną) lub ryzykiem nawrotu tej choroby.

2.2 Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono, zgodnie z wymogami ustawowymi, w dwóch wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent).

2.3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest edoksaban (Lixiana®) w formie:

- 30 tabletek po 60 mg w opakowaniu, dawkowany raz dziennie w dawce 60 mg oraz
- 30 tabletek po 30 mg w opakowaniu, dawkowany raz dziennie w dawce 30 mg.

2.4 Komparatory

Wybór komparatorów oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie APD Lixiana® 2016. Ostatecznie założono, że właściwymi komparatorami w ramach analizy ekonomicznej są:

- dabigatran (Pradaxa®, w grupie limitowej „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”), stosowany w dawce 300 mg lub 220 mg dziennie,
- rywaroksaban (Xarelto®, w grupie limitowej „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”), stosowany w dawce 30 mg lub 20 mg dziennie,
- antagonisty witaminy K (grupa VKA), w której znajdują się leki obecnie refundowane w grupie limitowej „21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K”:
 - acenokumarol (Acenocumarol WZF®), stosowany w dawce 4 mg dziennie,
 - warfaryna (Warfin®), stosowana w dawce 5 mg dziennie.

Rywaroksaban według aktualnych wskazań: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył

głębokich u osób powyżej 18 roku życia” jest komparatorem jedynie w subpopulacji pacjentów z ZZG lub pacjentów leczonych profilaktycznie, po przebytej ostrej zakrzepicy żył głębokich. To zawężenie populacji dla tego konkretnego komparatora nie wpływa na metodykę analizy ekonomicznej i interpretacje wyników.

Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej [PWPiL ŻChZZ 2012] nie wyróżniają acenokumarolu lub warfaryny jako preferowanej substancji w grupie VKA. W wytycznych zauważono jednak, że acenokumarol i warfaryna mają podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz taką samą skuteczność substancji w zapobieganiu incydentom zakrzepowym. Założono zatem, że oba leki można traktować jako równorzędne, zostały więc potraktowane jako jeden komparator – grupa antagonistów witaminy K.

W wyborze komparatorów uzasadnione wydaje się założenie, że lekarze przy wyborze metody leczenia w pierwszej kolejności kierują się grupą terapeutyczną. Tak więc lekarze w pierwszej kolejności wybierają między grupą antagonistów witaminy K oraz grupą nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych. Biorą przy tym pod uwagę różnice w monitorowaniu pacjentów (u pacjentów przyjmujących preparaty z grupy VKA należy regularnie badać znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny, INR). Dopiero w drugiej kolejności lekarze wybierają pomiędzy poszczególnymi preparatami, których monitorowanie, forma podania oraz profil bezpieczeństwa i skuteczności się nie różni [AK Lixiana® 2016]. Z powyższych założeń wynika, że w kontekście procesu oceny technologii medycznej bardziej istotne jest porównanie edoksabanu z dabigatranem i rywaroksabanem, tj. innymi lekami z grupy NOAC refundowanymi w Polsce. Niemniej, uwzględniono także VKA jako komparator dla przedstawienia pełniejszego tła.

2.5 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [Ustawa z 12 maja 2011] *„Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;*
- 2) podobnej skuteczności.”*

Edoksaban spełnia kryteria podobnego działania terapeutycznego, zbliżonego mechanizmu działania oraz tych samych wskazań lub przeznaczeń w stosunku do heparyn drobnocząsteczkowych i leków o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, dlatego w niniejszej analizie założono, że będzie refundowany w ramach grupy limitowej „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”.

Zgodnie z art. 2 ust. 13 ww. ustawy odpowiednik definiowany jest jako *„lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku*

różnic postaci farmaceutycznej". Obecnie w grupie limitowej 22.0 nie znajduje się substancja, dla której edoksaban zgodnie z przedstawioną definicją zostałaby zaklasyfikowany jako odpowiednik.

Zgodnie z art. 14 ust. 1 „*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 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r. minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2016 roku wynosi 1850 PLN [Rozporządzenie RM].

Z uwagi na charakter choroby, terapia edoksabanem wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. W celu określenia kwalifikacji do odpłatności wyznaczono koszt miesięcznej terapii, przy uwzględnieniu obowiązującej wysokości minimalnego wynagrodzenia (1850 PLN) [Rozporządzenie RM], średniej liczby dni w miesiącu ($365,25/12=30,44$) oraz deklarowanej urzędowej ceny zbytu netto.

2.6 Strategia analityczna

Zgodnie z art. 5 ust. 3 rozporządzenia MZ 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: „*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.*” [Rozporządzenie MZ].

Wyniki analizy klinicznej pozwalają wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności dla edoksabanu i rywaroksabanu oraz dabigatranu. W związku z powyższym dla porównania z wybranymi komparatorami zdecydowano się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów [por. rozdz. 3]. Dla tego porównania nie przeprowadzono zatem analiz:

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

W analizie minimalizacji kosztów 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*” [Rozporządzenie MZ].

Zgodnie z art. 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.” [Rozporządzenie MZ]. W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono zatem analizę progową zrównującą całkowity koszt terapii edoksabanem i dabigatranem lub edoksabanem i rywaroksabanem.

Z uwagi na fakt, że w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania edoksabanu w porównaniu do grupy VKA, wystąpiły istotne statystycznie różnice, dla tego porównania przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności zgodnie z art. 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia MZ z 2 kwietnia 2012 r. [por. rozdz. 4].

2.7 Horyzont czasowy i dyskontowanie

2.7.1 Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy powinien być tak długi, aby możliwa była ocena różnic pomiędzy efektami klinicznymi, jakością życia i kosztami ocenianej terapii oraz komparatorów. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: „*Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.*” [AOTMiT 2009]. Ponieważ ryzyko nawrotu ŻChZZ występuje w ciągu całego życia pacjenta, w analizie kosztów-użyteczności zastosowano dożywotni horyzont, który zatem najpełniej odzwierciedla różnice pomiędzy terapiami.

W analizie minimalizacji kosztów nie uwzględniano efektów klinicznych, a zatem nie ma potrzeby odzwierciedlania tych efektów w dłuższym horyzoncie. Przyjęto horyzont sześciu miesięcy (na podstawie badania Hokusai-VTE). Dodatkowo, aby ułatwić interpretację wyników w kategoriach roku finansowego, przedstawiono również wyniki dla horyzontu rocznego analizy. Nie wszystkie koszty narastały proporcjonalnie (np. koszt heparyn drobnocząsteczkowych, stosowanych jedynie na początku terapii, oraz koszt rywaroksabanu stosowanego w mniejszej dawce jedynie przez pierwsze trzy tygodnie, por. niżej), z tego powodu koszty roczne nie są podwojeniem kosztów półrocznych.

2.7.2 Dyskontowanie

W analizie kosztów-użyteczności wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów. W analizie wrażliwości testowano wpływ następujących wartości stóp dyskontowych na wyniki analizy:

- 5% stopa dyskontowa dla kosztów i efektów,
- 5% stopa dyskontowa dla kosztów i brak dyskontowania efektów,
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

W analizie minimalizacji kosztów nie zastosowano dyskontowania ze względu na krótki horyzont analizy (maksymalnie jeden rok).

3 Analiza minimalizacji kosztów – metodyka

3.1 Parametry kliniczne

Wyniki analizy klinicznej sugerują podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa dla edoksabanu i dabigatranu oraz rywaroksabanu. Z tego powodu efekty zdrowotne nie były przedmiotem niniejszej analizy minimalizacji kosztów.

3.2 Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków: edoksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu oraz heparyn drobnocząsteczkowych, które są dodatkowo stosowane w ramach każdej z terapii. W analizie nie uwzględniono kosztów ponoszonych na monitorowanie leczenia oraz kosztów działań niepożądanych: te koszty są równe w każdym z ramion analizy (z uwagi na jednakowe monitorowanie oraz porównywalny profil bezpieczeństwa i skuteczności), więc ich uwzględnienie nie zmieniłoby bezwzględnych różnic między ogólnymi kosztami terapii, wyników analizy progowej, itd. Koszty podania preparatów nie występowały w żadnym z ramion analizy, zostały zatem również pominięte.

3.2.1 Koszty leków

3.2.1.1 Edoksaban (Lixiana®)

Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o finansowanie edoksabanu w ramach refundacji leku z odpłatnością 30% w ramach istniejącej grupy limitowej: „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”. Wniosek refundacyjny obejmuje dwie prezentacje preparatu Lixiana®:

- 30 tabletek po 30 mg i
- 30 tabletek po 60 mg.

[Redacted]

W grupie 22.0 podstawę limitu wyznacza produkt Clexane®, opakowanie 10 amp.-strz. po 0,6 ml enoksaparynu, którego cena detaliczna wynosi 157,93 PLN [Rozporządzenie MZ].

[Redacted]

Tab. 1. Ceny i koszty stosowania preparatów Lixiana®.

Kategoria	Lixiana® 30 tabl., 30 mg	Lixiana® 30 tabl., 60 mg
[1] Cena zbytu netto [PLN]		
[2] Urzędowa cena zbytu [PLN]		
[3] Cena hurtowa brutto [PLN]		
[4] Cena detaliczna [PLN]		
[5] Wysokość limitu finansowania [PLN]		
[6] Odpłatność (%)		
[7] Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]		
[8] Koszt NFZ [PLN]		
[9] Liczba DDD w opakowaniu		
[10] Koszt DDD z perspektywy NFZ [PLN]		
[11] Koszt DDD z perspektywy wspólnej [PLN]		
<p>Objaśnienia wyliczeń:</p> <p>[2] = [1] + VAT (8% * [1])</p> <p>[3] = [2] + marża hurtowa (5% z [2])</p> <p>[4] = [3] + marża detaliczna (naliczana od ceny hurtowej leku, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej)</p> <p>[5] - na podstawie podstawy limitu w grupie</p> <p>[6] - wg wniosku</p> <p>[7] = [4] - [5] + [5] * 30%</p> <p>[8] = [4] - [7]</p> <p>[10] = [8] / [9]</p> <p>[11] = [4] / [9]</p>		

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, edoksaban w leczeniu oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej powinno się stosować w dawce 60 mg, raz na dobę, po wstępnym leczeniu przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez co najmniej 5 dni [ChPL Lixiana®]. Jednocześnie w ChPL wskazano, że w przypadku niezastawkowego migotania przedsionków oraz ŻChZZ zalecana dawka to 30 mg edoksabanu raz na dobę u pacjentów z jednym lub więcej spośród następujących czynników klinicznych:

- umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 15-50 ml/min),
- mała masa ciała ≤60 kg,
- jednoczesne stosowanie następujących inhibitorów glikoproteiny P (P-gp): cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna lub ketokonazol.

W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że część pacjentów będzie miała wskazania do stosowania dawki 30 mg, natomiast pozostali będą stosować pełną dawkę 60 mg. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne dawki przyjęto na podstawie badania Hokusai-VTE, wg którego populacja pacjentów ze wskazaniami do przyjmowania niższej dawki leku stanowiła 17,8%. Przyjęto zatem, że 17,8% pacjentów będzie stosowało dawkę 30 mg dziennie, natomiast pozostali (82,2%) 60 mg dziennie.

Strukturę i dobowe koszty terapii edoksabanem przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Struktura i koszty dobowej terapii edoksabanem.

Prezentacja	Odsetek pacjentów stosujących wskazaną dawkę	Koszt dobowej terapii	
		perspektywa NFZ [PLN]	perspektywa wspólna [PLN]
Lixiana® 30 mg	17,80%		
Lixiana® 60 mg	82,20%		
ŚREDNIO			

3.2.1.2 Dabigatran (Pradaxa®)

W leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ refundowane są obecnie dwie prezentacje preparatu Pradaxa®:

- Pradaxa®, 30 kapsułek po 110 mg, kod EAN: 5909990641260,
- Pradaxa®, 30 kapsułek po 150 mg, kod EAN: 5909990887453.

Oszacowano ceny ww. preparatów analogicznie do preparatu Lixiana®, w oparciu o koszt refundacji preparatu wyznaczającego limit w grupie 22.0. Zgodnie z WHOCC przyjęto DDD dla dabigatranu równą 300 mg [WHOCC Pradaxa®]. Po analizie oszacowanych i zawartych w obwieszczeniu MZ [Obwieszczenie MZ] kosztów, ustalono, że różnice wynikają z wykorzystania nieaktualnego DDD w kalkulacji cen w obwieszczeniu. Zdecydowano się zatem wykorzystać ceny oszacowane w analizie (por. Tab. 3).

Niniejsza kalkulacja pozostaje w zgodności z przepisami ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r Art. 15 ust 9, gdzie wskazano: „Wysokość limitu finansowania za opakowanie jednostkowe jest równa iloczynowi kosztu DDD podstawy limitu i liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, z uwzględnieniem urzędowej marży detalicznej. W przypadku gdy DDD nie jest określone[,] do wyliczenia limitu finansowania przyjmuje się koszt terapii dziennej i ilość terapii dziennej w danym opakowaniu”.

Równocześnie należy wskazać, że zgodnie z Art 15 ust 14 niniejszej ustawy nie zachodzą okoliczności: „W przypadku, gdy DDD jest niższe od najczęściej stosowanej dobowo dawki leku (PDD)[,] podstawę limitu minister właściwy do spraw zdrowia może wyznaczyć na podstawie PDD” uzasadniające przyjęcie kalkulacji w oparciu o nieaktualne wartości DDD stanowiące podstawę do obliczeń limitu finansowania w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia [Obwieszczenie MZ].

Tab. 3. Ceny i koszty stosowania preparatów Pradaxa® (obliczenia analogicznie jak dla edoksabanu).

Kategoria	Pradaxa® 30 kaps., 110 mg, kod EAN: 5909990641260	Pradaxa® 30 kaps., 150 mg, kod EAN: 5909990887453
Cena zbytu netto [PLN]	125,00	125,78
Urzędowa cena zbytu [PLN]	135,00	135,84
Cena hurtowa brutto [PLN]	141,75	142,63
Cena detaliczna [PLN]	151,47	154,25
Wysokość limitu finansowania [PLN]	57,91	78,97
Odpłatność (%)	30%	30%
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	110,93	98,97
Koszt NFZ [PLN]	40,54	55,28
Liczba DDD w opakowaniu	11	15
Koszt DDD z perspektywy NFZ [PLN]	3,6855	3,6853
Koszt DDD z perspektywy łącznej [PLN]	13,7700	10,2833

Według charakterystyki produktu leczniczego zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa® w wymienionym wskazaniu jest 300 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę, po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni. Natomiast w przypadku prewencji udarów mózgu w migotaniu przedsionków oraz ZZG lub ZP, u pacjentów:

- w wieku 80 lat lub starszych oraz
- jednocześnie przyjmujących werapamil,

zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa® jest 220 mg, w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę.

Dla następujących grup pacjentów:

- pacjenci w wieku 75-80 lat,
- pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek,
- pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym,
- inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień,

dobowa dawka produktu Pradaxa®: 300 lub 220 mg jest ustalana w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień [ChPL Pradaxa®].

Ponieważ preparat Pradaxa® 110 mg (30 kaps.) jest refundowany również w innym wskazaniu, nie przyjęto struktury rynku na podstawie danych NFZ. Zamiast tego założono, że 25% pacjentów w modelu będzie stosowało prezentację 110 mg, natomiast 75% – prezentację 150 mg. Takie podejście zostało już uprzednio zweryfikowane przez AOT-MiT w Analizie weryfikacyjnej dla leku Pradaxa® [AWA Pradaxa® 2014]. Z uwagi na brak danych pozwalających na zmianę tego założenia, przyjęto je w niniejszym opracowaniu.

Strukturę i dobowe koszty terapii dabigatranem (przyjmowania dawki 220 mg lub 300 mg) przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 4. Struktura i koszty dobowej terapii dabigatranem.

Prezentacja	Odsetek pacjentów stosujących wskazaną dawkę	Koszt dobowej terapii	
		perspektywa NFZ [PLN]	perspektywa wspólna [PLN]
Pradaxa® 220 mg	25%	2,7027	10,0980
Pradaxa® 300 mg	75%	3,6853	10,2833
ŚREDNIO		3,4397	10,2370

3.2.1.3 Rywaroksaban (Xarelto®)

W leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ refundowane są obecnie trzy prezentacje preparatu Xarelto®:

- Xarelto®, 14 tabletek powlekanych po 15 mg, kod EAN: 5909990910601,
- Xarelto®, 42 tabletki powlekane po 15 mg, kod EAN: 5909990910663,
- Xarelto®, 14 tabletek powlekanych po 20 mg, kod EAN: 5909990910700.

Ponieważ koszty preparatów Xarelto® w aktualnym obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków [Obwieszczenie MZ] są ustalane w oparciu o nieaktualną dawkę DDD dla preparatu, oszacowano nowe ceny. Ceny szacowano analogicznie do preparatu Lixiana® w oparciu o koszt refundacji preparatu wyznaczającego limit w grupie 22.0. Zgodnie z WHOCC przyjęto DDD dla rywaroksabanu, równą 20 mg [WHOCC rywaroksaban]. Wszystkie ceny przedstawiono w Tab. 5.

Niniejsza kalkulacja pozostaje w zgodności z przepisami ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r Art. 15 ust 9, gdzie wskazano: „Wysokość limitu finansowania za opakowanie jednostkowe jest równa iloczynowi kosztu DDD podstawy limitu i liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, z uwzględnieniem urzędowej marży detalicznej. W przypadku gdy DDD nie jest określone[,] do wyliczenia limitu finansowania przyjmuje się koszt terapii dziennej i ilość terapii dziennej w danym opakowaniu”.

Równocześnie należy wskazać, że zgodnie z Art 15 ust 14 niniejszej ustawy nie zachodzą okoliczności: „W przypadku, gdy DDD jest niższe od najczęściej stosowanej dobowo dawki leku (PDD)[,] podstawę limitu minister właściwy do spraw zdrowia może wyznaczyć na podstawie PDD” uzasadniające przyjęcie kalkulacji w oparciu o nieaktualne wartości DDD stanowiące podstawę do obliczeń limitu finansowania w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia [Obwieszczenie MZ].

Tab. 5. Ceny preparatów Xarelto® (obliczenia analogicznie jak dla edoksabanu).

Kategoria	Xarelto® 14 szt., 15 mg, kod EAN: 5909990910601	Xarelto® 42 szt., 15 mg, kod EAN: 5909990910663	Xarelto® 14 szt., 20 mg, kod EAN: 5909990910700
Cena zbytu netto [PLN]	119,28	357,84	119,28
Urzędowa cena zbytu [PLN]	128,82	386,47	128,82
Cena hurtowa brutto [PLN]	135,26	405,79	135,26
Cena detaliczna [PLN]	144,74	421,76	146,40
Wysokość limitu finansowania [PLN]	55,28	165,83	73,70
Odpłatność (%)	30%	30%	30%
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	106,04	305,68	94,81
Koszt NFZ [PLN]	38,70	116,08	51,59
Liczba DDD w opakowaniu	10,5	31,5	14
Koszt DDD z perspektywy NFZ [PLN]	3,6857	3,6851	3,6850
Koszt DDD z perspektywy łącznej [PLN]	13,7848	13,3892	10,4571

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego rywaroksaban w leczeniu ostrej fazy ZŻG i ZP powinien być stosowany w dawce 15 mg dwa razy na dobę (30 mg dziennie) przez pierwsze trzy tygodnie (21 dni), a następnie 20 mg raz na dobę w ramach kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP (por. Tab. 6) [ChPL Xarelto®].

W modelu przyjęto zatem, że podczas pierwszych 21 dni pacjenci będą stosować preparat Xarelto®, 14 tabl., 15 mg, lub Xarelto®, 42 tabl., 15 mg. Następnie, rozpoczynając od 22. dnia, wszyscy pacjenci będą stosowali preparat Xarelto® 20 mg. Odsetek pacjentów stosujących poszczególne prezentacje w ciągu 21 dni oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres od stycznia do grudnia 2015 roku (sprzedaż Xarelto®, 14 tabl., 15 mg wynosiła 51 068 opakowań, natomiast sprzedaż Xarelto®, 42 tabl., 15 mg wynosiła 14 881 opakowań) [dane NFZ].

Tab. 6. Schemat dawkowania preparatów Xarelto®.

Schemat dawkowania		Dawka dobową	Preparat
Dzień 1-21	15 mg, 2x na dobę	30 mg	Xarelto®, 14 tabl., 15 mg, kod EAN: 5909990910601, Xarelto®, 42 tabl., 15 mg, kod EAN: 5909990910663
Dzień 22 i kolejne	20 mg, 1x na dobę	20 mg	Xarelto®, 14 tabl., 20 mg, kod EAN: 5909990910700

Strukturę i dobowe koszty terapii rywaroksabanem przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Struktura i oszacowane koszty dobowej terapii rywaroksabanem.

Preparat	Opakowaie	Odsetek pacjentów stosujących wskazaną prezentację	Długość stosowania	Koszt dobowej terapii	
				perspektywa NFZ [PLN]	perspektywa wspólna [PLN]
Xarelto® 15 mg	15 mg x 14	53,35%	przez pierwsze 21 dni terapii	5,5286	20,6771
	15 mg x 42	46,65%	przez pierwsze 21 dni terapii	5,5276	20,0838
ŚREDNIO*				5,5281	20,4004
Xarelto® 20 mg	20 mg x 14	100,00%	od 22. dnia terapii	3,6850	10,4571
ŚREDNIO (horyzont=6 miesięcy)#				3,8969	11,6005
ŚREDNIO (horyzont=12 miesięcy)#				3,7910	11,0288
* koszt ważony udziałem prezentacji;					
# koszt ważony czasem terapii (zakładając 6 miesięcy = 365,25/2 dni, 12 miesięcy = 365,25 dni)					

3.2.1.4 Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz)

Zgodnie z ChPL w fazie ostrej ŻChZZ pacjenci leczeni edoksabanem [ChPL Lixiana®] lub dabigatranem [ChPL Pradaxa®] powinni przyjmować heparyny drobnocząsteczkowe przez przynajmniej pięć dni. W analizie uwzględniono zatem również koszty stosowania HDCz. Na podstawie wskazań zawartych w ChPL założono, że 100% pacjentów stosujących edoksaban i dabigatran będzie również stosowało HDCz. W charakterystyce produktu leczniczego dla rywaroksabanu [ChPL Xarelto®] nie wskazano na konieczność stosowania heparyn drobnocząsteczkowych, jednak na podstawie badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE można wnioskować, że w praktyce klinicznej część pacjentów będzie również przyjmowała HDCz. Przyjęto odsetek równy 65% na podstawie analizy weryfikacyjnej produktu Pradaxa® [AWA Pradaxa® 2015]. Należy przy tym zauważyć, że średni odsetek pacjentów stosujących HDCz w badaniach EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE (na które powołuje się ww. analiza) wynosi ok. 83%. Przyjęcie zatem odsetka na podstawie analizy weryfikacyjnej jest podejściem bezpiecznym.

W ramieniu edoksabanu czas stosowania HDCz przyjęto na podstawie mediany czasu stosowania (7 dni) z badania Hokusai-VTE. Dla dabigatranu i rywaroksabanu konserwatywnie przyjęto czas stosowania HDCz równy 6 dni. Jest to podejście wcześniej zweryfikowane przez AOTMiT (na podstawie AWA Pradaxa® 2015).

Ostatecznie strukturę i czas stosowania HDCz w poszczególnych ramionach przedstawiono w Tab. 8.

Co istotne, uwzględnienie kosztów HDCz jest podejściem konserwatywnym. W rzeczywistości większość pacjentów rozpoczyna terapię fazy ostrej w warunkach szpitalnych, więc koszty HDCz nie mają bezpośredniego wpływu na wydatki płatnika publicznego. Ponieważ w ramieniu edoksabanu, HDCz stosuje większy odsetek pacjentów niż w ramieniu rywaroksabanu zaś czas stosowania jest dłuższy dla edoksabanu niż dla rywaroksabanu

i dabigatranu, uwzględnienie kosztów HDCz jest niekorzystne z punktu widzenia analizowanej technologii, zatem jest to podejście najbardziej zachowawcze w odniesieniu do ocenianego leku.

Tab. 8. Struktura stosowania heparyn drobnocząsteczkowych.

Ramię	Odsetek stosujących pacjentów	Długość stosowania
edoksaban	100%	7 dni
dabigatran	100%	6 dni
rywaroksaban	65%	6 dni

Koszty HDCz oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków [Obwieszczenie MZ] oraz danych sprzedażowych NFZ za okres od stycznia do grudnia 2015 roku [dane NFZ]. Do grupy heparyn drobnocząsteczkowych włączono substancje czynne ujęte w obwieszczeniu MZ: enoksaparyna, dalteparyna i nadroparyna. Oszacowano średni koszt grupy HDCz zważony udziałem sprzedaży DDD poszczególnych preparatów w sprzedaży całkowitej. Zgodnie z WHOCC, DDD dla dalteparyny wynosi 2500 j.m., enoksaparyny – 2000 j.m. natomiast dla nadroparyny – 2850 j.m. Średnie koszty dobowej terapii HDCz zestawiono w Tab. 9.

Zestawienie wszystkich preparatów HDCz oraz oszacowane średnie ceny przedstawiono w rozdz. 10.

Tab. 9. Koszty dobowej terapii HDCz.

	Koszt dobowej terapii	
	perspektywa NFZ [PLN]	perspektywa wspólna [PLN]
HDCz	5,1121	5,5798

W Tab. 10 zestawiono również całkowite koszty stosowania HDCz dla każdego ramienia analizy (równe w obu horyzontach czasowych), jako: [% stosujących] * [czas] * [koszt dobowy].

Tab. 10. Całkowite koszty stosowania HDCz dla każdego ramienia analizy.

Ramię	Koszt terapii	
	perspektywa NFZ [PLN]	perspektywa wspólna [PLN]
edoksaban	35,7848	39,0584
dabigatran	30,6727	33,4787
rywaroksaban	19,9373	21,7611

3.3 Zestawienie parametrów modelu

Poniżej zestawiono wartości parametrów wykorzystanych w analizie minimalizacji kosztów stosowania edoksabanu w porównaniu z dabigatranem oraz rywaroksabanem (analiza podstawowa) (por. Tab. 11).

Tab. 11. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie minimalizacji kosztów.

Parametr modelu		Wartość [PLN]	Rozdz.		
parametry kliniczne – przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zatem parametry kliniczne nie były przedmiotem niniejszej analizy					
koszty					
średnie dziennie koszty terapii	edoksaban	perspektywa NFZ		3.2.1.1	
		perspektywa wspólna			
	dabigatran	perspektywa NFZ	3,4397	3.2.1.2	
		perspektywa wspólna	10,2370		
	rywaroksaban	horyzont – 6 miesiące	perspektywa NFZ	3,8969	3.2.1.3
			perspektywa wspólna	11,6005	
horyzont – 12 miesiące		perspektywa NFZ	3,7910		
		perspektywa wspólna	11,0288		
całkowite koszty terapii	HDCz – ramię edoksabanu	perspektywa NFZ	35,7848	3.2.1.4	
		perspektywa wspólna	39,0584		
	HDCz – ramię dabigatranu	perspektywa NFZ	30,6727		
		perspektywa wspólna	33,4787		
	HDCz – ramię rywaroksabanu	perspektywa NFZ	19,9373		
		perspektywa wspólna	21,7611		

3.4 Zakres analizy wrażliwości

3.4.1 Scenariusz A

W Scenariuszu A analizy wrażliwości testowano wpływ innej struktury stosowania HDCz na wyniki. Po pierwsze założono, że HDCz nie będą stosowane u pacjentów przyjmujących rywaroksaban (ChPL Xarelto® nie wskazuje na konieczność przyjmowania terapii HDCz). Przyjęto również minimalną liczbę dni stosowania HDCz w ramieniu dabigatranu, tj. 5 dni wg ChPL Pradaxa®. Strukturę stosowania HDCz dla poszczególnych terapii przyjętą w analizie wrażliwości przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Struktura stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w Scenariuszu A.

Ramię	Odsetek stosujących pacjentów	Długość stosowania
edoksaban	100%	7 dni
dabigatran	100%	5 dni
rywaroksaban	0%	-

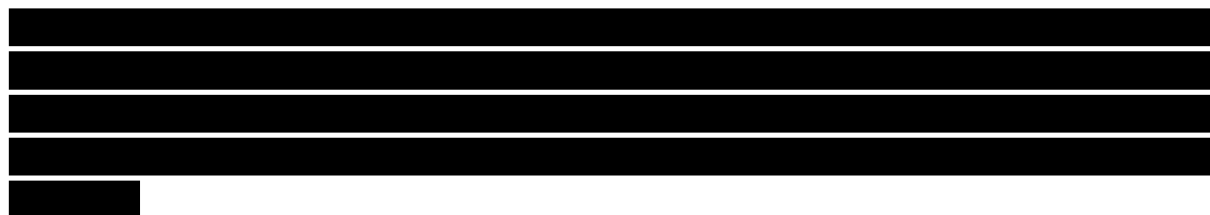
3.5 Analiza progowa

W ramach analizy progowej obliczono cenę zbytu netto edoksabanu, przy której całkowite koszty terapii edoksabanem i dabigatranem lub rywaroksabanem ulegają zrównaniu.

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego oraz analizy wrażliwości. Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto przy której koszty stosowania edoksabanu nie przekraczają kosztów stosowania dabigatranu lub rywaroksabanu.

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Założono, że – analogicznie jak we wniosku – ceny zbytu netto obu prezentacji mają być równe, i przy tym założeniu szukano ceny progowej.



4 Analiza kosztów-użyteczności – metodyka

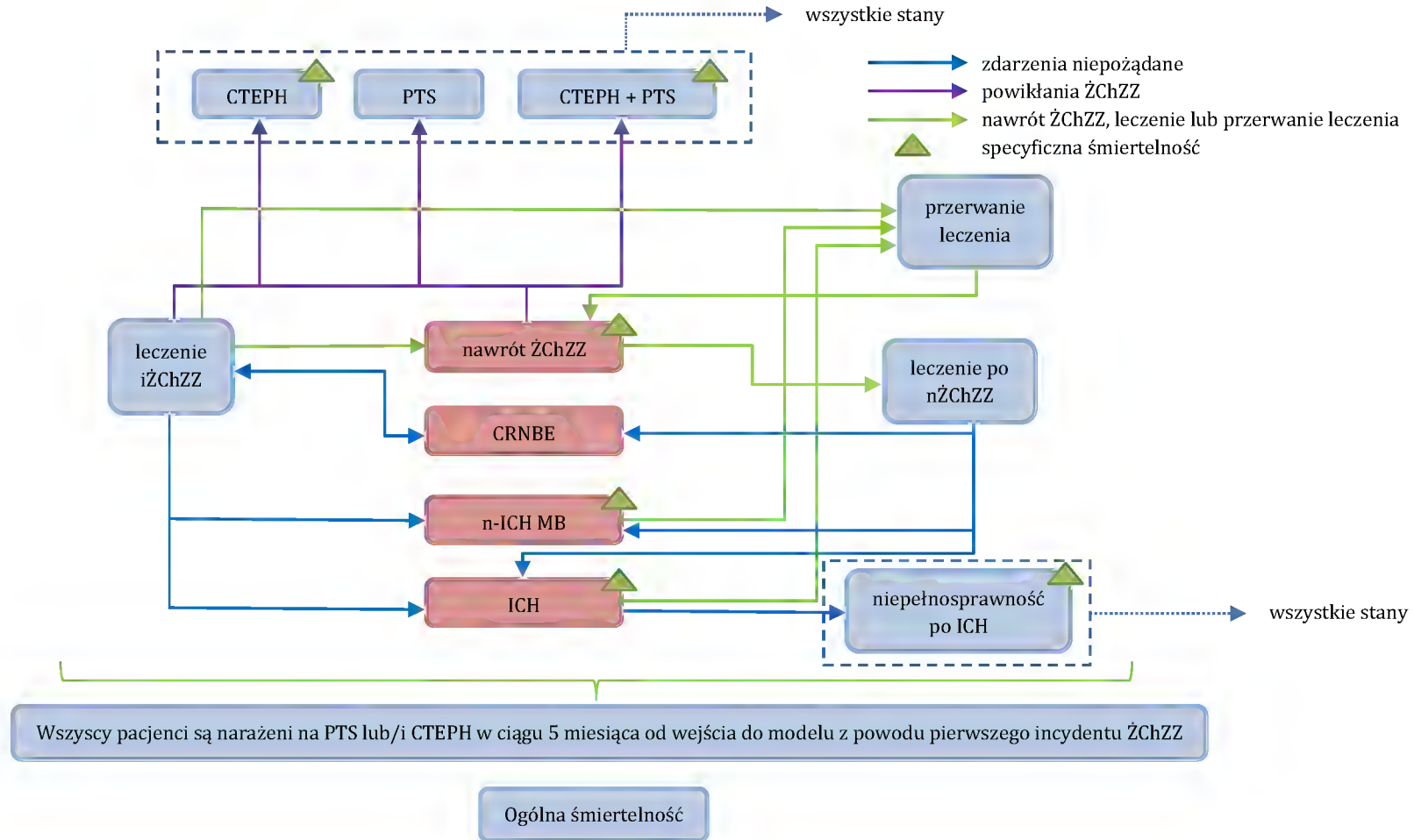
4.1 Struktura i opis modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa otrzymanego od Zamawiającego. Model ten wykorzystano uprzednio do oceny opłacalności stosowania edoksabanu w Wielkiej Brytanii. Strukturę oraz właściwości modelu oparto na opracowaniu Jurgin 2016.

Model zaimplementowany w programie Microsoft Excel, na potrzeby niniejszego opracowania został dostosowany do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, polskich tablic trwania życia, polskich użyteczności ogólnopopulacyjnych oraz odpowiednich wartości stóp dyskontowych. Wykorzystując ten model przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

Poniżej przedstawiono schemat modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej (por. Ryc. 1).

Ryc. 1. Schemat modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej (objaśnienia poszczególnych stanów w Tab. 13).



Do modelu włączani są pacjenci ze zdiagnozowaną żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną), u których stosuje się pierwszą linię leczenia: heparyny drobnocząsteczkowe przez krótki czas, a następnie terapię edoksabaniem lub antagonistą witaminy K (warfaryną lub acenokumarolem). Edoksaban lub lek z grupy VKA są przyjmowane przez maksymalnie rok (o ile nie wystąpi zdarzenie, przez które następuje przerwanie leczenia). Pacjenci w tym stanie zdrowia mogą doświadczać powikłań związanych z ŻChZZ (PTS lub CTEPH), zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem terapii (krwawień) lub nawrotu choroby.

Nawrotu choroby mogą doświadczać pacjenci przyjmujący terapię po pierwszym zdiagnozowanym epizodzie ŻChZZ, pacjenci otrzymujący terapię po nawrocie choroby, jak i pacjenci nieprzyjmujący terapii.

W modelu pacjenci po pierwszym nawrocie choroby rozpoczynają II linię terapii. Aby struktura II linii nie wpłynęła na wynik analizy, przyjęto, że w tej linii stosowany jest jedynie rywaroksaban lub dabigatran. Dzięki takiemu założeniu względna skuteczność porównywanych leków (edoksabanu i warfaryny) wpływa na wyniki w czytelny sposób, poprzez parametryzację jedynie I linii leczenia. Dokładną strukturę przyjęto na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ o sprzedaży leków w Polsce. W analizie wrażliwości rozważono scenariusz, w którym dopuszczono możliwość stosowania po I linii każdego z leków (tj. także edoksabanu i warfaryny), aby określić siłę wpływu przyjętego założenia. Dodatkowo w analizie wrażliwości rozważono scenariusz, w którym odzwierciedlono zmianę wskazań refundacyjnych rywaroksabanu i przewidywaną zmianę struktury rynku.

U pacjentów po nawrocie choroby kolejna terapia trwa 6 miesięcy. Terapia zostaje przerwana wcześniej w momencie pojawienia się poważnych krwawień (śródczaszkowych lub innych). Pacjenci przyjmujący terapię, którzy doświadczają klinicznie istotnych mniejszych krwawień, przerywają leczenie jedynie na kilka dni w obrębie cyklu.

Założono, że klinicznie istotne mniejsze krwawienia, poważne krwawienia (śródczaszkowe lub inne) mogą się pojawić jedynie u chorych otrzymujących terapię przeciwwkrzepliwą. W przypadku poważnych krwawień śródczaszkowych pacjenci mogą również doświadczyć stałej niepełnosprawności lub umrzeć (dla tego stanu wprowadzono dodatkowy współczynnik śmiertelności pacjentów).

Wszyscy pacjenci ze zdiagnozowaną zatorowością płucną (pierwszym epizodem lub nawrotem) narażeni są na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH). Pacjenci ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głównych (pierwszym epizodem lub nawrotem) narażeni są na wystąpienie zespołu pozakrzepowego (PTS). W modelu rozpatrywano jedynie ciężką postać PTS. Założono, że ryzyko rozwinięcia CTEPH występuje dopiero po 4. miesiącu od zdiagnozowania choroby.

Nawrót zatorowości płucnej, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne oraz poważne krwawienia były związane ze specyficznym ryzykiem zgonu.

W modelu występują trzy współistniejące stany zdrowia: ostry zespół pourazowy, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne oraz niepełnosprawność po krwawieniu śródczaszkowym.

Przyjęto dożywotni horyzont analizy z miesięcznymi cyklami. Cykl o tej długości jest wystarczająco krótki, aby pozwolić na elastyczność w długości trwania terapii oraz wystarczająco długi, aby zaobserwować zdarzenia niepożądane lub powikłania.

Tab. 13. Opis stanów zdrowia występujących w modelu.

Stan zdrowia	Opis
Leczenie po pierwszym epizodzie ŻChZZ (iŻChZZ)	Pacjenci po ostrym epizodzie ŻChZZ, którzy otrzymują I linię terapii (oraz dotychczasowe leczenie profilaktyczne).
Nawrót ŻChZZ (nŻChZZ)	Pacjenci doświadczający nawrotu ŻChZZ. Po przerwaniu początkowej terapii, pacjenci zaczynają stosować II linię terapii.
Leczenie po nawrocie ŻChZZ	Po przerwaniu początkowej terapii, pacjenci zaczynają stosować dowolny lek przeciwzakrzepowy przez sześć miesięcy (II linia terapii).
Krwawienie śródczaszkowe (ICH)	Pacjenci przyjmujący leczenie, którzy doświadczają krwawienia śródczaszkowego. Każde leczenie zostaje przerwane równocześnie z pojawieniem zdarzenia. Dekrement użyteczności zostaje uwzględniony w miesiącu zdarzenia.
Poważne krwawienia inne niż śródczaszkowe (n-ICH MB)	Pacjenci przyjmujący leczenie, którzy doświadczają krwawień innych niż śródczaszkowe. Każde leczenie zostaje przerwane równocześnie z pojawieniem zdarzenia. Dekrement użyteczności zostaje uwzględniony w miesiącu zdarzenia.
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia (CRNBE)	Pacjenci przyjmujący leczenie, którzy doświadczają klinicznie istotnych mniejszych krwawień. Dekrement użyteczności zostaje uwzględniony w tygodniu zdarzenia. Przyjęto, że CRNBE nie może zakończyć się zgonem i wszyscy pacjenci odzyskują zdrowie. Zdarzenie CRNBE nie powoduje również przerwania leczenia i może wystąpić w którymkolwiek cyklu.
Ciężka postać zespołu pozakrzepowego (PTS) (stan współistniejący)	Pacjenci, którzy doświadczają ostrego zespołu pozakrzepowego. Dekrement użyteczności zostaje uwzględniony na całe życie pacjenta.
Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) (stan współistniejący)	Pacjenci, którzy doświadczają przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Dekrement użyteczności zostaje uwzględniony w miesiącu zdarzenia.
Niepełnosprawność z powodu krwawienia śródczaszkowego (stan współistniejący)	Stała niepełnosprawność spowodowana krwawieniem śródczaszkowym. Dekrement użyteczności zostaje uwzględniony na całe życie pacjenta.
Pacjenci nieprzyjmujący leczenia	Pacjenci nieprzyjmujący leczenia nie są narażeni na ryzyko krwawienia lecz mogą doświadczać nawrotu lub powikłań ŻChZZ.
Zgon	Stan pochłaniający. Pacjenci mogą umrzeć z powodu modelowanych zdarzeń oraz przyczyn ogólnych odzwierciedlonych w modelu tablicami trwania życia.

4.2 Parametry kliniczne modelu

Wśród parametrów klinicznych wyróżniono prawdopodobieństwa zależne od przyjmowanej terapii: prawdopodobieństwa nawrotu choroby oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (krwawień). Pozostałe prawdopodobieństwa: powikłań ŻChZZ (PTS

i CTEPH), niepełnosprawności po krwawieniu śródczaszkowym, nawrotu u pacjentów nieleczonych oraz zgonu, były jednakowe niezależnie od przyjmowanej terapii.

W strukturze modelu uwzględniono dwie linie leczenia: początkową terapię edoksabaniem lub VKA oraz terapię, która zostaje podjęta po nawrocie choroby (w analizie podstawowej terapia dabigatranem lub rywaroksabanem). W modelu uwzględniono zatem również dwa zestawy prawdopodobieństw zdarzeń zależnych od przyjmowanej terapii (nawrotów i krwawień): pierwszy zestaw parametrów dotyczy zdarzeń, które raportowane są do pierwszego nawrotu choroby (podczas I linii leczenia), drugi zestaw – zdarzeń, które raportowane są po pierwszym nawrocie choroby (podczas II linii leczenia i dalszych linii).

Parametry różnicujące oba ramiona modelu – prawdopodobieństwa zdarzeń podczas I linii leczenia przyjęto za autorami oryginalnego modelu oraz dodatkowo zweryfikowano przeglądem systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej [AK Lixiana® 2016]. Wszystkie parametry dotyczące prawdopodobieństw nawrotów lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przypadku pierwszej linii leczenia oparte były na analizie post-hoc badania Hokusai-VTE.

Parametry zależne od terapii, jednak nieróżnicujące porównywanych ramion w modelu (związane z II linią terapii), przyjęto za autorami modelu. W tym przypadku założono, że nie jest konieczne przeprowadzenie przeglądów systematycznych, ponieważ parametry te nie wpływają bezpośrednio na wynik analiz, w tym sensie że w obu ramionach są takie same.

Prawdopodobieństwa związane z powikłaniami choroby (prawdopodobieństwa wystąpienia PTS i CTEPH), prawdopodobieństwo niepełnosprawności po krwawieniu śródczaszkowym, prawdopodobieństwa zgonów oraz prawdopodobieństwo nawrotu choroby u pacjentów nieleczonych przyjęto za autorami oryginalnego modelu. W zakresie ww. parametrów, również nie przeprowadzono dodatkowego przeglądu systematycznego, ponieważ i w tym przypadku nie miały one bezpośredniego wpływu na wynik analizy (nie różnicowały ramion analizy).

W przypadku grupy VKA: warfaryny i acenokumarolu, polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ wskazują na podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz – na jednakową skuteczność obu leków w zapobieganiu incydentom zakrzepowym. W ramieniu VKA wykorzystano zatem parametry kliniczne dla warfaryny, kierując się wyborem komapratora w jedynym odnalezionym randomizowanym badaniu klinicznym – Hokusai-VTE (była nim warfaryna).

W badaniu Hokusai-VTE raportowano częstość zdarzeń nawrotu choroby w dwóch kolejnych okresach sześciomiesięcznych. Zaobserwowano istotną różnicę w częstości zdarzeń dla obu okresów, zatem w modelu również przyjęto osobne prawdopodobieństwa zdarzeń dla okresu pierwszych sześciu miesięcy terapii oraz kolejnych miesięcy (od 7. miesiąca).

4.2.1 Prawdopodobieństwa przyjęte dla I linii terapii (przed nawrotem ŻChZZ)

4.2.1.1 Prawdopodobieństwo pierwszego nawrotu ŻChZZ

Miesięczne prawdopodobieństwa pierwszego nawrotu ŻChZZ oszacowano na podstawie ryzyka nawrotu ŻChZZ raportowanego w opracowaniu Hokusai-VTE, osobno w okresach: 1.-6. miesiąc terapii oraz 7.-12. miesiąc terapii. Założono, że od 7. miesiąca terapii, prawdopodobieństwo nawrotu nie ulegnie już zmianie (niezależnie od całkowitego czasu trwania terapii) i będzie oparte na ryzyku nawrotu ŻChZZ między 7. a 12. miesiącem terapii.

Miesięczne prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ w ramieniu warfaryny i edoksabanu oszacowano wg poniższego wzoru:

$$p_u = 1 - (1 - r_t)^{u/t} \quad (1)$$

gdzie: p_u – prawdopodobieństwo dla długości cyklu równej u ; r_t – ryzyko zdarzenia w okresie t ; u i t podane w miesiącach.

Użyte w modelu prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ w ramieniu warfaryny i edoksabanu zestawiono w Tab. 14 i Tab. 15.

Tab. 14. Prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ w ramieniu warfaryny na podstawie badania Hokusai-VTE.

Horyzont	n	N	r (95% CI)	p w cyklu
1.-6. msc. terapii	73	4122	1,77% (1,37% - 2,17%)	0,30%
po 6. msc. terapii	6	2510	0,24% (0,05% - 0,43%)	0,04%

Tab. 15. Prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ w ramieniu edoksabanu na podstawie badania Hokusai-VTE.

Horyzont	n	N	r (95% CI)	p w cyklu
1.-6. msc. terapii	61	4118	1,48% (1,11-1,85%)	0,25%
po 6. msc. terapii	5	2557	0,20% (0,02-0,20%)	0,03%

Prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ w przypadku pacjentów nieprzyjmujących terapii raportowano w badaniu Prandoni 2007. Skumulowane ryzyko wystąpienia nawrotu oszacowano na 39,9% (95% CI: 35,4 – 44,4%) w ciągu 10 lat. Na podstawie powyższych danych oszacowano (wg równania 1) prawdopodobieństwo równe 0,42% w pojedynczym cyklu.

4.2.1.2 Prawdopodobieństwa krwawień

Poniżej zestawiono prawdopodobieństwa krwawień uwzględnione w modelu w I linii leczenia (przed pierwszym nawrotem choroby). Prawdopodobieństwa mniejszych krwawień istotnych klinicznie oraz poważnych krwawień (śródczaszkowych lub innych) w ramieniu warfaryny i edoksabanu szacowano na podstawie opracowania Hokusai-VTE.

Zdarzenia były obserwowane w badaniu w dwóch kolejnych sześciomiesięcznych okresach (od rozpoczęcia terapii). Miesięczne prawdopodobieństwa krwawień w ramieniu warfaryny i edoksabanu szacowano wg równania 1 wykorzystując wyniki osobno dla ww. obu okresów. Założono, że prawdopodobieństwo krwawień od 7. miesiąca terapii nie ulegnie zmianie (niezależnie od całkowitego czasu trwania terapii) i będzie oparte na ryzyku krwawień między 7. a 12. miesiącem terapii.

Wszystkie użyte w modelu prawdopodobieństwa wykorzystane w ramieniu warfaryny zestawiono w Tab. 16, natomiast w ramieniu edoksabanu – w Tab. 17.

Tab. 16. Prawdopodobieństwa krwawień w ramieniu warfaryny na podstawie badania Hokusai-VTE.

Horyzont	n	N	r (95% CI)	p w cyklu
CRNBE				
1.-6. msc. terapii	316	4122	7,67% (6,85 - 8,48%)	1,32%
po 6. msc. terapii	52	2510	2,07% (1,51 - 2,63%)	0,35%
n-ICH MB				
1.-6. msc. terapii	41	4122	0,99% (0,69 - 1,30%)	0,17%
po 6. msc. terapii	9	2510	0,36% (0,12 - 0,59%)	0,06%
ICH				
1.-6. msc. terapii	13	4122	0,32% (0,14 - 0,49%)	0,05%
po 6. msc. terapii	5	2510	0,20% (0,02 - 0,37%)	0,03%

Tab. 17. Prawdopodobieństwa krwawień w ramieniu edoksabanu na podstawie badania Hokusai-VTE.

Horyzont	n	N	r (95% CI)	p w cyklu
CRNBE				
1.-6. msc. terapii	251	4118	6,10% (5,36 - 6,83%)	1,04%
po 6. msc. terapii	47	2557	1,84% (1,32 - 2,36%)	0,31%
n-ICH MB				
1.-6. msc. terapii	47	4118	1,14% (0,82 - 1,47%)	0,19%
po 6. msc. terapii	4	2557	0,16% (0,00 - 0,31%)	0,03%
ICH				
1.-6. msc. terapii	3	4118	0,07% (0,00 - 0,16%)	0,01%
po 6. msc. terapii	2	2557	0,08% (0,00 - 0,19%)	0,01%

4.2.2 Prawdopodobieństwa przyjęte dla II linii terapii (po nawrocie ŻChZZ)

Ponieważ w strukturze modelu przyjęto, że pacjenci w kolejnych liniach poza edoksabaniem i warfaryną mogą stosować leki, które nie są bezpośrednio przedmiotem porównania CUA, tj. rywaroksaban i dabigatran, konieczne było oszacowanie parametrów klinicznych również dla tych terapii. W badaniach raportujących ryzyko zdarzeń dla tych terapii populacje mogły się różnić od populacji w badaniu Hokusai-VTE, więc, aby wyeliminować błąd spowodowany wpływem charakterystyki populacji na prawdopodobieństwo zdarzeń, parametry te oszacowano inaczej niż w przypadku pierwszego nawrotu (por. 4.2.2.1 i 4.2.2.2). Konieczne było przeskalowanie wyników do poziomu badania Hokusai-VTE.

Wszystkie parametry dla drugiej linii terapii zostały przyjęte za autorami oryginalnego modelu.

4.2.2.1 Prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ

Prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ w II linii leczenia, dla terapii warfaryną przyjęto takie samo jak w I linii leczenia, na podstawie badania Hokusai-VTE (por. Tab. 14). Prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ w przypadku terapii edoksabanem, dabigatranem oraz rywaroksabanem szacowano wykorzystując iloraz szans porównania ww. leków z warfaryną, obliczony w ramach analizy sieciowej (NMA, ang. *network metaanalysis*) przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu. Iloraz szans kalkulowany w NMA był odnoszony do ryzyka wystąpienia zdarzenia w ramieniu warfaryny, oszacowanego na podstawie badania Hokusai-VTE. Wykorzystano ryzyko zdarzenia w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii, ponieważ w modelu założono, że terapia w II linii będzie trwała maksymalnie tyle czasu. Ostatecznie otrzymano wyniki przeskalowane do poziomu badania Hokusai-VTE.

Wykorzystano zależność:

$$\frac{p_{edo}}{1 - p_{edo}} = \frac{p_{war}}{1 - p_{war}} * OR$$

na podstawie której, po przekształceniu, otrzymano wzór na prawdopodobieństwo zdarzeń w ramieniu edoksabanu:

$$p_{edo} = p_{war} * OR / (1 - p_{war} + p_{war} * OR) \quad (2)$$

gdzie: p_{edo} – prawdopodobieństwo zdarzenia w ramieniu edoksabanu; p_{war} – prawdopodobieństwo zdarzenia w ramieniu warfaryny; OR – iloraz szans wystąpienia zdarzenia w terapii edoksabanem vs. warfaryną.

Prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ dla rywaroksabanu i dabigatranu szacowano analogicznie, wg równania 2.

Wszystkie wykorzystane w analizie prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ w II linii leczenia, w przypadku terapii edoksabanem, rywaroksabanem i dabigatranem zestawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego nawrotu ŻChZZ, na podstawie NMA.

Terapia	OR (95% CI)	p w cyklu
warfaryna	N.A. (terapia bazowa)	0,30%
edoksaban		
dabigatran		
rywaroksaban		

OR – iloraz szans nawrotu choroby w ramieniu poszczególnej terapii, w porównaniu do terapii warfaryną;
N.A. – nie dotyczy.

Prawdopodobieństwo kolejnego nawrotu ŻChZZ w przypadku pacjentów nieprzyjmujących terapii przyjęto takie samo jak w I linii leczenia (por. rozdz. 4.2.1.1).

4.2.2.2 Prawdopodobieństwo krwawień

Prawdopodobieństwa krwawień w II linii leczenia, dla terapii warfaryną przyjęto takie samo jak w I linii leczenia, na podstawie badania Hokusai-VTE (por. Tab. 14). Prawdopodobieństwa krwawień w przypadku terapii edoksabanem, dabigatranem oraz rywaroksabanem szacowano wykorzystując iloraz szans porównania ww. leków z warfaryną, obliczony w ramach analizy sieciowej przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu. Iloraz szans kalkulowany w NMA był odnoszony do ryzyka wystąpienia zdarzenia w ramieniu warfaryny, oszacowanego na podstawie badania Hokusai-VTE. Wykorzystano ryzyko zdarzenia w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii, ponieważ w modelu założono, że terapia w II linii będzie trwała maksymalnie tyle czasu. Ostatecznie otrzymano wyniki przeskalowane do poziomu badania Hokusai-VTE.

Prawdopodobieństwa krwawień w przypadku terapii stosowanej po nawrocie ŻChZZ szacowano wg równania 2.

W wykorzystanych w metaanalizie badaniach nie rozróżniano poważnych krwawień śródczaszkowych i innych, zatem wykorzystano ogólne prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych krwawień. Użyte w modelu prawdopodobieństwa zestawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień w przypadku terapii stosowanej po nawrocie ŻChZZ.

Zdarzenie	OR (95% CI)	p w cyklu
warfaryna		
CRNBE	N.A. (terapia bazowa)	1,32%
n-ICH MB	N.A. (terapia bazowa)	0,17%
ICH	N.A. (terapia bazowa)	0,05%
edoksaban		
CRNBE		
n-ICH MB		
ICH		
dabigatran		
CRNBE		
n-ICH MB		
ICH		
rywaroksaban		
CRNBE		
n-ICH MB		
ICH		
OR – iloraz szans nawrotu choroby w ramieniu poszczególnej terapii, w porównaniu do terapii warfaryną; N.A. – nie dotyczy.		

4.2.2.3 **Uśrednione prawdopodobieństwa zdarzeń po nawrocie ŻChZZ**

W modelu przyjęto, że w II linii leczenia pacjenci będą przyjmować jeden z dwóch leków z grupy NOAC obecnie stosowanych w Polsce (dabigatran lub rywaroksaban). Strukturę stosowania ww. leków ustalono na podstawie najbardziej aktualnych danych sprzedażowych z 2015 r. opublikowanych przez NFZ. Udziały w sprzedaży poszczególnych leków szacowano w BIA Lixiana® 2016 i przyjęto również w niniejszym rozdziale. W analizie założono, że w obu ramionach modelu struktura ich stosowania, niezależnie od historii leczenia, jest jednakowa (por. Tab. 20). Podejście to ma na celu skoncentrowanie się w analizie na skutkach stosowania leków pierwszego wyboru. W analizie podstawowej zdecydowano się wykorzystać faktyczne, historyczne dane dot. udziału w rynku. Jednocześnie, aby zbadać ew. wpływ zmiany tej struktury, np. w wyniku zmiany wskazań refundacyjnych rywaroksabanu, w analizie wrażliwości rozważono inną strukturę leczenia, także ograniczoną do rywaroksabanu i dabigatranu. Rozważono także wariant, w którym możliwe jest stosowanie także porównywalnych technologii, tj. edoksabanu i VKA, aby zbadać wpływ założeń jakościowych o zestawie leków stosowanych w dalszej linii leczenia.

Tab. 20. Struktura terapii w II linii leczenia.

	Warfaryna	Edoksaban	Dabigatran	Rywaroksaban
po edoksabaniu	0%	0%	5,88%	94,12%
po warfarynie	0%	0%	5,88%	94,12%

Na podstawie powyższej struktury możliwe było oszacowanie złożonych prawdopodobieństw zdarzeń w II linii leczenia. Złożone prawdopodobieństwa zdarzeń (niezależne od terapii) były szacowane sumując odpowiednie prawdopodobieństwa nawrotu choroby lub krwawień, ważone udziałem danej substancji w strukturze leczenia po nawrocie. Przykładowo prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ w II linii po terapii edoksabanem w I linii szacowano wg poniższego wzoru:

$$p_{n\dot{Z}ChZZ} = s_{war} * p_{war} + s_{edo} * p_{edo} + s_{dab} * p_{dab} + s_{ryw} * p_{ryw} \quad (3)$$

gdzie: $p_{n\dot{Z}ChZZ}$ – prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ w II linii leczenia po początkowej terapii edoksabanem; s_{war} – odsetek pacjentów po początkowej terapii edoksabanem, którzy po nawrocie choroby będą przyjmowali warfarynę; p_{war} – prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ w ramieniu warfaryny; s_{edo} – odsetek pacjentów po początkowej terapii edoksabanem, którzy po nawrocie choroby będą wciąż przyjmowali edoksaban; p_{edo} – prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ w ramieniu edoksabanu szacowane na podstawie wyników NMA; s_{dab} – odsetek pacjentów po początkowej terapii edoksabanem, którzy po nawrocie choroby będą stosowali dabigatran; p_{dab} – prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ w przypadku terapii dabigatranem; s_{ryw} – odsetek pacjentów po początkowej terapii edoksabanem, którzy po nawrocie choroby będą przyjmowali rywaroksaban; p_{ryw} – prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ w przypadku terapii rywaroksabanem.

Ponieważ w analizie podstawowej przyjęto jednakową strukturę II linii terapii, złożone prawdopodobieństwa wszystkich zdarzeń będą jednakowe w obu ramionach analizy (por. Tab. 21).

Tab. 21. Złożone prawdopodobieństwa zdarzeń w II linii leczenia.

Zdarzenie	Prawdopodobieństwo
nawrót ŻChZZ	
CRNBE	
n-ICH MB	
ICH MB	

4.2.3 Prawdopodobieństwo przerwania leczenia

Przerwanie terapii było możliwe jedynie w przypadku wystąpienia zdarzeń krwawienia. Wszyscy pacjenci doświadczający poważnych krwawień śródczaszkowych lub innych przerywają leczenie w modelu. Dodatkowo, w przypadku pacjentów stosujących II linię terapii, wszyscy pacjenci po 6 miesiącach przestawali przyjmować terapię. Założono, że pozostali pacjenci będą stosować terapię.

4.2.4 Prawdopodobieństwa wystąpienia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH)

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest powikłaniem zatorowości płucnej, którego częstość występowania nie zależy od stosowanej terapii. Ze względu na czas diagnozy, która wymaga 3-miesięcznej obserwacji objawów, w modelu prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH uwzględniono dopiero od 4. cyklu. Prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH szacowano na podstawie badania Guérin 2014, w którym raportowano zdarzenia wystąpienia powikłania w populacji pacjentów z ZP (w ciągu 26-miesięcznej obserwacji). Ryzyko otrzymane na podstawie badania Guérin 2014 zważono odsetkiem chorych z ZP w populacji pacjentów z ŻChZZ, włączonych do modelu (na podstawie badania Hokusai-VTE). Przyjęto osobne prawdopodobieństwa zdarzeń po pierwszym epizodzie i po nawrocie ZP ze względu na różne odsetki pacjentów z ZP w obu subpopulacjach (por. Tab. 22).

Ważone prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH po pierwszym epizodzie choroby szacowano wg wzoru:

$$P(CTEPH) = P(CTEPH|ZP) * P(ZP) \quad (4)$$

gdzie: P(CTEPH) – prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH; P(CTEPH|ZP) – prawdopodobieństwo zdarzenia CTEPH w populacji osób z ZP; P(ZP) – prawdopodobieństwo wystąpienia ZP w całkowitej populacji pacjentów z pierwszym epizodem ŻChZZ (na podstawie Hokusai-VTE).

Ważone prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH po nawrocie choroby szacowano analogicznie, uwzględniając odsetek pacjentów z ZP w subpopulacji pacjentów po nawrocie choroby.

Dla CTEPH w modelu wykorzystano prawdopodobieństwo uwzględnione jednorazowo, wśród wszystkich pacjentów doświadczających ZP w cyklu.

Tab. 22. Prawdopodobieństwo wystąpienia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.

	n*	N*	P(CTEPH)*	P(ZP)#	P(CTEPH ZP)
CTEPH po pierwszym epizodzie ZP	7	146	4,8%	40,15%	1,93%
CTEPH po nawrocie ZP	7	146	4,8%	56,52%	2,71%
* na podstawie Guérin 2014; # na podstawie badania Hokusai-VTE.					

4.2.5 Prawdopodobieństwa wystąpienia zespołu pozakrzepowego (PTS)

Zespół pozakrzepowy jest powikłaniem zakrzepicy żył głębokich. Wyróżniono łagodną, umiarkowaną oraz ciężką postać PTS. Literatura wskazuje jednak, że postać łagodna lub umiarkowana ma mały wpływ na jakość życia [Lenert 1997], dlatego w modelu uwzględniono jedynie ciężką postać PTS. Prawdopodobieństwo wystąpienia PTS szacowano na podstawie badania Prandoni 1997, w którym raportowano zdarzenia ciężkiej postaci PTS w populacji pacjentów z ŻŻG (w ciągu rocznej obserwacji). W modelu wykorzystano prawdopodobieństwo ważone odsetkiem chorych z ŻŻG. Przyjęto osobne prawdopodobieństwa zdarzeń po pierwszym epizodzie i po nawrocie ZP ze względu na różne odsetki pacjentów z ZP w obu subpopulacjach (por. Tab. 23).

Prawdopodobieństwo wystąpienia PTS dla pierwszego epizodu choroby szacowano wg wzoru:

$$P(PTS) = P(PTS|ŻŻG) * P(ŻŻG) \quad (5)$$

gdzie: P(PTS) – prawdopodobieństwo wystąpienia PTS; P(PTS|ŻŻG) – prawdopodobieństwo zdarzenia PTS w populacji osób z ŻŻG; P(ŻŻG) – prawdopodobieństwo wystąpienia

ZŻG w całkowitej populacji pacjentów z ŻChZZ w momencie włączenia do badania (na podstawie Hokusai-VTE).

Prawdopodobieństwo wystąpienia ZŻG w całkowitej populacji pacjentów ŻChZZ szacowano sumując prawdopodobieństwo wystąpienia jedynie ZŻG ($1-P(ZP)$) oraz prawdopodobieństwo wystąpienia ZŻG razem z ZP ($P(ZŻG|ZP)$).

Prawdopodobieństwo wystąpienia PTS dla nawrotu choroby szacowano analogicznie, wykorzystując odsetek pacjentów z ZŻG wśród pacjentów z nawrotem ŻChZZ.

Dla PTS w modelu wykorzystano prawdopodobieństwo uwzględnione jednorazowo, wśród wszystkich pacjentów doświadczających ZŻG w cyklu.

Tab. 23. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego zespołu zakrzepowego.

	n*	N*	P(PTS)*	P(ZŻG)#	P(PTS ZŻG)
PTS po pierwszym epizodzie ZŻG	14	528	2,7%	44,14%	2,09%
PTS po nawrocie ZŻG	14	528	2,7%	44,14%	1,85%

* na podstawie Guérin i in., 2014;
na podstawie badania Hokusai-VTE.

4.2.6 Prawdopodobieństwo niepełnosprawności po epizodzie ICH

Odsetek chorych, którzy po krwawieniu śródczaszkowym pozostają niepełnosprawni, szacowano na podstawie badania Rosand 2004, gdzie ustalono, że 34,7% pacjentów, którzy przeżyli krwawienie śródczaszkowe charakteryzuje się dobrymi wynikami klinicznymi. W modelu wykorzystano zatem prawdopodobieństwo niepełnosprawności po krwawieniu śródczaszkowym równe 65,3% (prawdopodobieństwo zastosowano jednorazowo w populacji pacjentów po ICH).

4.2.7 Prawdopodobieństwa zgonu związane z poszczególnymi stanami zdrowia

W modelu występują stany zdrowia, które nie mają wpływu na śmiertelność, dla tych stanów zdrowia przyjęto ogólnopopulacyjne ryzyko zgonu.

Pozostałe stany zdrowia wiązały się ze specyficzną śmiertelnością:

- nawrót ŻChZZ – przyjęto, że wystąpienie ZŻG nie wiąże się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa zgonu, analizowano wyłącznie dodatkowe prawdopodobieństwo zgonu dla ZP,
- krwawienie śródczaszkowe,
- inne niż śródczaszkowe poważne krwawienie,
- niepełnosprawność po krwawieniu śródczaszkowym,
- przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne – założono, że inne prawdopodobieństwo zgonu będzie dotyczyło miesięcznego i dożywotniego horyzontu.

Dla nawrotu ZP oraz poważnych krwawień (śródczaszkowych lub innych) prawdopodobieństwo uwzględniano jednorazowo, dlatego nie szacowano prawdopodobieństwa w cyklu. Dla nawrotu ZP prawdopodobieństwo zgonu było uwzględniane w pierwszym miesiącu po nawrocie, kolejne miesiące po nawrocie nie wiązały się z dodatkowym ryzykiem zgonu.

Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu od 2. miesiąca po wystąpieniu CTEPH oraz prawdopodobieństwo zgonu pacjentów niepełnosprawnych po ICH szacowano na podstawie równania 1.

Wykorzystane prawdopodobieństwa zgonów zestawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 24).

Tab. 24. Specyficzne prawdopodobieństwa zgonów dla wybranych stanów zdrowia.

Stan zdrowia	n	N	p	Źródło
nZP	39	635	6,14%*	Furlan 2012
n-ICH MB	6	99	6,06%*	Hokusai-VTE
ICH	6	23	26,09%*	Hokusai-VTE
niepełnosprawność po ICH	249	813	3,27%#	Flaherty 2006
CTEPH (horyzont ≤1 miesiąc)	22	500	4,40%#	Mayer 2006
CTEPH (horyzont >1 miesiąc)	14	120	0,20%#	Saouti 2009
* prawdopodobieństwo uwzględnione jednorazowo; # miesięczne prawdopodobieństwo.				

Stany zdrowia niewyróżnione powyżej wiązały się z jednakową śmiertelnością zależną od wieku, która została oszacowana poprzez zważenie śmiertelności pochodzącej z tablic trwania życia w polskiej populacji (raportowanej osobno – dla kobiet i mężczyzn) [GUS 2014] odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji badania Hokusai-VTE. Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu zostało oszacowane wg wzoru 1.

Średnie miesięczne prawdopodobieństwo zgonu w poszczególnych latach życia zestawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Śmiertelność ogólna na podstawie polskich tablic trwania życia [GUS 2014].

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Śr. roczna śmiertelność	Śr. miesięczna śmiertelność
55	1,1%	0,4%	0,81%	0,07%
56	1,2%	0,5%	0,89%	0,07%
57	1,3%	0,5%	0,97%	0,08%
58	1,4%	0,6%	1,05%	0,09%
59	1,5%	0,6%	1,14%	0,10%
60	1,7%	0,7%	1,24%	0,10%
61	1,8%	0,8%	1,34%	0,11%
62	1,9%	0,8%	1,44%	0,12%
63	2,1%	0,9%	1,55%	0,13%
64	2,2%	1,0%	1,66%	0,14%
65	2,4%	1,0%	1,78%	0,15%
66	2,6%	1,1%	1,91%	0,16%
67	2,7%	1,2%	2,04%	0,17%
68	2,9%	1,3%	2,17%	0,18%
69	3,1%	1,4%	2,32%	0,20%
70	3,3%	1,5%	2,48%	0,21%
71	3,6%	1,7%	2,66%	0,22%
72	3,8%	1,8%	2,87%	0,24%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Śr. roczna śmiertelność	Śr. miesięczna śmiertelność
73	4,1%	2,0%	3,10%	0,26%
74	4,5%	2,2%	3,36%	0,28%
75	4,8%	2,5%	3,66%	0,31%
76	5,3%	2,8%	4,00%	0,34%
77	5,7%	3,1%	4,40%	0,37%
78	6,2%	3,5%	4,84%	0,41%
79	6,8%	4,0%	5,33%	0,46%
80	7,4%	4,5%	5,88%	0,50%
81	8,1%	5,1%	6,48%	0,56%
82	8,8%	5,8%	7,14%	0,62%
83	9,5%	6,5%	7,86%	0,68%
84	10,3%	7,3%	8,63%	0,75%
85	11,2%	8,2%	9,48%	0,83%
86	12,1%	9,1%	10,38%	0,91%
87	13,1%	10,1%	11,36%	1,00%
88	14,2%	11,2%	12,41%	1,10%
89	15,3%	12,4%	13,54%	1,21%
90	16,5%	13,7%	14,75%	1,32%
91	17,8%	15,0%	16,06%	1,45%
92	19,1%	16,5%	17,45%	1,59%
93	20,5%	18,0%	18,93%	1,73%
94	22,0%	19,6%	20,50%	1,89%
95	23,6%	21,4%	22,16%	2,07%
96	25,3%	23,2%	23,91%	2,25%
97	27,0%	25,1%	25,74%	2,45%
98	28,8%	27,1%	27,66%	2,66%
99	30,7%	29,2%	29,66%	2,89%
100	32,6%	31,3%	31,74%	3,13%

4.3 Koszty

4.3.1 Koszty leków z grupy NOAC

Ceny edoksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu szacowano jak w przypadku analizy minimalizacji kosztów (por. rozdz. 3.2.1.1, 3.2.1.2 i 3.2.1.3). W analizie wykorzystano koszty dziennej terapii dla każdej z prezentacji (por. Tab. 2, Tab. 4 i Tab. 7).

Średnie koszty ww. leków szacowano ważąc udziałem poszczególnych prezentacji leków w rynku (w przypadku edoksabanu – na podstawie danych z badania Hokusai-VTE, rywaroksabanu – na podstawie danych NFZ z okresu styczeń – grudzień 2015 r. oraz długości stosowania w ciągu średniego czasu trwania terapii, natomiast w przypadku dabigatranu – na podstawie danych z AWA Pradaxa® 2014). Koszty dziennej terapii poszczególnymi lekami przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Koszty dziennej terapii – edoksaban, dabigatran, rywaroksaban.

Preparat	Udział preparatu w rynku	Koszt dziennej terapii	
		perspektywa - NFZ [PLN]	perspektywa wspólna [PLN]
edoksaban			
Lixiana®, 30 tabl. 30mg	17,8%		
Lixiana®, 30 tabl. 60mg	82,8%		
średnia ważona			

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Preparat	Udział preparatu w rynku	Koszt dziennej terapii	
		perspektywa - NFZ [PLN]	perspektywa wspólna [PLN]
dabigatran			
Pradaxa®, 30 kaps., 110 mg, 5909990641260	25%	2,7027	10,0980
Pradaxa®, 30 kaps., 150 mg, 5909990887453	75%	3,6853	10,2833
średnia ważona		3,4397	10,2370
rywaroksaban			
Xarelto®, 14 tabl., 15 mg, 5909990910601	3,07%	5,5286	20,6771
Xarelto®, 42 tabl., 15 mg, 5909990910663	2,68%	5,5276	20,0838
Xarelto®, 14 tabl., 20 mg, 5909990910700	94,25%	3,6850	10,4571
średnia ważona		3,7910	11,0288

4.3.2 Koszty leków z grupy VKA

Ponieważ w modelu stosowanie warfaryny i acenokumarolu jest uwzględnione w jednym ramieniu grupy VKA (ze względu na jednakową skuteczność i bezpieczeństwo terapii obu leków), przyjęto uśredniony koszt dzienny terapii warfaryną i acenokumarolem, ważony odsetkiem stosowania powyższych leków w ŻChZZ. Koszty warfaryny i acenokumarolu przyjęto na podstawie cen preparatów zamieszczonych w obwieszczeniu MZ [Obwieszczenie MZ]. Oba leki są refundowane w ramach grupy limitowej „21.0, Leki przeciwwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K”. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne prezentacje warfaryny oraz acenokumarol ustalono na podstawie sprzedaży produktów w 2015 r. publikowanej przez NFZ [dane NFZ]. Wartość najczęściej stosowanej dziennej dawki ustalono na podstawie zamieszczonego w ChPL schematu dawkowania zapewniającego utrzymanie INR w przedziale terapeutycznym 2,0-2,5 (w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ zakres terapeutyczny INR wynosi 2,0-3,0) [ChPL Warfin®; ChPL Acenocoumarole WZF®].

W Tab. 27 zestawiono ceny preparatów z grupy VKA na podstawie obwieszczenia MZ z 29 czerwca 2016 r.

Tab. 27. Ceny preparatów warfaryny i acenokumarolu na podstawie obwieszczenia MZ z 29 czerwca 2016 r.

Preparat	DDD*	Koszt opakowań	
		perspektywa - NFZ [PLN]	perspektywa wspólna [PLN]
Warfin, 100 tabl., 3 mg, 5909990622368	7,5 mg	5,61	17,40
Warfin, 100 tabl., 5 mg, 5909990622382	7,5 mg	9,36	27,52
Acenokumarol WZF, 60 tabl., 4 mg, 5909990055715	5 mg	6,74	11,86
*na podstawie WHOCC [WHOCC warfaryna; WHOCC acenokumarol].			

W Tab. 28 przedstawiono oszacowane koszty dziennej terapii oraz uśredniony koszt terapii preparatem z grupy VKA.

Tab. 28. Koszty dobowej terapii warfaryną i acenokumarolem.

Preparat	Dzienna dawka*	Udział w rynku	Koszt dziennej terapii	
			perspektywa - NFZ [PLN]	perspektywa wspólna [PLN]
Warfin, 100 tabl., 3 mg, 5909990622368	5 mg	6,51%	0,0935	0,2900
Warfin, 100 tabl., 5 mg, 5909990622382	5 mg	33,57%	0,0936	0,2752
Acenocumarol WZF, 60 tabl., 4 mg, 5909990055715	4 mg	59,91%	0,1123	0,1977
Średni koszt dobowej terapii w ramieniu VKA ważony udziałem w rynku			0,1048	0,2297
*na podstawie ChPL Warfin®, ChPL Acenocoumarole WZF®.				

4.3.3 Koszty HDCz

Średnie dzienne koszty heparyn drobnocząsteczkowych szacowano w rozdz. 3.2.1.4. Poniżej zestawiono średnie koszty dobowej terapii HDCz (por. Tab. 29).

Tab. 29. Koszty dobowej terapii HDCz.

	Koszt dobowej terapii	
	perspektywa NFZ [PLN]	perspektywa wspólna [PLN]
HDCz	5,1121	5,5798

Całkowite koszty leczenia heparynami drobnocząsteczkowymi szacowano poprzez wymnożenie średnich dziennych kosztów przez liczbę dni przyjmowania i odsetek pacjentów stosujących HDCz w poszczególnych ramionach terapii [por. rozdz. 3.2.1.4]. W przypadku ramienia warfaryny – przyjęto, że 100% pacjentów [ChPL Warfarin®] będzie stosowało HDCz przez 7 dni [mediana czasu stosowania HDCz na podstawie badania Hokusai-VTE]. Całkowite koszty HDCz, dla każdej z terapii przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Całkowite koszty HDCz.

Terapia	Całkowite koszty	
	perspektywa - NFZ [PLN]	perspektywa wspólna [PLN]
edoksaban	35,7848	39,0584
dabigatran	30,6727	33,4787
rywaroksaban	19,9373	21,7611
warfaryna	35,7848	35,0584

4.3.4 Koszty diagnostyki ŻChZZ

W przypadku pierwszego incydentu oraz nawrotu ŻChZZ koszty związane z diagnostyką choroby są jednakowe. Wynika to z faktu, że przy obu rozpoznaniach wykonywany jest ten sam zestaw badań.

Diagnostyka ZŻG obejmuje takie badania, jak: elektrokardiogram, oznaczenie stężenia dimeru D oraz USG dopplerowskie [Windyga 2010]. Diagnostyka ZP obejmuje EKG, RTG klatki piersiowej oraz angiografię tomografii komputerowej tętnic płucnych [Windyga 2010]. Wycenę punktową każdego ze świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 5a – świadczenia specjalistyczne; zał. 1b – świadczenia kosztochłonne). Wartości punktów dla świadczenia specjalistycznego ambulatoryjnego oraz kosztochłonnego w zakresie tomografii komputerowej wyznaczono na podstawie uśrednionych wartości z 16 ośrodków (rozd. 11). Koszty diagnostyki ŻChZZ zestawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Koszty diagnostyki ŻChZZ.

Zdarzenie	Świadczenie	Kod wizyty	Badanie	Wycena punktowa	Koszt/pkt [PLN]	Koszt [PLN]
ZŻG	świadczenia specjalistyczne ambulatoryjne	W17	EKG	10,0	9,09*	90,90
			Stężenie D-dimeru			
			USG Doppler			
ZP	świadczenia specjalistyczne ambulatoryjne	W12/W17 (z echokardiografią)	EKG	7,0	9,09*	63,63
	świadczenia kosztochłonne	02.7220.072.02	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tętnic wieńcowych)			

*średnia kosztu za punkt świadczeń w zakresie chirurgii naczyń – patrz rozdz. 11;
 **średnia kosztu za punkt świadczeń w zakresie tomografii komputerowej – patrz rozdz. 11.

4.3.5 Koszt hospitalizacji związanej z ŻChZZ

Koszty hospitalizacji z powodu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz zatorowości płucnej (ZP) szacowano na podstawie danych NFZ dla grup JGP z 2015 roku (por. Tab. 32).

Tab. 32. Koszty hospitalizacji związane z ŻChZZ.

Zdarzenie	Grupa JGP	Średni koszt pojedynczej hospitalizacji [PLN]	Odsetek hospitalizacji	Koszt hospitalizacji ważony odsetkiem zdarzeń [PLN]
ZŻG	E55 - Zakrzepica żył głębokich	2141,41	30%	642,42
ZP	D16 - Zator płucny	4594,43	100%	4594,43

W modelu założono, że w fazie ostrej leczenia ŻChZZ, wszyscy pacjenci (100%), u których rozpoznano ZP wymagają hospitalizacji, natomiast w przypadku ZŻG odsetek ten wynosi jedynie 30% [AE Pradaxa® 2015].

4.3.6 Koszty monitorowania i podania

W modelu wyszczególniono trzy rodzaje wizyt związanych z monitorowaniem leczenia:

- wizyty ambulatoryjne w leczeniu ostrej ŻChZZ – wizyty uwzględnione w ramach diagnostyki ŻChZZ;
- wizyty związane z dostosowywaniem dawki (dotyczy wyłącznie VKA – 1. miesiąc leczenia);
- wizyty ambulatoryjne w fazie przewlekłej ŻChZZ (dotyczy wyłącznie VKA – od 2. miesiąca leczenia).

Terapia VKA jest związana z kontrolą znormalizowanego wskaźnika aktywności protrombiny (INR), co wymaga częstego monitorowania. Dawkę leku VKA dostosowuje się do wskazania INR, stąd zwiększona liczba wizyt, szczególnie w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

Częstość wizyt ambulatoryjnych przyjęto na podstawie opinii ekspertów, wykorzystanej w analizie weryfikacyjnej Pradaxa® 2014, i zamieszczono w Tab. 33.

Koszt wizyt u lekarza specjalisty oszacowano na podstawie wyceny punktowej za świadczenie na podstawie Zarządzenia Nr 109/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 5a – świadczenia specjalistyczne) oraz średniego kosztu za punkt świadczeń w zakresie chirurgii naczyń (por. rozdz. 11). Nie wprowadzono kosztu wizyty u lekarza POZ (podstawowej opieki zdrowotnej), ze względu na rozliczanie opieki poprzez roczną stawkę kapitacyjną, na którą liczba wizyt nie ma bezpośredniego wpływu.

Nie uwzględniono wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem HDCz w iniekcji podskórnej. Na podstawie badania Watts 2006 przyjęto, że 87% pacjentów wykonuje podanie w domu, pozostałe iniekcje są zaś wykonywane przez pielęgniarkę POZ (rozliczenie wg rocznej stawki kapitacyjnej).

Wszystkie koszty uwzględnione w ramach wizyt zestawiono w Tab. 34.

Tab. 33. Częstość wizyt ambulatoryjnych w leczeniu ŻChZZ.

	NOAC	VKA
Wizyta ambulatoryjna w leczeniu ostrej fazy ŻChZZ*	wizyta uwzględniana jest w ramach diagnostyki ŻChZZ	
Wizyta związana z dostosowywaniem dawki	-	2
Wizyta ambulatoryjna w fazie przewlekłej ŻChZZ (w miesiącu)	-	0,5

* do modelu włączeni są pacjenci z potwierdzoną badaniami diagnostycznymi ŻChZZ; z tego powodu koszt pierwszej wizyty specjalistycznej, związanej z rozpoznaniem choroby został w modelu pominięty w przypadku nowo rozpoznanego ŻChZZ, ale występuje w przypadku nŻChZZ.

Tab. 34. Koszt wizyt w ramach świadczeń ambulatoryjnych.

	Kod wizyty	Badanie	Wycena punktowa	Koszt/pkt [PLN]	Koszt [PLN]
Wizyta ambulatoryjna w leczeniu ostrej fazy ŻChZZ*	patrz rozdz. 4.3.3, Tab. 31				

	Kod wizyty	Badanie	Wycena punktowa	Koszt/pkt [PLN]	Koszt [PLN]
Wizyta związana z dostosowywaniem dawki oraz w fazie przewlekłej ŻChZZ	W11	Czas protrombinowy (PT)	3,5	9,09**	31,82
*do modelu włączeni są pacjenci z potwierdzoną badaniami diagnostycznymi ŻChZZ; z tego powodu koszt pierwszej wizyty specjalistycznej, związanej z rozpoznaniem choroby został w modelu pominięty w przypadku nowo rozpoznanego ŻChZZ, ale występuje w przypadku nŻChZZ; **średnia kosztu za punkt świadczeń w zakresie chirurgii naczyń – patrz rozdz. 11.					

4.3.7 Koszty powikłań

4.3.7.1 Poważne krwawienie śródczaszkowe

W ramach niniejszej analizy pod uwagę brane są krwawienia śródczaszkowe (ICH) spowodowane czynnikami nieurazowymi, do których najczęściej należy udar krwotoczny. W modelu założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpiły poważne krwawienia śródczaszkowe wymagają hospitalizacji.

Koszt hospitalizacji z powodu krwawienia śródczaszkowego przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji z powodu udaru mózgu, ważoną liczbą hospitalizacji, tj. 6960,81 PLN (por. Tab. 35). Liczby i koszty hospitalizacji przyjęto na podstawie statystyk JGP z 2015 r.

Tab. 35. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu poważnego krwawienia śródczaszkowego.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Koszt hospitalizacji [PLN]
A48 – Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	48412	8993,34
A49 – Udar mózgu – leczenie > 3 dni	19748	4542,90
A50 – Udar mózgu – leczenie	13602	3237,11
Średni ważony koszt hospitalizacji		6960,81

W modelu uwzględniono również roczne koszty ponoszone na kontynuację leczenia w przypadku niepełnosprawności po krwawieniu śródczaszkowym. Zakładając, że krwawienie śródczaszkowe jest wynikiem udaru krwotocznego, koszty oszacowano na podstawie badania EUROASPIRE III, w którym przedstawione zostały dane kosztowe dotyczące leczenia udaru (w okresie po sześciu miesiącach od udaru). Wyniki badania pochodzą z 2011 roku, w związku z czym konieczne było uaktualnienie kosztów do 2015 roku, przy wykorzystaniu danych GUS dot. wskaźników makroekonomicznych (GUS 2016, wskaźnik CPI) oraz aktualnego kursu walut. Oszacowany w ten sposób roczny koszt leczenia udaru wynosi 4633,66 PLN (dla przelicznika 1 EUR = 4,4070 PLN, średni kurs NBP na dzień 14.07.2016).

4.3.7.2 Poważne krwawienia inne niż śródczaszkowe

Na podstawie włączonych do analizy badań klinicznych stwierdzono, że do najczęściej występujących poważnych krwawień pozaczaszkowych należą krwawienia z przewodu

pokarmowego. Za autorami modelu oraz na podstawie Analizy weryfikacyjnej, Pradaxa® [AWA Pradaxa® 2015] przyjęto, że wszyscy pacjenci, u których wystąpiły poważne krwawienia wymagają hospitalizacji. Koszt hospitalizacji z powodu poważnego krwawienia pozaczaszkowego szacowano na podstawie statystyk JGP z 2015 roku, dostępnych na stronie NFZ. Do oszacowań wykorzystano hospitalizacje z powodu *krwotoku żołądkowo-jelitowego, nieokreślonego; K92.2* (klasyfikacja ICD-10). Leczenie to realizowane jest w ramach czterech grup JGP, mimo to w poniższej tabeli uwzględniono tylko dwie z tych procedur (o największym koszcie hospitalizacji). Taki podział wynika z faktu, że krwawienia żołądkowo-jelitowe uwzględniane są w niniejszej analizie również w grupie klinicznie istotnych mniejszych krwawień, w związku z czym dwie pozostałe procedury przypisano właśnie temu rozpoznaniu (patrz rozdział 4.3.7.3).

Koszt hospitalizacji z powodu krwawienia żołądkowo-jelitowego przyjęto jako średnią hospitalizacji z powodu krwawienia w poszczególnych procedurach, ważoną liczbą zdarzeń. Średni koszt hospitalizacji oszacowano na 4709,32 PLN (por. Tab. 36).

Przyjęto, że 100% pacjentów doświadczających poważnych krwawień jest hospitalizowanych.

Tab. 36. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu poważnego krwawienia innego niż śródczaszkowe.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Koszt hospitalizacji [PLN]
F61 – Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	39	19 453,70
F62 – Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	4767	4588,69
Średni ważony koszt hospitalizacji		4709,32

4.3.7.3 Klinicznie istotne mniejsze krwawienia

W ramach niniejszej analizy do klinicznie istotnych mniejszych krwawień (CRNBE) zaliczono następujący typy krwawień:

- wewnątrzgałkowe;
- dostawowe/domięśniowe;
- żołądkowo-jelitowe;
- z układu moczowo-płciowego;
- z nosa.

Wybór ten podyktowany jest przebiegiem badań klinicznych (Hokusai-VTE), w którym w ramach definicji CRNBE przedstawiono powyższe typy krwawień.

W modelu założono, że pacjenci, u których zdiagnozowano CRNBE mogą być leczeni w dwojaki sposób, tj. w warunkach szpitalnych (hospitalizacja) lub w ramach ambulatoryjnych.

ryjnej opieki specjalistycznej (świadczenia zabiegowe). W scenariuszu podstawowym założono, że 30% pacjentów jest hospitalizowanych, podczas gdy pozostała część grupy leczona jest ambulatoryjnie [AE Pradaxa® 2014].

Koszt hospitalizacji z powodu krwawień szacowano na podstawie statystyk JGP z 2015 roku, dostępnych na stronie NFZ. Koszt hospitalizacji z powodu mniejszych krwawień przyjęto jako średnią ważoną odsetkiem zdarzeń w danej grupie (na podstawie AWA Pradaxa® 2014). Łączny odsetek krwawień z układu moczowo płciowego wynosił 17%. Odsetki krwawień w poszczególnych grupach JGP oszacowano poprzez wymnożenie łącznego odsetka krwawień i odsetków krwawień w poszczególnych grupach JGP (na podstawie liczby hospitalizacji). Średni koszt hospitalizacji oszacowano na 966,48 PLN (por. Tab. 37).

Wycenę punktową każdego ze świadczeń zabiegowych przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 109/2015/DP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 5a – świadczenia specjalistyczne). Wartości punktów dla poszczególnych świadczeń wyznaczono na podstawie uśrednionych wartości z 16 ośrodków (rozdz. 11). Koszt świadczeń zabiegowych również wazono odsetkiem krwawień w danej grupie, z pominięciem jednak krwawień żołądkowo-jelitowych, przeskalowanych aby suma wszystkich odsetków wynosiła nadal 100%. Średni koszt świadczenia zabiegowego oszacowano na 424,88 PLN (por. Tab. 38).

Tab. 37. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu mniejszego krwawienia.

	JGP	Powód hospitalizacji	Liczba hospitalizacji	Odsetek krwawień	Koszt hospitalizacji [PLN]
Wewnątrzgałkowe	B98 – Leczenie zachowawcze okulistyczne	H43.1 – krwotok do ciała szklistego	366	12%	1802,95
Dostawowe/domięśniowe	H87C – Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej <4 dni	M25.0 – krwiak śródstawowy	89	12%	1399,86
Żołądkowo-jelitowe	F66 – Krwawienia z przewodu pokarmowego – leczenie zachowawcze	K92.2 – krwotok żołądkowo-jelitowy, nieokreślony	6665	12%	2160,62
Z układu moczowo-płciowego	M04 – Małe zabiegi dolnej części układu rozrodczego	N93.9 Nieprawidłowe krwawienia maciczne i pochwowe, nie określone	333	0,11%	471,32
	M18 – Leczenie zachowawcze dolnej części układu rozrodczego	N89.7 – krwiak śródpochwowy	98	0,03%	655,57
	M15 – Małe zabiegi górnej części układu rozrodczego	N93.9 – nieprawidłowe krwawienia maciczne i pochwowe, nieokreślone N93.8 – inne określone nieprawidłowe krwawienie maciczne i pochwowe	45016	15,07%	735,25
	M26 – Leczenie zachowawcze górnej części układu rozrodczego	N93.9 – nieprawidłowe krwawienia maciczne i pochwowe, nieokreślone N93.8 – inne określone nieprawidłowe krwawienie maciczne i pochwowe	5323	1,78%	569,70
Z nosa	C44 – Małe zabiegi nosa	21.03 – przyżeganie przy krwotoku z nosa i tamponada	395	47%	427,98
Średni koszt hospitalizacji ważony odsetkami krwawień					966,48

Tab. 38. Koszt świadczeń zabiegowych z powodu CRNBE.

Typ krwawienia	Świadczenie zabiegowe	Procedury wykonywane w ramach świadczenia wg ICD-9	Wycena punktowa	Koszt/pkt [PLN]*	Lekarz specjalista wykonujący świadczenie	Odsetek krwawień**	Koszt [PLN]
Wewnątrzgałkowe	Z110	14.11 – diagnostyczna aspiracja ciała szklistego; 16.22 - diagnostyka aspiracyjna oczodołu	22,5	8,71	Okulista	14%	195,98
Dostawowe/domięśniowe	Z100	81.911 – aspiracja stawu	3,5	8,86/8,97	Chirurg ogólny (50%)/chirurg ortopeda (50%) [†]	14%	31,20
Z układu moczowo-płciowego	Z27	97.26 – wymiana tamponady lub drenu pochwy lub sromu	6,5	8,75	Ginekolog	19%	56,88
Z nosa [#]	Z56	21.01 – przednia tamponada nosa przy krwotoku	7,5	8,93	Otolaryngolog	53%	189,02
	Z61	21.02 – tylna i przednia tamponada nosa przy krwotoku	46				
	Z102	97.21 – wymiana tamponady nosa	10				
Średni koszt świadczenia zabiegowego ważony odsetkami krwawień						142,79	
<p>* cena punktu uzależniona od specjalizacji lekarza wykonującego świadczenie, por. rozdz. 11; ** odsetek krwawień odbiega od wartości przyjętych dla hospitalizacji, ze względu na fakt, że istotne klinicznie krwawienia żołądkowo-jelitowe leczone są wyłącznie w ramach hospitalizacji i pominięto je w świadczeniach zabiegowych; aby suma wszystkich krwawień nadal wynosiła 100% częstość występowania pozostałych krwawień odpowiednio przeskalowano; [†] na podstawie AE Pradaxa® 2014; [#] przyjęto równy udział poszczególnych świadczeń zabiegowych – 33,33% dla każdego.</p>							

4.3.7.4 CTEPH

W modelu przyjęto, że 56,8% pacjentów z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) kwalifikuje się do wykonania endarterektomii płucnej [NICE 2015]. Zabieg ten realizowany jest w ramach procedury JGP: Q14 – *Pomostowanie i rekonstrukcja naczyń pozaczaszkowych i kończyn górnych*.

Tab. 39. Koszt endarektomii płuc.

JGP	Koszt hospitalizacji [PLN]
Q14 – Pomostowanie i rekonstrukcja naczyń pozaczaszkowych i kończyn górnych	8095,05

W modelu założono również, że wszyscy pacjenci z CTEPH objęci są programem lekowym – „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)” (zał. B.74). Roczną wycenę punktową diagnostyki w programie leczenia nadciśnienia płucnego u dorosłych przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 42/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 2). Wartość punktu dla programu lekowego wyznaczono na podstawie uśrednionych wartości z 16 ośrodków (por. rozdz. 11). W koszt leczenia wliczono również koszt leku refundowanego w ww. programie lekowym (riocyguatu). Ponieważ dawka riocyguatu jest miareczkowana i trudno jest ustalić precyzyjnie strukturę jej stosowania, dla uproszczenia przyjęto dawkę DDD wg WHOCC. Koszt dziennej terapii oszacowano na podstawie cen zawartych w obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu refundowanych leków [Obwieszczenie MZ] wykorzystując średnią DDD – 4,5 mg. Na tej podstawie oszacowana cena za DDD każdej z prezentacji jest jednakowa, więc niezależnie od udziału poszczególnych preparatów w rynku średni koszt dobowej terapii jest stały i wynosi 244,41 PLN.

Całkowity koszt miesięczny związany ze zdarzeniem CTEPH jest sumą kosztów diagnostyki i leków wykorzystanych w ww. programach lekowych (por. Tab. 40).

Tab. 40. Koszt diagnostyki i leków w programie leczenia CTEPH.

Diagnostyka		Leki		Całkowity koszt miesięczny [PLN]
wycena punktowa*	koszt miesięczny [PLN]	koszt dawki dobowej [PLN]	koszt miesięczny terapii [PLN]	
108**	467,82	244,41	7439,22	7907,04
* 1 punkt = 51,98 PLN– program lekowy – patrz rozdz. 11;				
** 108 pkt. – rozliczenie jednorazowe raz w roku.				

4.3.7.5 Ciężki PTS

Strukturę stosowania poszczególnych procedur w diagnostyce i leczeniu ciężkiego PTS ustalono na podstawie analizy ekonomicznej dla Xarelto® 2013. Przyjęto osobną strukturę diagnostyki i leczenia w pierwszym miesiącu po wystąpieniu PTS (por. Tab. 41) oraz w kolejnych miesiącach (por. Tab. 42). Uwzględniono jedynie koszty wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji i świadczeń zabiegowych ponieważ koszty leków są trudne do osza-

cowania i stosunkowo niskie. Średnie koszty leczenia PTS szacowano przez ważenie kosztów jednostkowych procedur odsetkami pacjentów i liczbą stosowanych procedur. Koszty hospitalizacji przyjęto na podstawie statystyk JGP z 2015 r. Wartości punktów dla świadczenia specjalistycznego ambulatoryjnego oraz kosztochłonnego w zakresie tomografii komputerowej wyznaczono na podstawie uśrednionych wartości z 16 ośrodków (por. rozdz. 11). Średni koszt leczenia PTS w pierwszym miesiącu po zdarzeniu oszacowano na 682,06 PLN, natomiast w każdym kolejnym miesiącu na 454,00 PLN.

Tab. 41. Struktura stosowania i koszty procedur podczas pierwszego miesiąca leczenia ciężkiego zespołu pozakrzepowego.

Procedura	Odsetek pacjentów stosujących	Liczba wizyt/wykonywanych procedur	Wycena punktowa	Koszt/pkt* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Hospitalizacja w ramach grupy Q24 - Operacje żyłaków bez safenektomii	0,75%	1	nd	nd	622,60
Hospitalizacja w ramach grupy H72 - Amputacje rozległe i duże	0,4%	1	nd	nd	7524,33
Hospitalizacja w ramach grupy J37 -Owzrodzenia skóry	11,9%	1	nd	nd	3865,79
Porada specjalistyczna, USG Doppler	100%	1	10	9,09	90,90
TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tętnic wieńcowych)	20%	1	55	8,76	481,80
Średni koszt leczenia PTS					682,06
* koszty zostały oszacowane w rozdziale 4.3.3.					

Tab. 42. Struktura stosowania i koszty procedur podczas kolejnych miesięcy (od drugiego miesiąca) leczenia ciężkiego zespołu pozakrzepowego

Procedura	Odsetek pacjentów stosujących	Liczba wizyt/wykonywanych procedur	Wycena punktowa	Koszt/pkt* [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]
Hospitalizacja w ramach grupy J37 -Owzrodzenia skóry	6,9%	1	nd	nd	3865,79
Porada specjalistyczna, USG Doppler	100%	4	10	9,09	90,90
TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tętnic wieńcowych)	20%	1	55	8,76	481,80
Średni roczny koszt leczenia PTS					454,00
* koszty zostały oszacowane w rozdziale 4.3.3.					

4.4 Użyteczności

4.4.1 Wartości ogólnopopulacyjne

Użyteczności dla populacji ogólnej przyjęto na podstawie pracy Golicki i Niewada 2015. W badaniu oszacowano średnie wartości użyteczności w zależności od wieku, dla populacji polskiej. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariuszy EQ-5D (por. Tab. 43)

Tab. 43. Ogólnopopulacyjne wartości użyteczności na podstawie badania Golicki 2015.

Grupa wiekowa	Wartość użyteczności
<25 lat	0,97
25-34 lata	0,96
35-44 lata	0,94
45-54 lata	0,90
55-64 lata	0,86
65-74 lata	0,82
>75 lat	0,73

Powyższe użyteczności są wartościami wyjściowymi, na podstawie których w modelu kalkulowano użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia (po uwzględnieniu odpowiednich dekrementów). Przyjęte poziomy użyteczności wyjściowych nie mają wpływu na inkrementalny wynik analizy, zatem nie przeprowadzono przeglądu ukierunkowanego na odnalezienie alternatywnych wartości.

4.4.2 Użyteczności związane z ŻChZZ

W modelu wykorzystane użyteczności dla pierwszych epizodów zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich uwzględniano w pojedynczym miesięcznym cyklu po rozpoznaniu choroby. W modelu oryginalnym wartości dla ww. stanów przyjęto na podstawie badania Cohen 2014. Aby zweryfikować to podejście, przeprowadzono przegląd systematyczny użyteczności (por. rozdz. 9). W ramach przeglądu odnaleziono cztery badania, w których raportowano użyteczności dla obu powyższych stanów zdrowia (obie wartości użyteczności zdecydowano się przyjąć z jednego badania, aby były oparte na jednakowej metodzie pomiaru). Jedynie w badaniu Cohen 2014, spośród powyższych czterech, wykorzystano ankietę EQ-5D do pomiaru użyteczności (metodę preferowaną wg Wytucznych AOTMiT 2009). Na podstawie przeglądu systematycznego zdecydowano się zatem wykorzystać badanie Cohen 2014, wybrane również przez autorów oryginalnego modelu, co dodatkowo uwiarygadnia analizę.

W modelu zdecydowano się wykorzystać wartości użyteczności z badania Cohen 2014, mierzone u pacjentów tuż po włączeniu – uznano, że będą one obciążone jak najmniejszym wpływem innych czynników niż ŻChZZ, jak np. stosowanie terapii, czy remisja choroby. Na podstawie ww. wartości użyteczności dla ZP i ZŻG, szacowano średnią użyteczność wszystkich pacjentów z ŻChZZ. Średnią, ogólną użyteczność dla ŻChZZ otrzymano

przez zsumowanie użyteczności dla ŻŻG i ZP, ważonych odsetkami każdej z subpopulacji w populacji z pierwszym epizodem choroby (na podstawie badania Hokusai-VTE). Analogicznie kalkulowano użyteczność dla nawrotu ŻChZZ, wykorzystując jednak odsetki pacjentów z ZP i ŻŻG w populacji osób z nawrotem.

Dla nawrotu ŻChZZ szacowano względny dekrement użyteczności, bazując na wartości użyteczności dla nawrotu ŻChZZ, którą odniesiono do ogólnopopulacyjnej wartości użyteczności z przedziału wiekowego 55-64 (średnia wieku w populacji badania Hokusai-VTE – 55,7 lat – w grupie edoksabanu i 55,9 lat – w grupie warfaryny).

Dekrement użyteczności dla nawrotu ŻChZZ szacowano wg poniższego wzoru:

$$d_{r\dot{Z}ChZZ} = (u_{55-64} - (u_{ZP} * p_{ZP} + u_{\dot{Z}ZG} * (1 - p_{ZP}))) / u_{55-64} \quad (6)$$

gdzie: $d_{\dot{Z}ChZZ}$ – dekrement użyteczności związany z nawrotem ŻChZZ; u_{55-64} – użyteczność ogólnopopulacyjna w wieku 55-64 lat; u_{ZP} – użyteczność związana z zatorowością płucną; p_{ZP} – prawdopodobieństwo wystąpienia ZP w populacji pacjentów z ŻChZZ; $u_{\dot{Z}ZG}$ – użyteczność związana z zakrzepicą żył głębokich $1-p_{ZP}$ – prawdopodobieństwo wystąpienia ŻŻG w populacji pacjentów z ŻChZZ;

Wartości użyteczności oraz dekrement dla nawrotu ŻChZZ przedstawiono w Tab. 44.

Tab. 44. Użyteczności stanów związanych z ŻChZZ na podstawie badania Cohen 2014 – wykorzystane analizie podstawowej modelu.

Użyteczność/względny dekrement	Wartość wykorzystana w analizie podstawowej
Użyteczność ZP	0,67
Użyteczność ŻŻG	0,71
Użyteczność ŻChZZ (ważona odsetkiem chorych)	0,694
Użyteczność nawrotu ŻChZZ	0,687
Względny dekrement związany z nawrotem ŻChZZ	20,16%

4.4.3 Dekreментy użyteczności związane z przyjmowaniem terapii

W modelu uwzględniono względne dekrementy użyteczności związane z przyjmowaniem terapii nowymi doustnymi antykoagulantami (NOAC) lub warfaryną i acenokumarolem (VKA). Względny dekrement użyteczności terapii NOAC był uwzględniany u pacjentów stosujących edoksaban, dabigatran i rywarokwaban, natomiast względny dekrement użyteczności terapii VKA – u pacjentów stosujących warfarynę lub acenokumarol. Użyteczność wyjąciową pacjentów stosujących terapię zmniejszono o wartości dekrementów w całym czasie jej trwania.

W celu parametryzacji dekrementów użyteczności związanych z przyjmowaniem terapii, w modelu oryginalnym wykorzystano wartość przyjętą na podstawie założenia – dla terapii NOAC oraz wartość przyjętą na podstawie badania Marchetti 2001 – dla terapii VKA. W przeglądzie użyteczności odnaleziono jedno badanie raportujące użyteczności dla obu terapii – Cohen 2014 oraz 2 inne badania raportujące użyteczności jedynie dla terapii

VKA. W tym przypadku szczególnie ważne było dobranie badań, w których użyteczności zmierzono w taki sposób, aby inne stany zdrowia, niż przyjmowanie leków, nie miały wpływu na otrzymane wartości. Nie zdecydowano się zatem wykorzystać wartości z badania Cohen 2014 ze względu na brak informacji o charakterystyce grup, w których stosowano terapię NOAC lub warfarynę.

Kierując się podejściem wykorzystanym w raporcie NICE 2015 oraz modelu oryginalnym, założono, że w przypadku terapii NOAC użyteczność nie ulegnie zmianie, natomiast w przypadku terapii VKA, względny dekrement oszacowano na podstawie badania Marchetti 2001. Z badania zdecydowano się uwzględnić wartość zdolności prehandlowania 4 dni w pełnym zdrowiu na brak przyjmowania terapii warfaryną, ponieważ raportowane wartości użyteczności były niejednorodne (0,988 lub 0,989).

W kolejnym badaniu odnalezionym w przeglądzie użyteczności – Locadia 2004 raportowano wyższy względny dekrement związany z terapią warfaryną, równy 3,00%, dlatego przyjęcie badania Marchetti 2001 było podejściem konserwatywnym.

Względny dekrement związany z przyjmowaniem terapii VKA szacowano wg poniższego równania:

$$d = (u_{OG} - u_{ST})/u_{OG} \quad (7)$$

gdzie: d – dekrement użyteczności; u_{OG} – użyteczność ogólnopopulacyjna; u_{ST} – użyteczność w danym stanie zdrowia.

Ponieważ w badaniu Marchetti 2001 nie raportowano użyteczności ogólnopopulacyjnej, w tym przypadku wartość zaczerpnięto z badania Golicki 2015 (dla przedziału wiekowego 55-64).

Tab. 45. Dekreментy użyteczności związane z przyjmowaniem terapii – przyjęte w analizie podstawowej.

Stan zdrowia	Wartość wykorzystana w analizie podstawowej	Wartość źródłowa	Użyteczność ogólnopopulacyjna	Źródło
terapia NOAC	0,00%	-	-	założenie
terapia VKA	1,27%	zdolność prehandlowania 4 dni	0,86 (Golicki 2015)	Marchetti 2001

4.4.4 Dekreментy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi oraz powikłaniami

W przypadku użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi i powikłaniami – w modelu uwzględniano względne dekreментy użyteczności szacowane na podstawie badań pierwotnych. Wybór badań pierwotnych wykorzystanych do parametryzacji wartości oparto na podstawie oryginalnego modelu. Podejście autorów oryginalnego modelu do parametryzacji użyteczności zweryfikowano przeglądem systematycznym (Aneks 2. Przegląd systematyczny użyteczności).

Dekrementy dla poważnych krwawień (śródczaszkowych lub innych) uwzględniano w miesięcznym horyzoncie cyklu. Dekrement dla mniejszych krwawień istotnych klinicznie uwzględniano jedynie w horyzoncie tygodnia, ponieważ założono, że maksymalnie przez taki okres czasu będzie trwało krwawienie. W oryginalnym modelu wykorzystano wartości użyteczności dla ww. stanów zdrowia z badania Locadia 2004, na podstawie których szacowano względne dekrementy. W badaniu Locadia 2004 mierzono użyteczność z wykorzystaniem metody handlowania czasem, przedstawiając pacjentom opisy uwzględnionych stanów zdrowia. Jak ustalono w przeglądzie systematycznym ww. badanie jest najbardziej spójnym źródłem użyteczności dla stanów zdrowia: CRNBE, n-ICH MB, ICH oraz PTS, co dowodzi zasadności podejścia przyjętego przez autorów oryginalnego modelu.

Względne dekrementy użyteczności oszacowano poprzez odniesienie użyteczności w danym stanie zdrowia do użyteczności ogólnopopulacyjnej, wg równania nr 7.

Przykładowo dla stanu n-ICH MB, względny dekrement wyniósł:

$$\frac{0,95 - 0,65}{0,95} * 100\% = 31,58\% \quad (7)$$

Obliczony wg równania nr 7 względny dekrement dla stanu CRNBE dzielono przez 4, aby uwzględnić tygodniową utratę użyteczności w miesięcznym cyklu modelu.

Przyjęto, że utrata użyteczności w przypadku niepełnosprawności po ICH będzie identyczna z dekrementem dla ICH, jednak będzie trwała dożywotnio. Wartość szacowano również na podstawie badania Locadia 2004.

Dla stanu CTEPH w modelu przyjęto również względny dekrement użyteczności, który uwzględniano w miesięcznym horyzoncie cyklu. W oryginalnym modelu przyjęto wartość użyteczności z badania Meads 2008. W przeglądzie użyteczności odnaleziono dodatkowo badanie Ghofrani 2013, w którym raportowano użyteczności dla CTEPH przy wykorzystaniu ankiety EQ-5D. W analizie podstawowej modelu zdecydowano się wykorzystać podejście autorów oryginalnego modelu, którego potwierdzenie odnaleziono również w analizie NICE 2015. Wykorzystano wartość względnego dekrementu równą 34,96%, oszacowaną na podstawie badania Meads 2008, która w analizie skutkuje otrzymaniem gorszych wyników w ramieniu interwencji niż przy wykorzystaniu wartości z badania Ghofrani 2013. Podejście to było zatem konserwatywne. Wartości z badania Ghofrani 2013 zdecydowano się wykorzystać w analizie wrażliwości.

Względny dekrement związany ze stanem CTEPH szacowano na podstawie równania 7. Ponieważ w badaniu Meads 2008 nie raportowano użyteczności ogólnopopulacyjnej, zdecydowano się wykorzystać wartość z badania Golicki 2015 dla wieku 55-64.

Dla stanu zdrowia PTS w modelu przyjęto również względny dekrement użyteczności, który uwzględniono w horyzoncie dożywotnim. W modelu oryginalnym autorzy zdecydo-

wali się wykorzystać badanie Locadia 2004 do sparametryzowania wartości użyteczności. Jak opisano wyżej zdecydowano, że praca Locadia 2004 jest korzystnym źródłem użyteczności, dlatego nie zdecydowano się zmieniać podejścia autorów. Względne dekrementy oszacowano wg równania 7 oraz zestawiono w Tab. 46.

Tab. 46. Dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi oraz powikłaniami – wykorzystane analizie podstawowej modelu.

Stan zdrowia	Wartość wykorzystana w analizie podstawowej	Wartość źródłowa	Użyteczność ogólnopopulacyjna	Źródło
CRNBE	5,00%	0,76	0,95	Locadia 2004
n-ICH MB	31,58%	0,65	0,95	Locadia 2004
ICH	65,26%	0,33	0,95	Locadia 2004
niepełnosprawność po ICH	65,26%	0,33	0,95	założono, że będzie równy ICH; Locadia 2004
CTEPH	34,96%	0,56	0,86 (Golicki 2015)	Meads 2008
PTS	13,68%	0,82	0,95	Locadia 2004

Przyjęto, że wartość użyteczności dla zgonu jest równa 0,00.

4.5 Zestawienie parametrów modelu

Poniżej zestawiono wartości parametrów wykorzystanych w modelu do przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności stosowania edoksabanu w porównaniu z grupą antagonistów witaminy K (analiza podstawowa).

Tab. 47. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne dla I linii terapii.

Parametr modelu			Wartość	Rozdz.
prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ (w cyklu)	warfaryna	1.-6. msc. terapii	0,30%	4.2.1.1
		po 6. msc. terapii	0,04%	
	edoksaban	1.-6. msc. terapii	0,25%	
		po 6. msc. terapii	0,03%	
prawdopodobieństwo CRNBE (w cyklu)	warfaryna	1.-6. msc. terapii	1,32%	4.2.1.2
		po 6. msc. terapii	0,35%	
	edoksaban	1.-6. msc. terapii	1,04%	
		po 6. msc. terapii	0,31%	
prawdopodobieństwo n-ICH MB (w cyklu)	warfaryna	1.-6. msc. terapii	0,17%	
		po 6. msc. terapii	0,06%	
	edoksaban	1.-6. msc. terapii	0,19%	
		po 6. msc. terapii	0,03%	
prawdopodobieństwo ICH (w cyklu)	warfaryna	1.-6. msc. terapii	0,05%	
		po 6. msc. terapii	0,03%	
	edoksaban	1.-6. msc. terapii	0,01%	
		po 6. msc. terapii	0,01%	

Tab. 48. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne dla II linii terapii.

Parametr modelu		Wartość	Rozdz.
prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego nawrotu ŻChZZ (w cyklu)	warfaryna	0,30%	4.2.2.1
	edoksaban		
	dabigatran		
	rywaroksaban		
prawdopodobieństwo CRNBE (w cyklu)	warfaryna	1,32%	4.2.2.2
	edoksaban		
	dabigatran		
	rywaroksaban		
prawdopodobieństwo n-ICH MB (w cyklu)	warfaryna	0,17%	4.2.2.2
	edoksaban		
	dabigatran		
	rywaroksaban		
prawdopodobieństwo ICH (w cyklu)	warfaryna	0,05%	4.2.2.2
	edoksaban		
	dabigatran		
	rywaroksaban		

Tab. 49. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne niezależne od terapii.

Parametr modelu		Wartość	Rozdz.
prawdopodobieństwo przerwania leczenia		0,00%	4.2.3
prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH (w cyklu)	po pierwszym epizodzie ZP	1,93%	4.2.4
	po nawrocie ZP	2,71%	
prawdopodobieństwo wystąpienia PTS (w cyklu)	po pierwszym epizodzie ŻŻG	2,09%	4.2.5
	po nawrocie ŻŻG	1,85%	
prawdopodobieństwo niepełnosprawności po ICH (w cyklu)		65,3%	4.2.6
specyficzne prawdopodobieństwo zgonu dla poszczególnych stanów zdrowia	nZP (prawdopodobieństwo jednorazowe)	6,14%	4.2.7
	n-ICH MB (prawdopodobieństwo jednorazowe)	6,06%	
	ICH (prawdopodobieństwo jednorazowe)	26,09%	
	niepełnosprawność po ICH (w cyklu)	3,27%	
	CTEPH (horyzont ≤1 miesiąc) (w cyklu)	4,40%	
	CTEPH (horyzont >1 miesiąc) (w cyklu)	0,20%	

Tab. 50. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – koszty.

Parametr modelu		Wartość	Rozdz.
koszty leków NOAC (dzienna terapia)	perspektywa NFZ	Lixiana®, 30 tabl. 30 mg	4.3.1
		Lixiana®, 30 tabl. 60 mg	
		Pradaxa®, 30 kaps., 110 mg, 5909990641260	

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Parametr modelu		Wartość	Rozdz.	
	Pradaxa®, 30 kaps., 150 mg, 5909990887453	3,6853 PLN		
	Xarelto®, 14 tabl., 15 mg, 5909990910601	5,5286 PLN		
	Xarelto®, 42 tabl., 15 mg, 5909990910663	5,5276 PLN		
	Xarelto®, 14 tabl., 20 mg, 5909990910700	3,6850 PLN		
koszty leków NOAC (dzienna terapia)	perspektywa wspólna	Lixiana®, 30 tabl. 30 mg	4.3.1	
		Lixiana®, 30 tabl. 60 mg		
		Pradaxa®, 30 kaps., 110 mg, 5909990641260		10,0980 PLN
		Pradaxa®, 30 kaps., 150 mg, 5909990887453		10,2833 PLN
		Xarelto®, 14 tabl., 15 mg, 5909990910601		20,6771 PLN
		Xarelto®, 42 tabl., 15 mg, 5909990910663		20,0838 PLN
		Xarelto®, 14 tabl., 20 mg, 5909990910700		10,4571 PLN
koszty HDCz (średnia dzienna terapia)	perspektywa NFZ		4.3.1	
	perspektywa wspólna			
koszty VKA (średnia dzienna terapia)	perspektywa NFZ		4.3.2	
	perspektywa wspólna			
koszty diagnostyki ŻChZZ	świadczenia specjalistyczne ambulatoryjne W17		4.3.3	
	świadczenia specjalistyczne ambulatoryjne W12/W17			
	świadczenia kosztochłonne (TK: angiografia)			
koszt hospitalizacji związanych z ŻChZZ	ZZG		4.3.5	
	ZP			
Wizyta związana z dostosowywaniem dawki oraz w fazie przewlekłej ŻChZZ		31,82 PLN	4.3.6	
koszt hospitalizacji związany z ICH		6960,81 PLN	4.3.7.1	
koszt niepełnosprawności po ICH		4633,66 PLN		
koszt hospitalizacji związanej z n-ICH MB		4709,32 PLN	4.3.7.2	
koszt hospitalizacji związanej z CRNBE		966,48 PLN	4.3.7.3	
koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z CRNBE		142,79 PLN		
koszt endarektomii płuc		8095,05 PLN	4.3.7.4	
koszty diagnostyki i leków w programie leczenia CTEPH		7907,04 PLN		
leczenie PTS	pierwszy miesiąc		4.3.7.5	
	kolejne miesiące			

Tab. 51. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – użyteczności.

Parametr modelu		Wartość	Rozdz.
ogólnopopulacyjne wartości użyteczności	<25 lat	0,97	4.4.1
	25-34 lata	0,96	
	35-44 lata	0,94	
	45-54 lata	0,90	
	55-64 lata	0,86	
	65-74 lata	0,82	
	>75 lat	0,73	
użyteczności stanów związanych z ŻChZZ	ZP	0,67	4.4.2

Parametr modelu		Wartość	Rozdz.
	ZŻG	0,71	
	ŻChZZ	0,69	
względny dekrement związany z nawrotem ŻChZZ		20,16%	
względne dekrementy związane z terapią	terapia NOAC	0,00%	4.4.3
	terapia VKA	1,27%	
względne dekrementy związane z zdarzeniami niepożądanymi i powikłaniami	CRNBE	5,00%	4.4.4
	n-ICH MB	31,58%	
	ICH	65,26%	
	niepełnosprawność po ICH	65,26%	
	CTEPH	34,96%	
	PTS	13,68%	

Tab. 52. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – stopy dyskontowania.

Stopa dyskontowa	Wartość
koszty	5,00%
efekty	3,50%

4.6 Zakres analizy wrażliwości

Wykaz analizowanych scenariuszy w ramach analizy wrażliwości zestawiono w Tab. 53.

Tab. 53. Scenariusze rozważane w ramach analizy wrażliwości.

Scenariusz	Uzasadnienie	Parametry
Scenariusz A	W ramach Scenariusza A rozważono alternatywne wartości użyteczności dla wyróżnionych w modelu stanów zdrowia, otrzymane na podstawie przeglądu systematycznego (por. rozdz. 9).	Użyteczność ZP: 0,72 Użyteczność ZŻG: 0,76 Dekreментy: <ul style="list-style-type: none"> • terapia NOAC: 0,90% • terapia VKA: 2,10% • CRNBE: 5,00% • n-ICH MB: 32,46% • ICH: 56,62% • niepełnosprawność po ICH: 56,62% • CTEPH: 21,43% • PTS: 11,14%
Scenariusz B	W ramach Scenariusza B rozważono alternatywne wartości użyteczności dla stanów ZP i ZŻG – przyjęte na podstawie badania Locadia 2004 (por. rozdz. 9).	Użyteczność ZP: 0,63 Użyteczność ZŻG: 0,84
Scenariusz C	Opcjonalne zestawy stopy dyskontowania, zalecane w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych w Polsce.	<ul style="list-style-type: none"> • 0% dla efektów zdrowotnych • 5% dla kosztów
Scenariusz D		<ul style="list-style-type: none"> • 5% dla efektów zdrowotnych • 5% dla kosztów
Scenariusz E		<ul style="list-style-type: none"> • 0% dla efektów zdrowotnych • 0% dla kosztów

Scenariusz	Uzasadnienie	Parametry
Scenariusz F1	W ramach scenariusza przyjęto alternatywną strukturę terapii w II linii uwzględniającą przewidywaną zmianę struktury w wyniku zmiany wskazań refundacyjnych rywaroksabanu. Dokładne wyliczenia struktury oparto na BIA.	Odsetek pacjentów w II linii stosujących: <ul style="list-style-type: none"> dabigatran: 34,49%, rywaroksaban: 65,51%,
Scenariusz F2	W ramach scenariusza przyjęto alternatywną strukturę terapii w II linii. Ze względu na trudności w oszacowaniu odsetków pacjentów stosujących poszczególne terapie, przyjęto jednakowe wartości. Przyjęto jednakową strukturę dla obu ramion analizy.	Odsetek pacjentów w II linii stosujących: <ul style="list-style-type: none"> edoksaban: 25%, dabigatran: 25%, rywaroksaban: 25%, preparat z grupy VKA: 25%
Scenariusz G	Alternatywne wartości prawdopodobieństwa nawrotu – testowanie wpływu na wynik wartości dolnej i górnej granicy 95% przedziału ufności wyznaczonego wokół wartości średniej.	<ul style="list-style-type: none"> miesięczne prawdopodobieństwo nŻChZZ (1.-6. msc. terapii), w ramieniu edoksabanu: 1,11% miesięczne prawdopodobieństwo nŻChZZ (po 6. msc. terapii), w ramieniu edoksabanu: 0,02%
Scenariusz H		<ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo nŻChZZ (1.-6. msc. terapii), w ramieniu edoksabanu: 1,85% prawdopodobieństwo nŻChZZ (po 6. msc. terapii), w ramieniu edoksabanu: 0,20%
Scenariusz I	Założenie, że wszystkie wizyty monitorujące przebieg leczenia odbywają się w ramach POZ. Koszty podstawowej opieki zdrowotnej są rozliczane w ramach rocznej stawki kapitałowej.	Koszt wizyty związanej z dostosowywaniem dawki oraz w fazie przewlekłej ŻChZZ: 0,00 PLN
Scenariusz J	Alternatywne koszty związane z CRNBE. Koszt hospitalizacji i świadczeń zabiegowych wyznaczają hospitalizacje/procedury o największej wartości.	koszt hospitalizacji związany z CRNBE: 1802,95 PLN koszt świadczenia zabiegowego: 195,98 PLN
Scenariusz K	Alternatywne koszty związane z CRNBE. Koszt hospitalizacji i świadczeń zabiegowych wyznaczają hospitalizacje/procedury o najmniejszej wartości.	koszt hospitalizacji związany z CRNBE: 427,98 PLN koszt świadczenia zabiegowego: 31,01 PLN

W ramach analizy przeprowadzono ponadto probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności na podstawie założeń oryginalnego modelu. Przeprowadzono 1000 takich symulacji ukazujących rozkład różnicy kosztów i efektów. W modelu dla ilorazów szans występujących zdarzeń (np. prawdopodobieństwo nawrotu choroby) przyjęto rozkład log normalny, dla prawdopodobieństw – rozkład beta, dla użyteczności i liczby dni – normalny, natomiast dekrementów użyteczności i danych kosztowych rozkład gamma. Za autorami oryginalnego modelu przyjęto, że odchylenie standardowe określonych parametrów jest równe

10-30% wartości z analizy deterministycznej. Wszystkie rozkłady i parametry wykorzystane w PSA zestawiono w rozdz. 12.

4.7 Analiza progowa

Celem analizy progowej jest wyznaczenie takich poziomów cen zbytu netto, dla których współczynnik ICUR zrównuje się z obowiązującym progiem kosztowej efektywności, tj. przyjmuje wartość 125 955 PLN/QALY.

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego oraz wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości. [REDACTED]

Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności. Założono, że – analogicznie jak we wniosku – ceny zbytu netto obu prezentacji mają być równe, i przy tym założeniu szukano ceny progowej.

4.8 Walidacja modelu

W ramach walidacji modelu przeprowadzono następujące testy:

- wszystkie koszty jednostkowe przyrównano do zera, aby sprawdzić czy całkowite koszty będą zerowe,
- przyjęto zerową częstość występowania poszczególnych zdarzeń w porównywanych grupach, aby sprawdzić czy całkowite koszty będą zerowe,
- wartości użyteczności przyrównano do zera, aby sprawdzić czy oszacowane QALY będzie zerowe.

Wszystkie testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację.

5 Wyniki

5.1 Analiza minimalizacji kosztów

5.1.1 Analiza podstawowa

Poniżej (por. Tab. 54) przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych. Poniższe oszacowania oparto o wyniki Analizy klinicznej dla preparatu Lixiana®, 2016, na podstawie której wnioskowano brak różnic w zakresie poniższych punktów końcowych. Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję oraz poniższe komparatory, prawdopodobieństwa zdarzeń w ramieniu komparatorów oszacowano z wykorzystaniem ilorazów szans pochodzących z porównania pośredniego oraz prawdopodobieństw bazowych zdarzeń w ramieniu edoksabanu (w nawiasach przedstawiono 95% przedziały ufności). Zaprezentowane w tabeli różnice nie są istotne statystycznie przy poziomie istotności 0,05, jak pokazują np. przedziały ufności dla wartości wyliczonych dla komparatorów, obejmujące wartość bazową dla interwencji.

Tab. 54. Wyniki – efekty zdrowotne: oszacowania punktowe (oraz 95% przedziały ufności).

	edoksaban	dabigatran*	rywaroksaban*
Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ	3,2%	3,9% (2,6%-5,9%) OR = 0,82 (0,53; 1,26)	3,2% (1,9%-5,4%) OR = 1,00 (0,58; 1,72)
Zgon z dowolnej przyczyny	3,2%	3,1% (1,9%-4,8%) OR = 1,05 (0,65; 1,70)	2,9% (1,8%-4,6%) OR = 1,11 (0,69; 1,77)
Poważne krwawienie ogółem	1,4%	1,3% (0,7%-2,2%) OR = 1,12 (0,63; 1,97)	0,9% (0,5%-1,5%) OR = 1,55 (0,91; 2,63)
* prawdopodobieństwa zdarzeń oszacowano na podstawie prawdopodobieństw zdarzeń w ramieniu edoksabanu oraz wartości OR (ilorazu szans) edoksabanu w stosunku do jednego z komparatorów, oszacowanych na podstawie przeprowadzonej analizy sieciowej (Analiza kliniczna, Lixiana® 2016).			

Tab. 55. Koszty terapii u pojedynczego pacjenta – perspektywa NFZ, analiza podstawowa (wszystkie kwoty w PLN).

	Horyzont	
	6 msc.	12 msc.
edoksaban		
dabigatran		
rywaroksaban		
INKREMENT		
edoksaban vs. dabigatran		
edoksaban vs. rywaroksaban		

Tab. 56. Koszty terapii u pojedynczego pacjenta – perspektywa wspólna, analiza podstawowa (wszystkie kwoty w PLN).

	Horyzont	
	6 msc.	12 msc.
edoksaban		
dabigatran		
rywaroksaban		
INKREMENT		
edoksaban vs. dabigatran		
edoksaban vs. rywaroksaban		

5.1.2 Analiza wrażliwości

5.1.2.1 Scenariusz A

Tab. 57. Koszty terapii u pojedynczego pacjenta – perspektywa NFZ, Scenariusz A (wszystkie kwoty w PLN).

	Horyzont	
	6 msc.	12 msc.
edoksaban		
dabigatran		
rywaroksaban		
INKREMENT		
edoksaban vs. dabigatran		
edoksaban vs. rywaroksaban		

Tab. 58. Koszty terapii u pojedynczego pacjenta – perspektywa wspólna, Scenariusz A (wszystkie kwoty w PLN).

	Horyzont	
	6 msc.	12 msc.
edoksaban		
dabigatran		
rywaroksaban		
INKREMENT		
edoksaban vs. dabigatran		
edoksaban vs. rywaroksaban		

5.2 Analiza kosztów-użyteczności

5.2.1 Analiza podstawowa

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0439 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA. [REDACTED]

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 59, Tab. 60 i Tab. 61).

Tab. 59. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – analiza podstawowa.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	12,518	12,475
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 60. Wyniki inkrementalne – analiza podstawowa.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0439	0,0439
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 61. Ceny progowe – analiza podstawowa.

CZN				

5.2.2 Analiza wrażliwości

5.2.2.1 Scenariusz A

Scenariusz A analizy wrażliwości zakłada alternatywne podejście do wartości użyteczności – wykorzystano inny zestaw wartości.

Na podstawie scenariusza A można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0437 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 62, Tab. 63 i Tab. 64).

Tab. 62. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz A.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	12,568	12,524
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 63. Wyniki inkrementalne – Scenariusz A.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0437	0,0437
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 64. Ceny progowe – Scenariusz A.

CZN				

5.2.2.2 Scenariusz B

Scenariusz B analizy wrażliwości zakłada alternatywne podejście do wartości użyteczności dla stanów zdrowia związanych z ŻChZZ – wykorzystano inny zestaw wartości.

Na podstawie scenariusza B można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0440 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 65, Tab. 66 i Tab. 67).

Tab. 65. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz B.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	12,523	12,479
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 66. Wyniki inkrementalne – Scenariusz B.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0440	0,0440
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 67. Ceny progowe – Scenariusz B.

CZN				

5.2.2.3 Scenariusz C

Scenariusz C analizy wrażliwości zakłada alternatywne stopy dyskontowania (0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów).

Na podstawie scenariusza C można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0615 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 68, Tab. 69 i Tab. 70).

Tab. 68. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz C.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	18,820	18,758
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 69. Wyniki inkrementalne – Scenariusz C.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0615	0,0615
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 70. Ceny progowe – Scenariusz C.

CZN				

5.2.2.4 Scenariusz D

Scenariusz D analizy wrażliwości zakłada alternatywne stopy dyskontowania (5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów).

Na podstawie scenariusza D można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0393 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 71, Tab. 72 i Tab. 73).

Tab. 71. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz D.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	10,850	10,811
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 72. Wyniki inkrementalne – Scenariusz D.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0393	0,0393
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 73. Ceny progowe – Scenariusz D.

CZN				

5.2.2.5 Scenariusz E

Scenariusz E analizy wrażliwości zakłada alternatywne stopy dyskontowania (0% dla efektów zdrowotnych i 0% dla kosztów).

Na podstawie scenariusza E można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0615 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 74, Tab. 75 i Tab. 76).

Tab. 74. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz E.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	18,820	18,758
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 75. Wyniki inkrementalne – Scenariusz E.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0615	0,0615
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 76. Ceny progowe – Scenariusz E.

CZN				

5.2.2.6 Scenariusz F1

Scenariusz F1 analizy wrażliwości zakłada alternatywną strukturę terapii w II linii leczenia.

Na podstawie scenariusza F1 można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0440 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 77, Tab. 78 i Tab. 79).

Tab. 77. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F1.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	12,517	12,473
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 78. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F1.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0440	0,0440
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 79. Ceny progowe – Scenariusz F1.

CZN					

5.2.2.7 Scenariusz F2

Scenariusz F2 analizy wrażliwości zakłada alternatywną strukturę terapii w II linii leczenia.

Na podstawie scenariusza F2 można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wskazanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0440 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 80, Tab. 81 i Tab. 82).

Tab. 80. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F2.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	12,513	12,469
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 81. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F2.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0440	0,0440
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 82. Ceny progowe – Scenariusz F2.

CZN				

5.2.2.8 Scenariusz G

Scenariusz G analizy wrażliwości zakłada alternatywne wartości prawdopodobieństw narwotu ŻChZZ.

Na podstawie scenariusza G można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0479 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 83, Tab. 84 i Tab. 85).

Tab. 83. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz G.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	12,522	12,475
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 84. Wyniki inkrementalne – Scenariusz G.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0478	0,0478
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 85. Ceny progowe – Scenariusz G.

CZN				

5.2.2.9 Scenariusz H

Scenariusz H analizy wrażliwości zakłada alternatywne wartości prawdopodobieństw narwotu ŻChZZ.

Na podstawie scenariusza H można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0429 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 86, Tab. 87 i Tab. 88).

Tab. 86. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz H.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	12,517	12,475
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 87. Wyniki inkrementalne – Scenariusz H.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0414	0,0414
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 88. Ceny progowe – Scenariusz H.

CZN					

5.2.2.10 Scenariusz I

Scenariusz I analizy wrażliwości zakłada, że wszystkie wizyty monitorujące przebieg leczenia odbywają się w ramach POZ.

Na podstawie scenariusza I można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0439 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 89, Tab. 90 i Tab. 91).

Tab. 89. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz I.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	12,536	12,475
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 90. Wyniki inkrementalne – Scenariusz I.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0439	0,0439
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 91. Ceny progowe – Scenariusz I.

CZN				

5.2.2.11 Scenariusz J

Scenariusz J analizy wrażliwości zakłada alternatywne koszty związane z CRNBE.

Na podstawie scenariusza J można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0439 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 92, Tab. 93 i Tab. 94).

Tab. 92. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz J.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	12,518	12,475
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 93. Wyniki inkrementalne – Scenariusz J.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0439	0,0439
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 94. Ceny progowe – Scenariusz J.

CZN				

5.2.2.12 Scenariusz K

Scenariusz K analizy wrażliwości zakłada alternatywne koszty związane z CRNBE.

Na podstawie scenariusza K można stwierdzić, że stosowanie edoksabanu we wnioskowanym wskazaniu wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,0439 w porównaniu z terapią lekami z grupy VKA.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw (por. Tab. 95, Tab. 96 i Tab. 97).

Tab. 95. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz K.

	Edoksaban	VKA
EFEKTY ZDROWOTNE		
QALY	12,518	12,475
KOSZTY		
perspektywa NFZ		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		
perspektywa wspólna		
koszty leków w I linii		
koszty zdarzeń niepożądanych		
koszty całkowite		

Tab. 96. Wyniki inkrementalne – Scenariusz K.

	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
QALY inkrementalne	0,0439	0,0439
Koszt inkrementalny		
ICUR (PLN/QALY)		

Tab. 97. Ceny progowe – Scenariusz K.

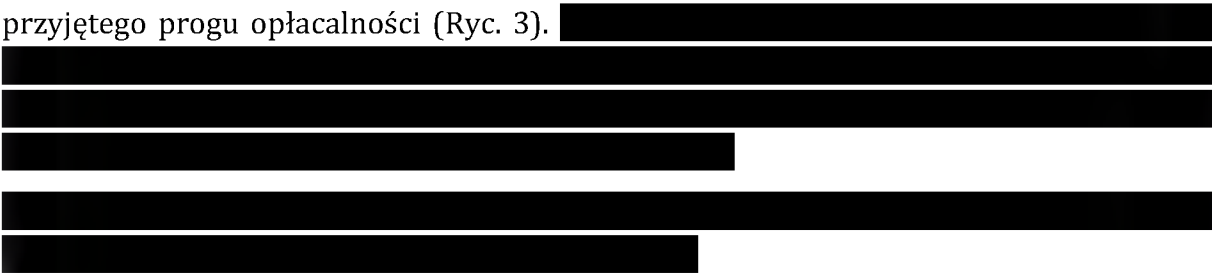
CZN				

5.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

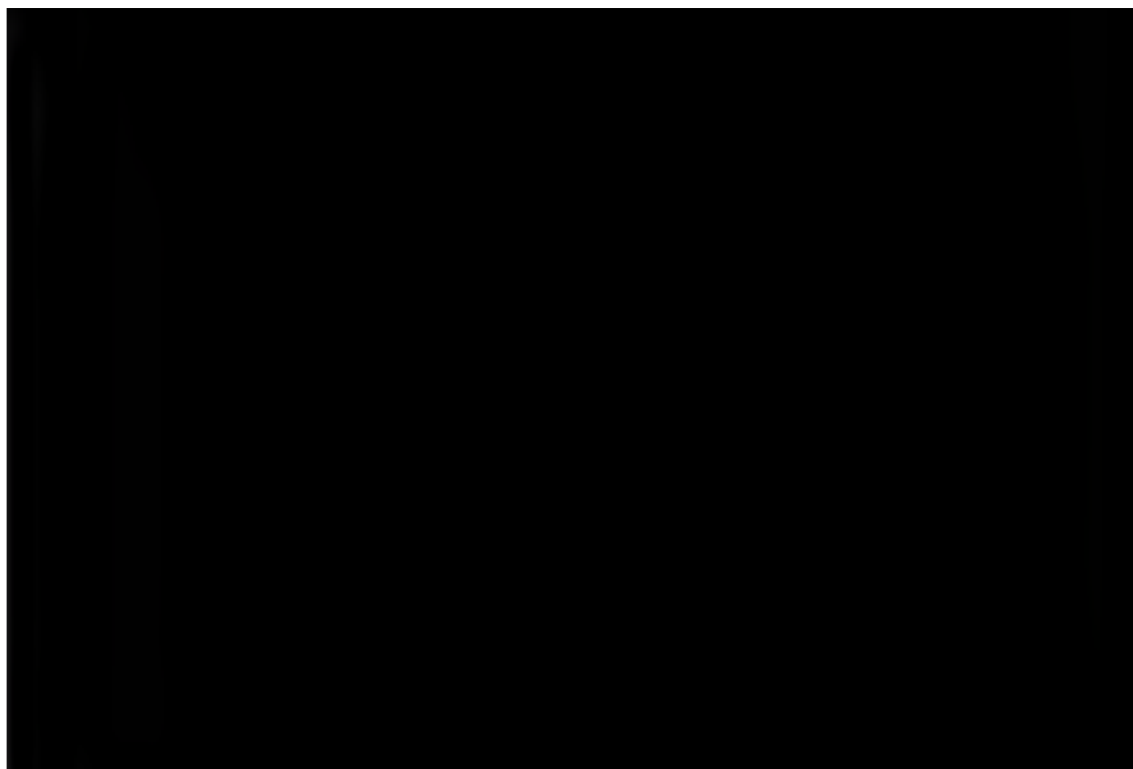
W ramach opracowania przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki z perspektywy NFZ przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Ryc. 2), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Przedstawiono także 95% przedziały ufności dla obu tych kategorii (wyznaczone przez percentyle empirycznych rozkładów brzegowych) oraz zilustrowano linią wartość progę opłacalności stosowanego w Polsce (wartości symulacji leżące w dół i na prawo od tej linii należy traktować jako wskazujące na opłacalność stosowania analizowanej technologii).

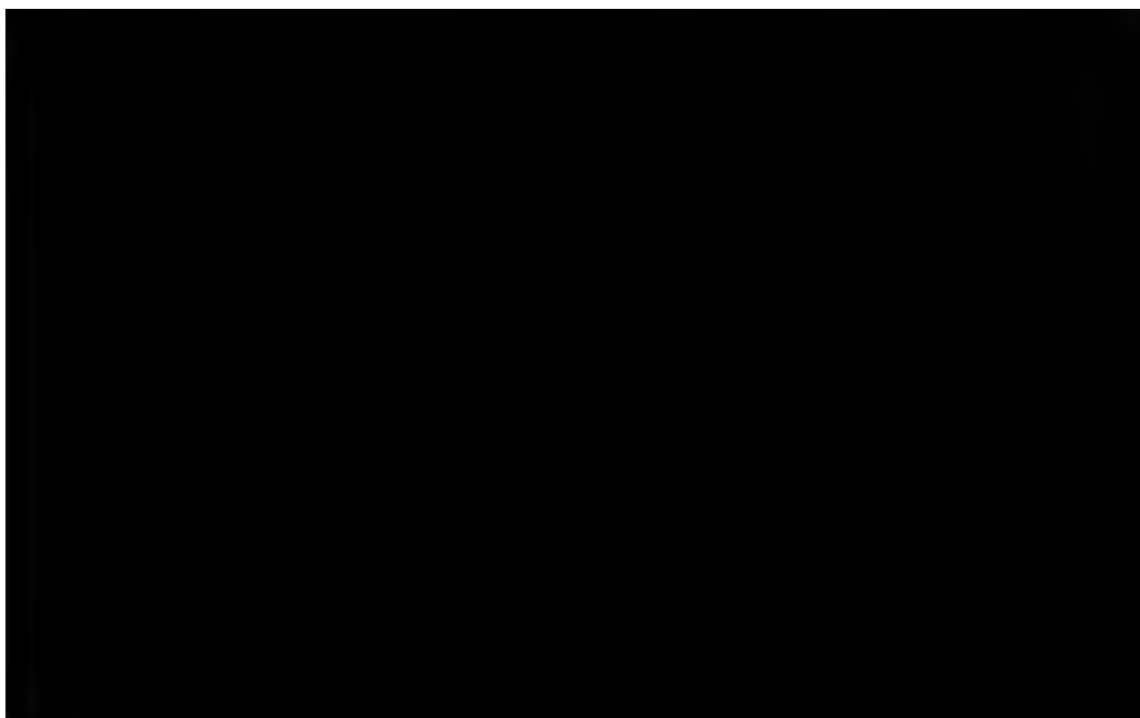
Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii edoksabanem w zależności od przyjętego progu opłacalności (Ryc. 3).



Ryc. 2. Wykres rozrzutu dla porównania edoksabanu z grupą VKA z perspektywy NFZ.



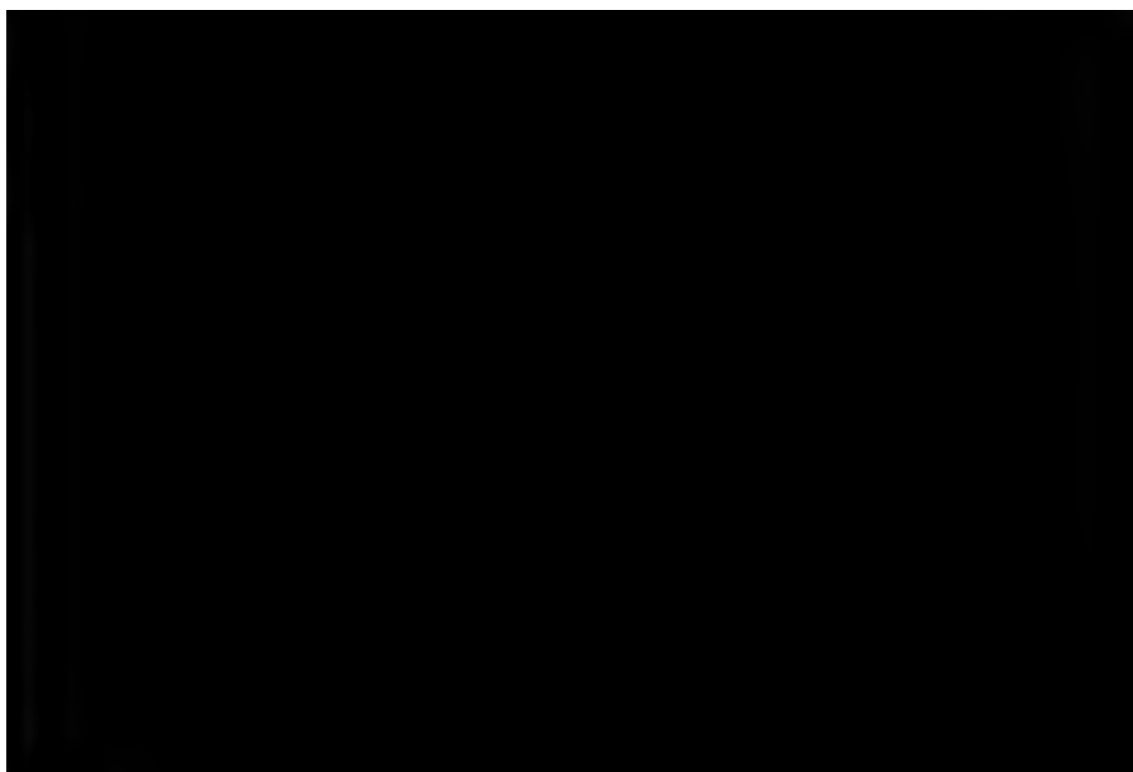
Ryc. 3. Krzywa akceptowalności dla edoksabanu w porównaniu z grupą VKA z perspektywy NFZ.



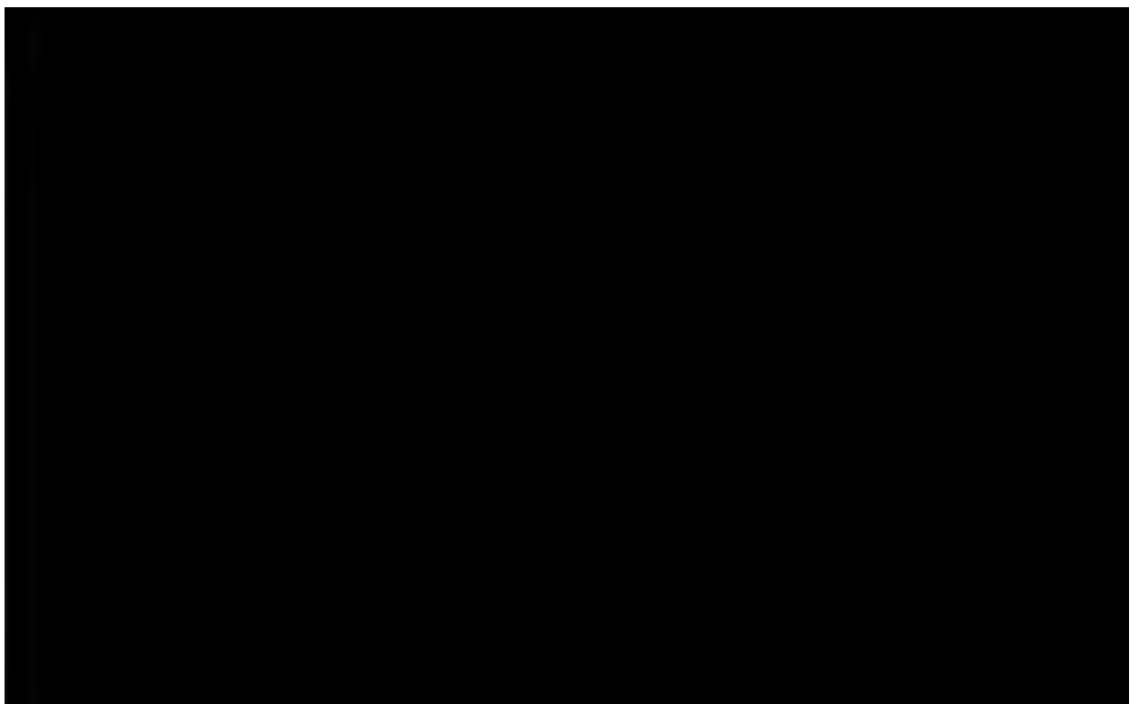
Przeprowadzono również analizę probabilistyczną z perspektywy wspólnej. Wyniki przedstawiono analogicznie (Ryc. 4 i Ryc. 5).

[Redacted text block]

Ryc. 4. Wykres rozrzutu dla porównania edoksabanu z grupą VKA z perspektywy wspólnej.



Ryc. 5. Krzywa akceptowalności dla edoksabanu w porównaniu z grupą VKA z perspektywy wspólnej.



6 Ograniczenia

6.1 Analiza minimalizacji kosztów

Podstawowym ograniczeniem analizy minimalizacji kosztów jest pominięcie efektów klinicznych, nie ma jednak podstaw, aby zakładać, że występują różnice w skuteczności i bezpieczeństwie terapii objętych analizą. Można zatem przypuszczać, że w przypadku przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności otrzymano by zbliżone wyniki. Dodatkowo, taki typ analizy wybrano w oparciu o wyniki analizy klinicznej i w zgodzie z obowiązującymi uregulowaniami prawnymi dot. analiz ekonomicznych.

Kolejnym ograniczeniem jest konieczność przyjęcia założeń dotyczących struktury terapii heparynami drobnocząsteczkowymi oraz poszczególnymi dawkami dabigatranu i edoksabanu. Należy jednak zaznaczyć, że założenia dotyczące struktury terapii HDCz nie wpływają znacząco na wyniki analizy (dodatkowo założenia te były testowane w analizie wrażliwości), natomiast założenie dotyczące struktury terapii dabigatranem i edoksabanem zostało przyjęte na podstawie najlepszych dostępnych danych.

6.2 Analiza kosztów-użyteczności

Jednym z ograniczeń analizy kosztów-użyteczności jest konieczność przyjęcia wielu wartości użyteczności, często z osobnych badań lub z badań, które zostały przeprowadzone stosunkowo dawno. Należy jednak zaznaczyć, że wiele spośród przyjętych użyteczności nie różnicuje wyników dla obu ramion analizy. Dodatkowo, aby zminimalizować możliwość przyjęcia błędnych założeń dot. wartości użyteczności przeprowadzono przegląd systematyczny oraz przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano przyjęcie innych wartości.

Kolejnym ograniczeniem jest również przyjęcie wartości prawdopodobieństw głównie dla zdarzeń niezwiązanych z terapią na podstawie mniej wiarygodnych źródeł (prawdopodobieństwa dla zdarzeń związanych z terapią były parametryzowane na podstawie wyników przeglądu systematycznego są zatem bardziej wiarygodne). Niektóre spośród prawdopodobieństw dla zdarzeń niezwiązanych z terapią przyjęto na podstawie stosunkowo dawno przeprowadzonych badań, lub badań, które wybrane zostały raczej arbitralnie, bez przeprowadzenia przeglądu systematycznego. Należy jednak podkreślić, że podany zestaw parametrów nie różnicuje porównywanych ramion, zatem nie wpływa bezpośrednio na wyniki analizy.

Ograniczeniem jest również przyjęcie założeń dotyczących terapii w II linii leczenia. Przyjęty czas stosowania terapii w II linii jest prawdopodobnie krótszy (6 miesięcy) niż długość terapii w praktyce klinicznej. W praktyce klinicznej inna może być również struktura terapii niż przyjęta w analizie. Należy jednak zaznaczyć, że założenia dotyczące dalszej ścieżki terapii nie wpływają bezpośrednio na wyniki porównania poszczególnych ramion modelu, a są jedynie próbą odzwierciedlenia długiego horyzontu czasowego modelu.

W analizie kosztów-użyteczności przyjętych zostało więcej założeń, zatem więcej jest teoretycznych możliwości otrzymania minimalnie zmienionych wyników. Należy jednak zaznaczyć, że podstawowym porównaniem niniejszej analizy ekonomicznej jest porównanie w zakresie leków NOAC, czyli analiza minimalizacji kosztów. W analizie minimalizacji kosztów ograniczeń jest zdecydowanie mniej, toteż wyniki należy traktować z większą pewnością.

7 Podsumowanie i wnioski

Kierując się praktyką kliniczną i doбором komparatorów, najbardziej zasadnym porównaniem w zakresie analizy ekonomicznej wydaje się skoncentrowanie się na porównaniu edoksabanu vs. inne leki z grupy NOAC. Ponieważ w zakresie porównań edoksabanu z innymi lekami z grupy NOAC tj. dabigatranem i rywaroksabanem, wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo, zdecydowano, że zgodnie z metodyką analiz ekonomicznych brak jest uzasadnienia dla przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Dla ww. komparatorów przeprowadzona została zatem analiza minimalizacji kosztów, oparta na prostym i przejrzystym modelu, w którym uwzględnionymi parametrami były koszty stosowania leków (również heparyn drobnocząsteczkowych) oraz struktura ich przyjmowania.



W zakresie porównania edoksabanu z grupą VKA, konieczne było przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, ponieważ odnaleziono badania wskazujące na różnice w skuteczności i bezpieczeństwie analizowanych leków (na korzyść edoksabanu). W ramach przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej zidentyfikowano badanie dowodzące wyższości edoksabanu nad warfaryną. Zgodnie z powyższym nie zachodzą okoliczności wspomniane w art. 13. ust. 3 ustawy: *„Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”* [Ustawa z dnia 12 maja 2011 r.]. Tym samym urzędowa cena zbytu edoksabanu nie jest ograniczana przez koszt technologii medycznej stanowiącej w tym przypadku komparator.

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dotyczący porównania edoksabanu i grupy VKA. Należy jednak podkreślić, że, aby zminimalizować możliwość przyjęcia błędnych założeń, przeprowadzono przeglądy systematyczne dot. użyteczności i parametrów klinicznych, dzięki którym potwierdzono parametryzację ww. modelu.

[REDACTED]

Otrzymane za pomocą modelu dostosowanego do polskich realiów ochrony zdrowia wyniki potwierdzono również poprzez przeprowadzenie przeglądu analiz ekonomicznych. W odnalezionych analizach wyniki dotyczące porównania edoksabanu do warfaryny w innych krajach są również korzystne, a koszt uzyskania QALY mieści się poniżej progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w warunkach polskich (125 955 PLN), biorąc pod uwagę nawet proste przeliczenie w oparciu o różnice w kursach walut. Należy również zaznaczyć, że po uwzględnieniu wyższych cen w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych (gdzie przeprowadzono analizy), czyli przeliczając wyniki według parytetu siły nabywczej, otrzymane wyniki ICUR przyjmowałyby jeszcze korzystniejsze wartości.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonych analiz dowodzą, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lixiana® (edoksaban) jest uzasadnione klinicznie i ekonomicznie.

8 Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących edoksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Przeglądem objęto bazy PubMed oraz *The Cochrane Library*. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 101 i Tab. 102.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca edoksabanu,
- u pacjentów w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych,
- publikacja w języku angielskim lub polskim.

W toku przeszukiwania bazy danych oceniono wstępnie 30 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po poddaniu abstraktów szczegółowej analizie, zakwalifikowano 12 publikacji do selekcji w oparciu o pełny tekst. Odnaleziono jedną pełnotekstową analizę ekonomiczną. Po dodatkowym przeszukaniu strony NICE odnaleziono dodatkowo jedną analizę ekonomiczną. Badania scharakteryzowano poniżej. Diagram selekcji przedstawiono na Ryc. 6. Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (por. Tab. 103) i wykluczonych (por. Tab. 104) z niniejszego przeglądu.

Charakterystyka odnalezionych analiz ekonomicznych

Preblich 2015

Praca Preblich 2015 jest analizą efektywności kosztów stosowania edoksabanu w porównaniu do stosowania warfaryny w leczeniu dorosłych pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową przeprowadzoną w realiach Stanów Zjednoczonych. Analizę przeprowadzono wykorzystując model Markowa w rocznym horyzoncie czasowym z miesięcznymi cyklami. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego. Populacja włączonych pacjentów jest zbliżona do pacjentów z badania Hokusai-VTE.

W każdym z miesięcznych cykli, pacjenci w modelu są narażeni na: nawrót ZŻG, nawrót ZP (\pm ZŻG), ICH, n-ICH MB oraz CRNBE. Wśród leczonych pacjentów możliwy był pojedynczy nawrót choroby lub zdarzenie krwawienia na cykl. Model uwzględnia zarówno możliwość przyjmowania terapii, jak i pozostawania w stanie bez terapii. Pacjenci stosowali leczenie przez 3, 6 lub 12 miesięcy, co przyjęto na podstawie badania Hokusai-VTE. Na końcu każdego cyklu (w każdym stanie zdrowia) pacjenci mogą pozostać przy samej terapii, zmienić terapię, przerwać terapię lub umrzeć. Pacjenci, którzy przerwali terapię z powodu zdarzeń niepożądanych pozostaną nieleczeni do końca horyzontu czasowego, o ile wcześniej nie umrą.

Parametry kliniczne oszacowano na podstawie analizy post-hoc badania Hokusai-VTE lub założone na podstawie praktyki klinicznej. Prawdopodobieństwa nawrotu lub krwawienia różniły się w zależności od długości stosowania terapii. Przyjęto 3 przedziały czasowe, w których przyjęto różne prawdopodobieństwa: dla 1.-3. miesiąca terapii, dla 4.-6. miesiąca terapii oraz dla 7.-12. miesiąca terapii.

Wyniki uzyskane w ramach analizy (por. Tab. 98) wskazują na zbliżone koszty leczenia pacjenta z ŻChZZ. Wyniki analizy efektywności kosztów wskazują, że stosowanie edoksabanu wiąże się ze wzrostem kosztów uzyskania dodatkowej jednostki QALY.

Tab. 98. Wyniki z pracy Preblich 2015.

	Edoksaban	Warfaryna	ICUR
koszty [PLN]	56 662,89	55 650,49	86 889,14
koszty [USD]	14 384	14 127	22 057
QALY	0,849	0,837	
1 USD = 3,9393 PLN (na podstawie kursu NBP z dnia 30.05.2016).			

NICE 2015

Analiza przeprowadzona przez producenta Lixiany® na potrzeby objęcia refundacją w Wielkiej Brytanii, jest oparta na modelu Markova skonstruowanym dla edoksabanu w leczeniu i prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Analiza została przeprowadzona w populacji dorosłych pacjentów z ŻChZZ.

W modelu założono, że pacjenci otrzymują edoksaban lub jeden z komparatorów przez 12 miesięcy w dożywotnim horyzoncie czasowym. W przypadku krótszego horyzontu czasowego analizy, model zakłada 3 lub 6-miesięczną terapię. Wszyscy pacjenci, u których zdiagnozowano ŻG lub ZP, wchodzi do modelu w momencie trwania terapii. W czasie terapii pacjenci mogą doświadczać nawrotów choroby lub zdarzeń niepożądanych związanych z terapią tj. nadpłytkowości poheparynowej, klinicznie istotnych mniejszych krwawień oraz poważnych krwawień. Leczeni pacjenci są dodatkowo narażeni na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, które może zakończyć się długotrwałym stanem CTEPH oraz na udar mózgu. Pacjenci, którzy przeżywają udar, przechodzą do stanu po udarze. Pacjenci doświadczający ww. zdarzeń przerywają leczenie. Zarówno pacjenci leczeni, jak i nieleczeni są narażeni na rozwinięcie zespołu pozakrzepowego. W modelu PTS jest współistniejącym stanem zdrowia – pacjenci w innych stanach mogą doświadczać zdarzenia. Na podstawie odsetka zdarzeń i liczby pacjentów w stanach przyjmowania i nieprzyjmowania terapii szacowano liczbę zdarzeń PTS, na podstawie których wprowadzano dekrement użyteczności i dodatkowe koszty.

Po 12 miesiącach terapii antykoagulacyjnej, wszyscy pacjenci przechodzą do stanu bez terapii, w którym pozostają przez kolejne lata analizy. Po przejściu do stanu bez terapii, pacjenci wciąż są narażeni na nawroty ŻChZZ, lecz nie otrzymują terapii po wyjściu ze stanu nawrotu choroby.

W modelu przyjęto 2-tygodniowy cykl. Zastosowano różne macierze przejść w zależności od czasu:

- od 1. do 14. dnia,
- od 15. do 98. dnia (3 miesiąc),
- od 99. (4. miesiąc) do 183. dnia (6. miesiąc),
- od 184. (6. miesiąc) do 364. dnia (12. miesiąc),
- od 365. dnia (12. miesiąc).

Prawdopodobieństwa przejść w modelu przyjęto na podstawie badania Hokusai-VTE oraz przeprowadzonej metaanalizie sieciowej. Ogólne prawdopodobieństwa zgonów przyjęto na podstawie tablic trwania życia. Użyteczności przyjęto na podstawie badań odnalezionych na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Wyniki analizy zestawiono w tabeli (por. Tab. 99).

Tab. 99. Wyniki z analizy NICE 2015.

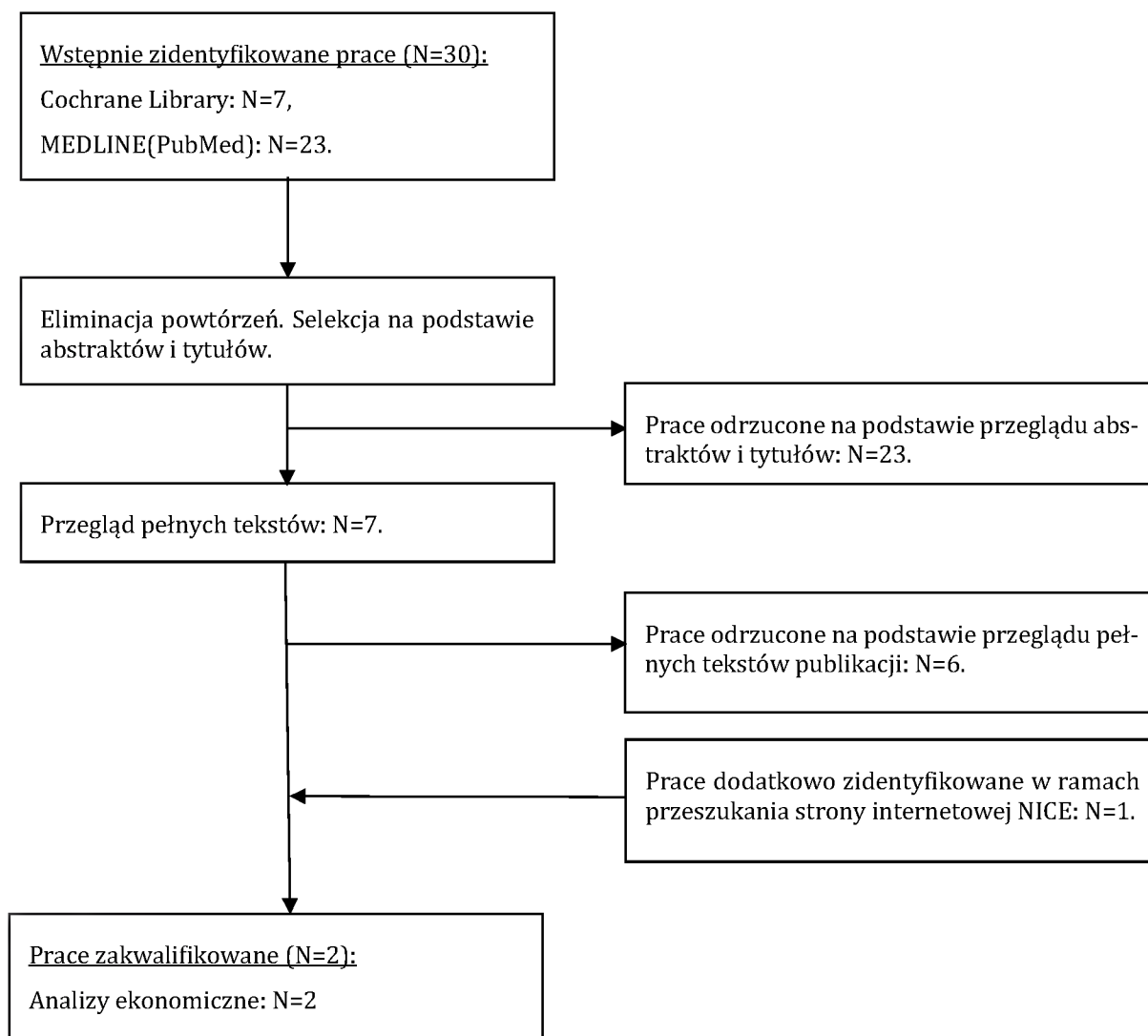
	Edoksaban	Warfaryna	ICUR
koszty [PLN]	20 433,48	20 439,25	technologia dominująca
koszty [GBP]	3539	3540	
QALY	12,64	12,62	
1 GBP = 5,7738 PLN (na podstawie kursu NBP z dnia 30.05.2016).			

Analiza Evidence Review Group 2015, oceniająca powyższy raport podmiotu wnioskującego o refundację edoksabanu, wskazuje na mniej korzystne wyniki analizy kosztów-użyteczności (por. Tab. 100). Należy jednak zauważyć, że ICUR w tym przypadku jest dużo poniżej progu opłacalności.

Tab. 100. Wyniki z analizy ERG 2015.

	Edoksaban	Warfaryna	ICUR
koszty [PLN]	23 545,56	23 285,74	14 151,58
koszty [GBP]	4078	4033	2451
QALY	12,42	12,40	
1 GBP = 5,7738 PLN (na podstawie kursu NBP z dnia 30.05.2016).			

Ryc. 6. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



Tab. 101. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 2016.04.28.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	edoxaban	560
#2	Lixiana®	10
#3	DU 176b	573
#4	#1 OR #2 OR #3	573
#5	"Models, Economic"[Mesh]	11434
#6	"economic analysis" [tw]	3625
#7	"economic" [tw]	175601
#8	"cost" [tw]	379957
#9	"costs" [tw]	209146
#10	"pharmacoeconomic" [tw]	2420
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	840965
#12	thromboembolism	62694
#13	lung embolism	47349
#14	Pulmonary Embolism	46361
#15	Thrombosis Venous	70481
#16	Vein Thrombosis	83076
#17	Deep-Vein Thrombosis	73700
#18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	157963
#19	#4 AND #11 AND #18	23

Tab. 102. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 2016.04.28.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	edoxaban	130
#2	Lixiana®	9
#3	DU-176b	26
#4	#1 or #2 or #3	144
#5	MeSH descriptor: [Models, Economic] explode all trees	1986
#6	Models, Economic	5197
#7	economic analysis	23409
#8	economic	28259
#9	cost	57298
#10	costs	30905
#11	pharmacoeconomic	698
#12	#5 or #6 or #7 or #8 #9 or #10 or #11	39532
#13	venous thromboembolism	2622
#14	deep vein thrombosis	3560
#15	pulmonary embolism	2863
#16	thromboembolism	4521
#17	lung embolism	1524
#18	thrombosis venous	4294
#19	vein thrombosis	4463
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	10699
#21	#4 and #12 and #20	7

Tab. 103. Wykaz prac włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Preblick 1995	Preblick R, Kwong WJ, White RH, Goldhaber SZ. Cost-effectiveness of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism based on the Hokusai-VTE study. <i>Hosp Pract</i> (1995). 2015;43(5):249-57.
2	NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Edoxaban For the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and /or pulmonary embolism. Submitted by Daiichi Sankyo. February 2015.

Tab. 104. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Lanitis 2015	Lanitis T, Hamilton M, Quon P, Browne C, Masseria C, Cohen AT. Cost-Effectiveness of Apixaban Compared to Low Molecular Weight Heparin/ Edoxaban for Treatment and Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. <i>Value Health</i> . 2015;18(7):A375-6.	Nie zestawiono wyników analizy.
2	Amin 2014	Amin A, Jing Y, Trocio J, Lin J, Lingohr-Smith M, Graham J. Evaluation of medical costs associated with use of new oral anticoagulants compared with standard therapy among venous thromboembolism patients. <i>J Med Econ</i> . 2014;17(11):763-70.	Praca nie jest analizą ekonomiczną.
3	Amin 2015a	Amin A, Bruno A, Trocio J, Lin J, Lingohr-Smith M. Real-World Medical Cost Avoidance When New Oral Anticoagulants are Used Versus Warfarin for Venous Thromboembolism in the United States. <i>Clin Appl Thromb Hemost</i> . 2016;22(1):5-11.	Praca nie jest analizą ekonomiczną.
4	Amin 2015b	Amin A, Bruno A, Trocio J, Lin J, Lingohr-Smith M. Comparison of differences in medical costs when new oral anticoagulants are used for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism vs warfarin or placebo in the US. <i>J Med Econ</i> . 2015;18(6):399-409.	Brak wyników analizy w zdefiniowanej populacji.
5	Bentz 2015	Bentz BA. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in everyday practice: Stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism. <i>J Am Assoc Nurse Pract</i> . 2015;27(12):721-31.	Praca nie jest analizą ekonomiczną.
6	Metzger 2015	Metzger A, Nagaraj T. New Oral Anticoagulants: Clinical Parameters and Uses in Practice. <i>Consult Pharm</i> . 2015;30(6):329-45.	Niewłaściwa populacja lub komparator.

9 Aneks 2. Przegląd systematyczny użyteczności

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazę PubMed i Cochrane. Przeszukiwanie bazy PubMed przeprowadzono 28.04.2016 r., natomiast bazy Cochrane – 05.05.2016 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 105 i Tab. 106.

Do przeglądu włączano analizy ekonomiczne, przeprowadzone na populacji pacjentów z ŻChZZ, w których odnaleziono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie. Opracowania w których populację zawężano (inaczej niż do grupy kobiet w ciąży lub po cesarskim cięciu) włączano do przeglądu, jednak nie wykorzystywano w analizie ze względu na dużą dostępność badań przeprowadzonych w populacji przedstawionej w PICO.

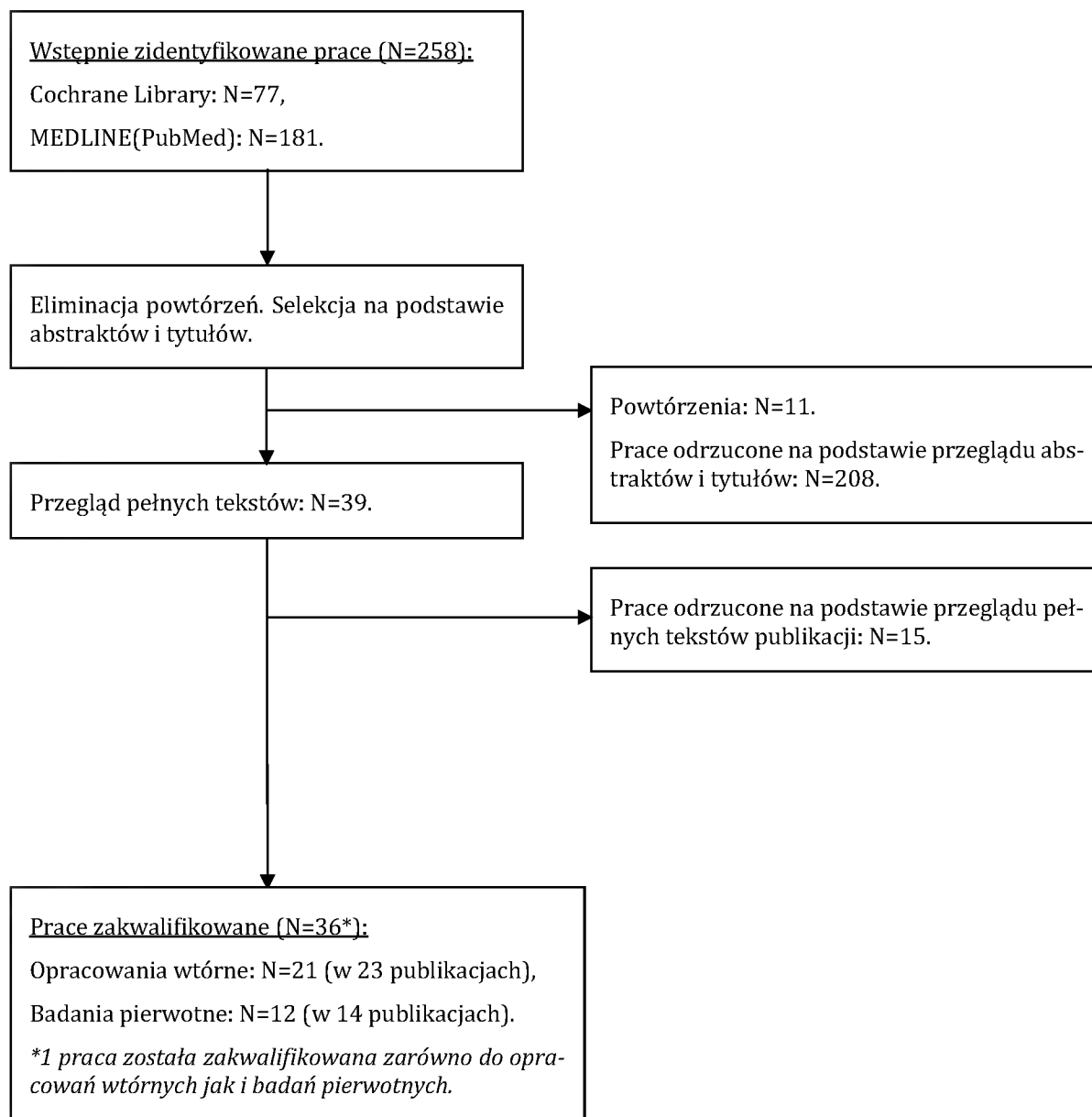
Włączano opracowania wtórne i badania pierwotne, spełniające następujące kryteria:

- przedstawiono użyteczność przynajmniej jednego stanu zdrowia spośród:
 - zatorowości płucnej,
 - zakrzepicy żył głębokich,
 - terapii NOAC,
 - terapii warfaryną/VKA,
 - klinicznie istotnych mniejszych krwawień,
 - poważnych krwawień innych niż śródczaszkowe,
 - poważnych krwawień śródczaszkowych,
 - niepełnosprawności związanej z krwawieniami śródczaszkowymi,
 - przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego,
 - ciężkiej postaci zespołu pozakrzepowego;
- publikacja w języku angielskim lub polskim,
- jakość życia dotyczyła dorosłych pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną.

Wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- w których populację zawężano:
 - do populacji kobiet w ciąży,
 - do populacji kobiet po cięciu cesarskim,
- w których celem było oszacowanie kosztów efektywności/użyteczności diagnostyki ŻChZZ.

Ryc. 7. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności stanów zdrowia.



Tab. 105. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 2016.04.28.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	thromboembolism [TIAB]	28890
#2	lung embolism [TIAB]	299
#3	Pulmonary Embolism [TIAB]	26987
#4	Thrombosis Venous [TIAB]	47
#5	Vein Thrombosis [TIAB]	20332
#6	Deep-Vein Thrombosis [TIAB]	12655
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	65186
#8	bleeding	422636
#9	major bleeding	30752
#10	clinically relevant bleeding	1561
#11	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	1476
#12	post-thrombotic syndrome	1833
#13	intra cranial haemorrhage	385
#14	recurrence	385860
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	791093
#16	eq 5d	4289
#17	eq5d	289
#18	valuation	4482
#19	QALY	12166
#20	utilit*	145651
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	160858
#22	#7 AND #15 AND #21	181

Tab. 106. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 2016.05.05.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"thromboembolism":ti,ab	2645
#2	"lung embolism":ti,ab	13
#3	"Pulmonary Embolism":ti,ab	1649
#4	"Thrombosis Venous":ti,ab	6
#5	"Vein Thrombosis":ti,ab	2447
#6	"Deep-Vein Thrombosis":ti,ab	2191
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5442
#8	bleeding	23543
#9	major bleeding	8786
#10	clinically relevant bleeding	2076
#11	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	196
#12	post-thrombotic syndrome	170
#13	intra cranial haemorrhage	40
#14	recurrence	29009
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	50673
#16	eq 5d	2222
#17	eq5d	239
#18	valuation	588
#19	QALY	3884
#20	utilit*	12829
#21	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	15200
#22	#7 AND #15 AND #21	77

Poniżej zestawiono wszystkie wartości użyteczności dotyczące stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, uzyskane w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (por. Tab. 107). Zestawione wartości użyteczności analizowano uwzględniając metodę pomiaru użyteczności, populację badaną oraz wykorzystaną skalę, w jakiej podawano wyniki. Przy wyborze wartości parametryzujących stany zdrowia w analizie podstawowej kierowano się wyborem raczej zestawu użyteczności, aby dobrane wartości były otrzymane tą samą metodą i pochodziły z jednego badania. Preferowaną metodą uzyskania wartości użyteczności był kwestionariusz EQ-5D [Wytyczne AOTMiT 2009]. Poniższe zestawienie pokazuje, że tylko w przypadku pojedynczych stanów zdrowia odnaleziono wartość uzyskaną przy pomocy powyższej metody. Odnaleziono jedno badanie bardzo dobrze dopasowane do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu – badanie Locadia 2004a. W przypadku, gdy w badaniu raportowano wyniki uzyskane za pomocą kilku kwestionariuszy – w dalszej części raportu zdecydowano się wykorzystać jedynie wyniki raportowane w skali od 0 do 1, aby możliwe było ich porównanie.

Tab. 107. Przegląd wartości użyteczności uzyskanych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
prace przedstawione w postaci pełnych tekstów			
CaVenT Enden 2013a	<p>populacja: dorośli pacjenci z obiektywnie stwierdzonym pierwszym wystąpieniem proksymalnej ZŻG (N=209), nie określono, jak wygląda struktura stanów zdrowia w poszczególnych ramionach</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: badano użyteczność pacjentów włączonych do badania w podziale na grupy: leczonych standardową terapią antykoagulacyjną, leczonych trombolizą celowaną przy użyciu cewnika, pacjentów, u których wystąpił PTS oraz pacjentów, u których nie wystąpił PTS; metody pomiaru użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D (w odniesieniu do duńskiego standardu), • VEINES-QOL, • VEINES-Symc 	<p>Użyteczności w postaci średniej (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PTS (wyniki uzyskane po 6 miesiącach obserwacji), n=92: <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D: 0,80 (95% CI: 0,770-0,837), ○ VEINES-QOL: 46,8 (95% CI: 44,6-49,0) ○ VEINES-Sym: 46,9 (95% CI: 44,6-49,1) • ZŻG leczona terapią antykoagulacyjną (wyniki uzyskane po 6 miesiącach obserwacji), n=99: <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D: 0,81 (95% CI: 0,770-0,852), ○ VEINES-QOL: 48,9 (95% CI: 46,8-50,9) ○ VEINES-Sym: 48,5 (95% CI: 46,4-50,6) 	<p>Badania nie uwzględniono w analizie podstawowej.</p>

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
CaVenT Haig 2016	<p>populacja: dorośli pacjenci z obiektywnie stwierdzonym pierwszym wystąpieniem proksymalnej ZZG (N=209), nie określono jak wygląda struktura stanów zdrowia w poszczególnych ramionach</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: badano użyteczność pacjentów włączonych do badania w podziale na grupy: leczonych standardową terapią antykoagulacyjną, leczonych trombolizą celowaną przy użyciu cewnika, pacjentów, u których wystąpił PTS oraz pacjentów, u których nie wystąpił PTS; metody pomiaru użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D (w odniesieniu do duńskiego standardu), VEINES-QOL, VEINES-Symc 	<p>Użyteczności w postaci średniej (95% CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> PTS (wyniki uzyskane po 5 latach obserwacji), n=100: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D: 0,71 (95% CI: 0,66-0,77) VEINES-QOL: 47,3 (95% CI: 45,8-48,8), VEINES-Sym: 46,6 (95% CI: 45,1-48,1) ZZG leczona terapią antykoagulacyjną (wyniki uzyskane po 5 latach obserwacji), n=89: <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D: 0,79 (95% CI: 0,74-0,84) VEINES-QOL: 49,6 (95% CI: 48,2-50,9) VEINES-Sym: 49,1 (95% CI: 47,5-50,6) 	Badania nie uwzględniono w analizie podstawowej.
Ghofrani 2013	<p>populacja: dorośli pacjenci z CTEPH, którzy nie mogą być operowani lub przebyli PH po endarterektomii płucnej (N=259)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: kwestionariusz EQ-5D</p>	<p>Użyteczności w postaci średniej (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> CTEPH (wynik ankiety EQ-5D): <ul style="list-style-type: none"> pacjenci przyjmujący placebo (n=87): 0,66 (SD=0,25), pacjenci przyjmujący riociguat (n=172): 0,64 (SD=0,24) CTEPH (wynik w skali Borg): <ul style="list-style-type: none"> pacjenci przyjmujący placebo (n=88): 4 (SD=2), pacjenci przyjmujący riociguat (n=173): 4 (SD=2) CTEPH (wynik w skali LPH): <ul style="list-style-type: none"> pacjenci przyjmujący placebo (n=86): 46 (SD=23), pacjenci przyjmujący riociguat (n=170): 41 (SD=22) 	Badania nie uwzględniono w analizie podstawowej.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
Hogg 2013	<p>populacja: pacjenci z ZŻG kończyn dolnych lub ZP (N=215)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: ankietowano wszystkich pacjentów włączanych do badania oceniając każdy z wymienionych stanów zdrowia, zastosowano metodę loterii</p>	<p>Użyteczności w postaci mediany (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ZŻG: 0,81 (0,55-0,94), • ZP: 0,75 (0,45-0,91), • mniejsze ICH: 0,75 (0,55-0,92), • krwawienie z przewodu pokarmowego: 0,65 (0,15-0,86), • poważne ICH: 0,15 (0,00-0,65) 	Badania nie uwzględniono w analizie podstawowej.
Hogg 2014	<p>populacja: pacjenci, którzy doświadczyli ŻChZZ (N=44)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: ankietowano wszystkich pacjentów włączonych do badania oceniając każdy z wymienionych stanów zdrowia, zastosowano poniższe metody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metoda loterii, • ankieta SF-36, • ankieta specyficzna dla choroby: PembQol lub VEINES-QOL, • VAS 	<p>Użyteczności w postaci mediany (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ZP: <ul style="list-style-type: none"> ○ SG (n=44): 0,97 (0,84-1,00), ○ SF-6D (n=44): 0,68 (0,62-0,84), ○ VAS (n=25): 70 (60-80), • ZŻG: <ul style="list-style-type: none"> ○ SG (n=44): 0,99 (0,85-1,00), ○ SF-6D (n=44): 0,64 (0,58-0,69), ○ VEINES-QOL (n=19): 50 (41-55), ○ VAS (n=25): 65 (50-80) 	Badania nie uwzględniono w analizie podstawowej.
Isma 2007	<p>populacja: pacjenci z ZŻG przyjmujący terapię antykoagulacyjną ew. warfarynę, z zaleceniami ćwiczeń fizycznych lub nie ćwiczący (N=67)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: VAS</p>	<p>Użyteczności w postaci mediany (przedział):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia warfaryną, grupa ćwicząca (n=32): <ul style="list-style-type: none"> ○ po włączeniu: 42 (1-88), ○ po 6 miesiącach: 4 (0-74), • terapia warfaryną, grupa nie ćwicząca (n=35): <ul style="list-style-type: none"> ○ po włączeniu: 45,5 (9-93), ○ po 6 miesiącach: 7,5 (0-95) 	Zdecydowano się nie wykorzystywać badania w analizie, ze względu na to, iż użyteczność dla terapii warfaryną badano jedynie w populacji pacjentów z ZŻG.

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
Locadia 2004a	<p>populacja (N=129):</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nowo zdiagnozowanym pierwszym lub drugim epizodem ŻChZZ, leczeni VKA (n=53), pacjenci, którzy doświadczyli zdarzenia poważnego krwawienia podczas terapii VKA (n=23), pacjenci ze zdiagnozowanym PTS przynajmniej 1 rok po zdarzeniu ZŻG, którzy byli leczeni VKA przez przynajmniej 3 miesiące (n=48) <p>metoda pomiaru użyteczności: ankietowano wszystkich pacjentów włączanych do badania oceniając każdy z wymienionych stanów zdrowia, zastosowano metodę handlowania czasem</p>	<p>Użyteczności w postaci mediany (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nie leczeni VKA: 0,96 (0,82-1,00), pacjenci leczeni VKA: 0,92 (0,77-0,98), PTS: 0,82 (0,66-0,97), ZŻG: 0,84 (0,64-0,98), krwawienie z mięśni: 0,76 (0,59-0,95), krwawienie z układu pokarmowego: 0,65 (0,49-0,86), ZP: 0,63 (0,36-0,86), ICH nie zakończone zgonem: 0,33 (0,14-0,53) 	<p>Najbardziej obszerne opracowanie dotyczące wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie.</p> <p>Wartości użyteczności dla powikłań zdarzeń niepożądanych wykorzystano w analizie. Do sparаметryzowania ŻChZZ zdecydowano się wykorzystać badanie Cohen 2014, w którym raportowano wartości dla obu jednostek chorobowych – ZŻG i ZP oraz wykorzystano ankietę – EQ-5D. Do parametryzacji leczenia warfaryną zdecydowano się wykorzystać badanie Marchetti 2001b – jest to podejście konserwatywne, zastosowane również w analizie NICE 2015.</p>
Marchetti 2001b	<p>populacja: pacjenci z ŻChZZ (n=48)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: włączeni pacjenci czytali opisy 2 hipotetycznych pacjentów, jeden z nich otrzymywał warfarynę, drugi - heparyny drobnocząsteczkowe, pacjentów poproszono o handlowanie 1 roku przyjmowania heparyny lub warfaryny na 1 rok w pełnym zdrowiu pomniejszony o odpowiednią ilość czasu; zastosowana metoda: handlowania czasem</p>	<p>Użyteczności w postaci średniej (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni warfaryną: 0,988/0,989* (0,016) <p><i>*pacjenci leczeni warfaryną byliby w stanie oddać 4 dni aby uniknąć warfaryny</i></p>	<p>W modelu wykorzystano wartości użyteczności dla stanu leczenia warfaryną z poniższego badania. Pozostałe badania (oprócz badania Locadia 2004a) raportujące użyteczności dla leczenia warfaryną nie są wolne od wpływu stanów zdrowia badanych pacjentów na wynik. Zdecydowano się wykorzystać niniejsze badanie kierując się już wykorzystaną strategią w NICE 2015. Podejście to jest konserwatywne – w pracy Locadia 2004a oraz Cohen 2014 dekrement związany z terapią warfaryną jest wyższy.</p>
Meads 2008	<p>populacja: pacjenci z CETPH (n=308)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: kwestionariusz specyficzny dla nadciśnienia płucnego CAMPHOR</p>	<p>Użyteczności w postaci średniej (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> CTEPH: 0,56 (0,29) 	<p>Wartość przyjęto w analizie podstawowej, podobnie jak w oryginalnym modelu oraz analizie NICE 2015 – jest to podejście konserwatywne.</p>

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
O'Meara 1994	populacja: pacjenci mający >50 lat, z ZŻG oraz PTS (N=16) metoda pomiaru użyteczności: metoda loterii	Użyteczności w postaci średniej: <ul style="list-style-type: none"> ciężka postać PTS: 0,977 	Badania nie uwzględniono w analizie podstawowej. Odnaleziono bardziej odpowiednie badanie do sparometryzowania wyróżnionych stanów zdrowia.
prace przedstawione w postaci doniesień konferencyjnych			
Cohen 2014	populacja: pacjenci z ŻChZZ z badania PREFER (N=2790) metoda pomiaru użyteczności: ankieta przeprowadzona z użyciem kwestionariusza EQ-5D w odniesieniu do wyniku w skali VAS	Użyteczności w postaci średniej (SD): <ul style="list-style-type: none"> terapia heparyną/VKA: <ul style="list-style-type: none"> po włączeniu (n=617): 0,70 (0,29), po 6 miesiącach (n=228): 0,84 (0,19), terapia NOAC: <ul style="list-style-type: none"> po włączeniu (n=573): 0,73 (0,26), po 6 miesiącach (n=57): 0,87 (0,18), ZŻG: <ul style="list-style-type: none"> po włączeniu (n=1640): 0,71 (0,26), po 6 miesiącach (n=443): 0,85 (0,19), ZP: <ul style="list-style-type: none"> po włączeniu (n=1150): 0,67 (0,32), po 6 miesiącach (n=280): 0,81 (0,23) 	W analizie podstawowej modelu wykorzystano wartości użyteczności dla ZP i ZŻG. Zdecydowano się nie wykorzystywać wartości dla terapii NOAC i heparyną/VKA, ponieważ nie było możliwe określenie, czy grupy były na tyle jednolite aby wyeliminować wpływ stanów zdrowia pacjentów na wyniki.
Sullivan 2011	populacja: pacjenci z ostrą ŻChZZ z badania RE-COVER (N=2299) metoda pomiaru użyteczności: ankieta przeprowadzona z użyciem kwestionariusza EQ-5D w odniesieniu do standardu brytyjskiego	Inkrement użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> ŻChZZ: <ul style="list-style-type: none"> po 3 miesiącach od zdarzenia: +0,192, po 6 miesiącach od zdarzenia: +0,210. Dekrement użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> nZŻG: -0,17, nZP: -0,06, CRB: -0,03. 	Badania nie uwzględniono w analizie podstawowej. W pracy podano jedynie zmiany użyteczności, na podstawie których niemożliwe było oszacowanie bezwzględnych użyteczności. Nie możliwe było również ustalenie czego dotyczy dekrement (tzn. jaka była wartość podstawowa oraz dla jakiej populacji była szacowana).

Opracowanie	Szczegóły badania	Użyteczności	Komentarz
Tavoly 2013	<p>populacja: pacjenci po przebyciu ciężkiej ZP (N=208),</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: metoda EQ-5D</p>	<p>Użyteczności w postaci średniej (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ZP: <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D: 0,81 (0,22) ○ EQ-VAS: 67,2 (SD=21,3) 	Badania nie uwzględniono w analizie podstawowej.
<p>EQ-5D – europejski kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Euro-Quality Of Life Questionnaire</i>);</p> <p>LPH – kwestionariusz oceny życia z nadciśnieniem płucnym (ang. <i>Living with Pulmonary Hypertension questionnaire</i>);</p> <p>VEINES-QOL/Sym – narzędzie pomiaru jakości życia specyficzne dla choroby;</p> <p>EQ-VAS –</p>			

W tabeli Tab. 108 zestawiono wartości użyteczności raportowane we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach pierwotnych, które przeanalizowano w celu parametryzacji analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości modelu.

W modelu wykorzystano bezwzględne wartości użyteczności dla stanów zdrowia: zatorowości płucnej oraz zakrzepicy żył głębokich. Z analizy wykluczono wartości z pracy Sullivan 2011, w których raportowano jedynie dekrementy, na podstawie których niemożliwe było oszacowanie bezwzględnych wartości. Wykorzystując pozostałe raportowane wartości użyteczności dla ww. stanów zdrowia szacowano średnią ważoną liczebnością próby z wszystkich badań. Dodatkowo w tabeli zestawiono wartości minimalne i maksymalne raportowane w badaniach.

W przypadku pozostałych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, uwzględniano względne dekrementy, szacowane przez odniesienie spadku użyteczności do wartości ogólnopopulacyjnej. Należy przy tym zaznaczyć, że przy parametryzacji użyteczności związanych ze sposobem leczenia: terapia NOAC i VKA, szczególnie istotne było zastosowanie wartości nieobarczonych zmianą użyteczności wynikającą ze stanów zdrowia populacji pacjentów w badaniu. Założono, że poprawnym podejściem będzie przyjęcie obu wartości z tego samego badania lub z badań, w których wyeliminowano wpływ charakterystyki populacji na wynik oceny jakości życia. Jedynym badaniem, w którym szacowano obie wartości było badanie Cohen 2014, którego jednak zdecydowano się nie wykorzystywać do parametryzacji wariantu podstawowego ze względu na brak charakterystyki populacji badanej. Oba pozostałe badania raportujące podane stany zdrowia zostały przeprowadzone przez ocenę hipotetycznego stanu zdrowia, co eliminuje wpływ charakterystyki populacji na wynik. W analizie wrażliwości zdecydowano się wykorzystać zmiany użyteczności oszacowane na podstawie badania Cohen 2014. Pod uwagę wzięto wartości uzyskane po 6 miesiącach terapii – założono, że na użyteczności raportowane od razu po przyjęciu do badania zbyt duży wpływ będzie miał stan zdrowia pacjentów.

Dla pozostałych stanów zdrowia szacowano średnią ważoną wielkością próby – o ile była taka możliwość – uwzględniając wszystkie zestawione niżej wartości użyteczności uzyskane w badaniach. Dekrementy szacowano odnosząc użyteczność w danym stanie do użyteczności ogólnopopulacyjnej. W przypadku, gdy w badaniu nie podano użyteczności ogólnopopulacyjnej, wykorzystano wartości z badania Golicki i Niewada 2015 dla przedziału wiekowego 55-65 lat. Do analizy wrażliwości wykorzystano średnie dekrementy ważone liczebnością próby – na podstawie wszystkich badań włączonych do analizy.

Tab. 108. Przegląd wartości użyteczności wg wyróżnionych w modelu stanów zdrowia, odnalezionych w opracowaniach pierwotnych.

Stan zdrowia	Wartości użyteczności, średnia (IQR)	Średnia ważona (wartość min-max)/dekrement	Wartość z oryginalnego modelu przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości
Zatorowość płucna	<p>Użyteczności: Cohen 2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> po włączeniu (n=1150), średnia: 0,67 (SD=0,32) po 6 miesiącach (n=280), średnia: 0,81 (SD=0,23) <p>Hogg 2013 (n=215):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana: 0,75 (IQR: 0,45-0,91) <p>Hogg 2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> SG (n=44), mediana: 0,97 (IQR: 0,84-1,00) SF-6D (n=44), mediana: 0,68 (IQR: 0,62-0,84) <p>Locadia 2004a (n=129):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana: 0,63 (IQR: 0,36-0,86) <p>Tavoly 2013 (n=208):</p> <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D, średnia: 0,81 (SD=0,22) 	użyteczność: 0,72 (0,63-0,97)	0,67	Scenariusz A: 0,72 Scenariusz B: 0,63
Zakrzepica żył głębokich	<p>Użyteczności: CaVenT Enden 2013a (n=99):</p> <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D, średnia: 0,81 (95% CI: 0,77-0,85) <p>CaVenT Haig 2016 (n=89):</p> <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D średnia: 0,79 (95% CI: 0,74-0,84) <p>Cohen 2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> po włączeniu (n=1640), średnia: 0,71 (SD=0,26) po 6 miesiącach (n=443), średnia: 0,85 (SD=0,19) <p>Hogg 2013 (n=215):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana: 0,81 (IQR: 0,55-0,94) <p>Hogg 2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> SG (n=44), mediana: 0,99 (IQR: 0,85-1,00) 	użyteczność: 0,76 (0,64-0,99)	0,71	Scenariusz A: 0,76 Scenariusz B: 0,84

Stan zdrowia	Wartości użyteczności, średnia (IQR)	Średnia ważona (wartość min-max)/dekrement	Wartość z oryginalnego modelu przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości
	<ul style="list-style-type: none"> SF-6D (n=44), mediana: 0,64 (IQR: 0,58-0,69), Locadia 2004a (n=129): mediana: 0,84 (IQR: 0,64-0,98) 			
Terapia NOAC	Dekrementy: Cohen 2014: <ul style="list-style-type: none"> po 6 miesiącach (n=57): 0,90% 	-	dekrement: 0,0%	inkrement: 0,90%
Terapia VKA	Dekrementy: Cohen 2014: <ul style="list-style-type: none"> po 6 miesiącach (n=228): 2,10% Locadia 2004a (n=129): <ul style="list-style-type: none"> 3,00% Marchetti 2001b (n=48): <ul style="list-style-type: none"> 1,20% 	dekrement: 2,28% (1,20-3,00%)	dekrement: 1,27%	dekrement: 2,10%
CRNBE	Dekrement: Locadia 2004a (n=129): <ul style="list-style-type: none"> 20,00% 	-	dekrement tygodniowy: 5,00%	dekrement tygodniowy: 5,00%
n-ICH MB	Dekrementy: Hogg 2013 (n=125): <ul style="list-style-type: none"> 35,00% Locadia 2004a (n=129): <ul style="list-style-type: none"> 30,00% 	dekrement: 32,46% (30,00-35,00%)	dekrement: 31,58%	dekrement: 32,46%
ICH	Dekrementy: Hogg 2013 (n=215): <ul style="list-style-type: none"> mniejsze ICH: 25,00% poważne ICH: 85,00% Locadia 2004a (n=129): <ul style="list-style-type: none"> 62,00% 	dekrement: 56,62% (25,00-85,00%)	dekrement: 62,26%	dekrement: 56,62%

Stan zdrowia	Wartości użyteczności, średnia (IQR)	Średnia ważona (wartość min-max)/dekrement	Wartość z oryginalnego modelu przyjęta w analizie podstawowej	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości
CTEPH	<p>Dekrementy: Ghorfani 2013:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci przyjmujący placebo (n=87): 20,01% pacjenci przyjmujący riociguat (n=172): 22,10% <p>Meads 2008 (n=308):</p> <ul style="list-style-type: none"> 34,96% 	dekrement: 28,78% (20,01-34,96%)	dekrement: 34,96%	dekrement: 21,43%
PTS	<p>Dekrementy: CaVenT Enden 2011 (n=92):</p> <ul style="list-style-type: none"> 6,00% <p>CaVenT Haig 2016 (n=100):</p> <ul style="list-style-type: none"> 17,00% <p>Locadia 2004a (n=129):</p> <ul style="list-style-type: none"> 13,00% <p>O'Meara 1994 (n=16):</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka postać PTS: 2,30% 	dekrement: 11,77% (2,30-17,00%)	dekrement: 13,68%	dekrement: 11,14%

Na podstawie opracowań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego (por. Tab. 109) oceniano źródła pierwotne wykorzystanych wartości użyteczności oraz zestawy użyteczności przyjęte do parametryzacji stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszym modelu. Należy zwrócić uwagę na publikację NICE 2015, w której parametryzowano zbliżone stany zdrowia do zawartych w niniejszej analizie. W ww. analizie zastosowano te same źródła do parametryzacji odpowiednich stanów zdrowia, jak w modelu oryginalnym.

Tab. 109. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Wartości użyteczności, przyjęta wartość (przedział)	Źródło
Auerbach 2004	<ul style="list-style-type: none"> • przyjmowanie terapii antykoagulacyjnej: 0,99 (0,85-1,00), • PTS: 0,95 (0,80-1,00), • poważne krwawienia z poważnymi następstwami klinicznymi: 0,60 (0,45-0,75). 	<ul style="list-style-type: none"> • Tengs 2000, • Lenert 1997
Aujesky 2005	<ul style="list-style-type: none"> • trwała niepełnosprawność po krwotocznym udarze mózgu: 0,60 (0,02-1,00), • terapia warfaryną: 0,99 (0,92-1,00), • ciężka postać PTS: 0,95 (0,79-1,00), • dekrementy użyteczności [dni]: <ul style="list-style-type: none"> ○ nZP: 6,7 (3,4-10,1), ○ nZŻG: 5,5 (2,8 -8,3), ○ mniejsze krwawienie: 1 (0,5-1,5), ○ poważne krwawienie inne niż czaszkowe u pacjentów hospitalizowanych: 2,4 (1,2-3,6), ○ poważne krwawienie inne niż czaszkowe u pacjentów po wypisie ze szpitala: 4,8 (2,4-7,2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Lenert 1997, • Gage 1995, • Marchetti 2001b, • Gould 1999, • MEDPAR 2004
Bamber 2015	<ul style="list-style-type: none"> • stan po krwawieniu śródczaszkowym: 0,71, • CTEPH: 0,56, • ZŻG: 0,84, • ZP: 0,63, • krwawienie inne niż śródczaszkowe: 0,65, • krwawienie śródczaszkowe: 0,33, • PTS: 0,93 	<ul style="list-style-type: none"> • Rivero-Arias 2010, • Meads 2008, • Locadia 2004a, • Lenert 1997

Opracowanie	Wartości użyteczności, przyjęta wartość (przedział)	Źródło
Blondon 2012	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie VKA: 0,99 (0,98-1,0), • ICH: 0,6 (0,29-1,0), • ciężka postać PTS: 0,98 (0,90-1,0), • dekrementy użyteczności [dni]: <ul style="list-style-type: none"> ○ ZP niezakończone zgonem: 6 (3-9), ○ DVT: 5 (2,5-7,5), ○ CRNBE niezakończone zgonem: 4 (2-6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Marchetti 2001b, • Lenert 1997, • O'Meara 1994, • MEDPAR 2008
Coleman 2014	<ul style="list-style-type: none"> • zdrowe osoby przyjmujące rywaroksaban: 0,998 (0,996-1,000), • zdrowe osoby przyjmujące warfarynę: 0,988 (0,92-1,00), • stan po ICH: 0,6 (0,02-1), • dekrementy użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> ○ PTS: -0,05 (od 0 do -0,21), ○ PE: -0,37 (od -0,14 do -0,64), ○ DVT: -0,12 (od 0,00 do -0,326), ○ krwawienie z przewodu pokarmowego: -0,16 (od -0,12 do -0,20) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gage 1996, • Freeman 2011, • Lenert 1997, • Coleman 2012, • Meckley 2010, • Locadia 2004a, • Sorensen 2011, • Sullivan 2006
Enden 2013b	<ul style="list-style-type: none"> • ZŻG: 0,83 (0,82-0,90), • PTS: 0,77 (0,73-0,82), • ciężka postać PTS: 0,68 (0,60-0,70), • poważne krwawienie: 0,65 (0,49-0,86), • ICH z odzyskaniem pełnej sprawności: 0,71 (0,68-0,74), • ICH zakończone niepełnosprawnością: 0,32 (0,29-0,34) 	<ul style="list-style-type: none"> • CaVenT, • Locadia 2004a, • Michaels 2009, • Post 2001, • Dorman 2000
Kapoor 2016	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z ŻChZZ przyjmujący terapię antykoagulacyjną: 0,99 (0,92-1,00), • pacjenci z ŻChZZ nie przyjmujący terapii antykoagulacyjnej: 0,99 (0,92-1,00), • dekrementy użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> ○ ŻChZZ: -0,012 (od -0,02 do -0,005), ○ n-ICH MB: -0,013 (od -0,20 do 0,00), ○ ICH: -0,016 (od -0,1 do -0,005) 	<ul style="list-style-type: none"> • Weinstein 1996, • Cost-Effectiveness Analysis Registry

Opracowanie	Wartości użyteczności, przyjęta wartość (przedział)	Źródło
Lanitis 2016	<ul style="list-style-type: none"> • ICH: 0,65 (0,14-0,53), • CTEPH: 0,65 (0,40-0,89), • dekrementy użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia apiksabanem, rywaroksabanem, LMWH lub dabigatranem: 0,002 (0,000-0,006), ○ terapia LMWH/VKA: 0,013 (0,00-0,047), ○ ZŻG: 0,11 (0,00-0,31), ○ ZP: 0,32 (0,09-0,46), ○ n-ICH MB: 0,30 (0,09-0,46), ○ CRNBE: 0,005 (0,000-0,0195), ○ PTS: 0,070 (0,000-0,240) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kind 1998, • Locadia 2004a, • Ghorfani 2013, • Sullivan 2011, • Lenert 1997, • Gage 1996, • Hogg 2013
Lefebvre 2014	<ul style="list-style-type: none"> • stan po ICH: 0,69 (0,67-0,71), • ZŻG: 0,88 (0,67-1,00), • ZP: 0,66 (0,38-0,91), • n-ICH: 0,68 (0,52-0,91), • ICH: 0,35 (0,15-0,56), • ciężka postać PTS: 0,93 (0,76-1,00), • terapia warfaryną: 1,00 (0,92-1,00), • terapia enoksaparyną: 1,00 (0,94-1,00) 	<ul style="list-style-type: none"> • Xie 2006, • Locadia 2004a, • Lenert 1997, • Marchetti 2001b
Marchetti 2000	<ul style="list-style-type: none"> • terapia warfaryną: 0,998 (0,996-1,000), • PTS: 0,995 (0,990-1,000), • niepełnosprawność po udarze: 0,6 (0,5-0,7) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lenert 1997, • Gage 1996
Marchetti 2001b	<ul style="list-style-type: none"> • terapia warfaryną: 0,988 (0,92-1,00), • ciężka postać PTS: 0,96 (0,92-1,00) 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie własne, • Tengs 1997, • Gage 1996
NICE 2013	<ul style="list-style-type: none"> • dekrement użyteczności w przypadku terapii warfaryną: 0,012, • stan po ICH: 0,71, • CTEPH: 0,56, • ZŻG: 0,84, • ZP: 0,63, • krwawienie z układu pokarmowego: 0,65, • ICH: 0,33, • PTS: 0,93 	<ul style="list-style-type: none"> • Marchetti 2001b, • Rivero-Arias 2010, • Meads 2008, • Locadia 2004a, • Lenert 1997

Opracowanie	Wartości użyteczności, przyjęta wartość (przedział)	Źródło
NICE 2015	<p>bezwzględne dekrementy użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia warfaryną: 0,012 (0,00-0,24), • terapia NOAC: 0,00, • nŻChZZ: 0,105 (0,024-0,233), <p>względne dekrementy użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRNBE: 19% (-6,56-30,91%), • MB: 38% (-10,83-65,26%), • CTEPH: 30% (-0,45-59,99%), • LT CTEPH: 30% (-0,45-59,99%), • PTS: 16% (-6,76-24,45%) • udar: 59% (-39,45-156,68%), • stan po udarze: 11% (-3,32-21,11%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bosma 2011, • Cohen 2014, • Comerota 2000, • Enden 2013, • Hogg 2013, • Hogg 2014, • Isma 2007, • Lenert 1997, • Locadia 2004a • Locadia 2004b, • Mathias 2013, • O'Meara 1994, • Sullivan 2006, • Sullivan 2011 • Tavoly 2013
Preblick 2015	<p>dekrement użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nŻŻG: 0,19 (0,06-0,45), • nZP: 0,25 (0,09-0,55), • ICH (pierwszy miesiąc): 0,69 (0,62-0,76), • ICH (drugi miesiąc): 0,45 (0,41-0,50), • ICH (trzeci miesiąc): 0,39 (0,35-0,43), • n-ICH MB: 0,20 (0,16-0,21), • CRNBE: 0,09 (0,04-0,21), • monitorowanie w trakcie terapii warfaryną: 0,01 (0,006-0,015) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prandoni 2007, • Hogg 2013, • You 2012, • NICE 2013, • Seaman 2013, • Coleman 2014, • Marchetti 2001b
Quon 2016	<ul style="list-style-type: none"> • ICH: 0,699, • CTEPH: 0,650, • dekrement użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> ○ ZP: 0,100 (0,080-0,120), ○ ŻŻG: 0,040 (0,032-0,048), ○ n-ICH MB: 0,200 (0,160-0,240), ○ CRNBE: 0,058 (0,039-0,078), ○ ciężka postać PTS: 0,070 (0,000-0,078), ○ leczenie NOACs: 0,002 (0,000-0,006), ○ leczenie warfaryną: 0,013 (0,000-0,005) 	<ul style="list-style-type: none"> • Agnelli 2013, • Hogg 2013, • Gage 1996, • Sullivan 2011, • Ghofrani 2013, • Lenert 1997
Seaman 2013	<ul style="list-style-type: none"> • terapia warfaryną: 0,987 (0,940-1,000), • terapia rywaroksabanem: 0,994 (0,975-1,000), • ICH: 0,6 (0,02-1,00) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lee 2012, • Aujesky 2005
Simpson 2009	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z ŻŻG przyjmujący warfarynę: 0,987, • pacjenci z ŻŻG nie przyjmujący warfaryny: 1,000, • PTS: 0,977, • ZP niezakończone zgonem: 0,940, • ICH niezakończone zgonem: 0,290, • n-ICH niezakończone zgonem: 0,997 	<ul style="list-style-type: none"> • Gage 1996, • O'Meara 1994, • Goodacre 2006b

Poniżej zestawiono opracowania wtórne, w których analizowano zawężoną populację (por. Tab. 110). Prac nie włączono do analizy ponieważ wartości przyjęte dla zawężonej populacji mogą się różnić od wartości poszukiwanych oraz ponieważ odnaleziono wiele opracowań, w których populacja odpowiadała dokładnie populacji objętej niniejszą analizą.

Tab. 110. Opracowania, w których analizowano zawężoną populację.

Opracowanie	Wartości użyteczności, przyjęta wartość (przedział)	Źródło
Donovan 2013	<ul style="list-style-type: none"> • ICH: 0,6 (0,2-0,8), • stan po ŻChZZ, włączając PTS: 0,98 (0,96-1,0), • terapia antykoagulantami: 0,99 (0,95-1,00) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aujetsky 2005
Marchetti 2001a	<ul style="list-style-type: none"> • terapia warfaryną: 0,987 (0,920-1,000), • ciężka postać PTS: 0,995 (0,990-1,000), • niepełnosprawność po udarze: 0,29 (0,200-0,600) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gage 1996, • O'Meara 1994
Nguyen 2013	<ul style="list-style-type: none"> • dekrementy [dni]: <ul style="list-style-type: none"> ○ ZŻG: 5,5 (2,8-8,3), ○ PZ: 6,7 (3,4-10,1), ○ znaczące krwawienie: 4,8 (2,4-7,2), • PTS: 0,82 (0,66-0,97) 	<ul style="list-style-type: none"> • Locadia 2004a, • Pishko 2012
Perlroth 2007	<ul style="list-style-type: none"> • ZP: 0,60 (0,20-0,80), • ICH: 0,12 (0,00-0,91), • poważne krwawienia: 0,76 (0,50-0,99), • niepełnosprawność po ICH: 0,34 (0,00-1,00) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gore 1995, • Bell 2001, • Mark 1995, • Sarasin 1993, • Gage 1995, • Fryback 1993, • Lee 1997

W tabeli poniżej (Tab. 111) zestawiono raportowane we wszystkich badaniach wartości użyteczności dla każdego stanu zdrowia uwzględnionego w analizie. Informacyjnie przedstawiono średnie użyteczności i dekrementy. Do niniejszej analizy zestawiono jedynie wartości w skali 0-1 lub 0-100% – dla względnych dekrementów. W przypadku, gdy w badaniu raportowano kilka wartości – wszystkie wyniki włączano do szacowania średniej.

Tab. 111. Przegląd wartości użyteczności wg wyróżnionych w modelu stanów zdrowia, odnalezionych w opracowaniach pierwotnych.

Stan zdrowia	Wartości użyteczności, przyjęta wartość (przedział)	Średnia użyteczność, dekrement (wartość min-max)
Zatorowość płucna	<p>Użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bamber 2015: 0,63 Lefebvre 2014: 0,66 (0,38-0,91) NICE 2013: 0,63 Simpson 2009: 0,94 <p>Dekreменты użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Coleman 2014: 0,37 (0,14-0,64) Lanitis 2016: 0,32 (0,09-0,46) Preblich 2015: 0,25 (0,09-0,55) Quon 2016: 0,10 (0,08-0,12) 	<p>użyteczność: 0,72 (0,63-0,94)</p> <p>dekrement: 0,26 (0,10-0,37)</p>
Zakrzepica żył głębokich	<p>Użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bamber 2015: 0,84 Enden 2013b: 0,83 (0,82-0,90) Lefebvre 2014: 0,88 (0,67-1,00) NICE 2013: 0,84 Simpson 2009: 1,00 <p>Dekreменты użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Coleman 2014: 0,12 (0,00-0,33) Lanitis 2016: 0,11 (0,00-0,31) Preblich 2015: 0,19 (0,06-0,45) Quon 2016: 0,04 (0,03-0,05) 	<p>użyteczność: 0,88 (0,83-1,00)</p> <p>dekrement: 0,12 (0,04-0,19)</p>
Terapia NOAC	<p>Użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Coleman 2014: 1,00 (0,996-1,000) Lefebvre 2014: 1,00 (0,94-1,00) <p>Dekreменты użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lanitis 2016: 0,002 (0,000-0,006) NICE 2015: 0,00 Quon 2016: 0,002 (0,000-0,006) 	<p>użyteczność: 1,00 (0,94-1,00)</p> <p>dekrement: 0,0013 (0,000-0,002)</p>
Terapia VKA	<p>Użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aujesky 2005: 0,99 (0,92-1,00) Blondon 2012: 0,99 (0,98-1,00) Coleman 2014: 0,99 (0,92-1,00) Lefebvre 2014: 1,00 (0,92-1,00) Marchetti 2000: 1,00 (0,996-1,000) Marchetti 2001b: 0,99 (0,92-1,00) Seaman 2013: 0,99 (0,940-1,000) <p>Dekreменты użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lanitis 2016: 0,01 (0,00-0,05) NICE 2013: 0,012 NICE 2015: 0,012 (0,00-0,24) Preblich 2015: 0,01 (0,006-0,015) Quon 2016: 0,013 (0,000-0,005) 	<p>użyteczność: 0,99 (0,99-1,00)</p> <p>dekrement: 0,0114 (0,010-0,013)</p>
CRNBE	<p>Dekreменты użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lanitis 2016: 0,005 (0,000-0,0195) Preblich 2015: 0,09 (0,04-0,21) Quon 2016: 0,06 (0,04-0,08) <p>Względny dekrement użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> NICE 2015: 19% (-6,56-30,91%) 	<p>dekrement: 0,23 (0,005-0,06)</p>

Stan zdrowia	Wartości użyteczności, przyjęta wartość (przedział)	Średnia użyteczność, dekrement (wartość min-max)
n-ICH MB	<p>Użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auerbach 2004: 0,60 (0,45-0,75) • Bamber 2015: 0,65 • Enden 2013b: 0,65 (0,49-0,86) • Lefebvre 2014: 0,68 (0,52-0,91) • NICE 2013: 0,65 • Simpson 2009: 1,00 <p>Dekrementy użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coleman 2014: 0,16 (-0,12-0,20) • Kapoor 2016: 0,01 (0,00- 0,20) • Lanitis 2016: 0,30 (0,09-0,46) • Preblich 2015: 0,20 (0,16-0,21) • Quon 2016: 0,20 (0,16-0,24) <p>Względny dekrement użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NICE 2015: 38% (-10,83-65,26%) 	<p>użyteczność: 0,70 (0,60-1,00) dekrement: 0,18 (0,01-0,30)</p>
ICH	<p>Użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bamber 2015: 0,33 • Blondon 2012: 0,60 (0,29-1,0) • Enden 2013b: 0,71 (0,68-0,74) • Lanitis 2016: 0,65 (0,14-0,53) • Lefebvre 2014: 0,35 (0,15-0,56) • NICE 2013: 0,33 • Quon 2016: 0,70 • Seaman 2013: 0,60 (0,02-1,00) • Simpson 2009: 0,29 <p>Dekrementy użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kapoor 2016: 0,016 (0,005-0,1) • Preblich 2015: <ul style="list-style-type: none"> ○ pierwszy miesiąc: 0,69 (0,62-0,76) ○ drugi miesiąc: 0,45 (0,41-0,50) ○ trzeci miesiąc: 0,39 (0,35-0,43) <p>Względny dekrement użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NICE 2015: 59% (-39,45-156,68%) 	<p>użyteczność: 0,51 (0,29-0,71) dekrement: 0,31 (0,016-0,69)</p>
niepełnosprawność po ICH	<p>Użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aujesky 2005: 0,60 (0,02-1,00) • Bamber 2015: 0,71 • Coleman 2014: 0,60 (0,02-1,00) • Enden 2013b: 0,32 (0,29-0,34) • Lefebvre 2014: 0,69 (0,67-0,71) • Marchetti 2000: 0,60 (0,5-0,7) • NICE 2013: 0,71 	<p>użyteczność: 0,60 (0,32-0,71) dekrement – nd</p>
CTEPH	<p>Użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bamber 2015: 0,56 • Lanitis 2016: 0,65 (0,40-0,89) • NICE 2013: 0,56 • Quon 2016: 0,65 <p>Względny dekrement użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NICE 2015: 30% (-0,45-59,99%) 	<p>użyteczność: 0,60 (0,56-0,65) dekrement – nd</p>

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Stan zdrowia	Wartości użyteczności, przyjęta wartość (przedział)	Średnia użyteczność, dekrement (wartość min-max)
PTS	<p>Użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auerbach 2004: 0,95 (0,80-1,00) • Aujesky 2005: 0,95 (0,79-1,00) • Bamber 2015: 0,93 • Blondon 2012: 0,98 (0,90-1,0) • Enden 2013b: 0,68 (0,60-0,70) • Lefebvre 2014: 0,93 (0,76-1,00) • Marchetti 2000: 1,00 (0,990-1,000) • Marchetti 2001b: 0,96 (0,92-1,00) • NICE 2013: 0,93 • Simpson 2009: 0,98 <p>Dekrementy użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coleman 2014: 0,05 (0,00-0,21) • Lanitis 2016: 0,07 (0,00-0,24) • Quon 2016: 0,07 (0,00-0,08) <p>Względny dekrement użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NICE 2015: 16% (6,76-24,45%) 	<p>użyteczność: 0,92 (0,93-1,00) dekrement: 0,06 (0,05-0,07)</p>

Tab. 112. Wykaz opracowań wtórnych włączonych do przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
prace włączone na podstawie wyszukiwania podstawowego		
1	Auerbach 2004	Auerbach AD, Sanders GD, Hambleton J. Cost-effectiveness of testing for hypercoagulability and effects on treatment strategies in patients with deep vein thrombosis. <i>Am J Med.</i> 2004;116(12):816-28.
2	Aujesky 2005	Aujesky D, Smith KJ, Roberts MS. Oral anticoagulation strategies after a first idiopathic venous thromboembolic event. <i>Am J Med.</i> 2005;118(6):625-35.
3	Bamber 2015	Bamber L, Muston D, McLeod E, Guillermin A, Lowin J, Patel R. Cost-effectiveness analysis of treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban compared with combined low molecular weight heparin/vitamin K antagonist. <i>Thromb J.</i> 2015;13:20
4	Blondon 2012	Blondon M, Righini M, Bounameaux H, Veenstra DL. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs: a cost-effectiveness analysis. <i>Chest.</i> 2012 Feb;141(2):321-9.
5	Coleman 2014	Coleman CI, Limone BL, Bookhart BK, Mody SH, Nutescu EA. Cost-effectiveness analysis of extended duration anticoagulation with rivaroxaban to prevent recurrent venous thromboembolism. <i>Thromb Res.</i> 2014;133(5):743-9.
6	Donovan 2013	Donovan AK, Smith KJ, Ragni MV. Anticoagulation duration in heterozygous factor V Leiden: a decision analysis. <i>Thromb Res.</i> 2013;132(6):724-8.
7	Enden 2013b	Enden T, Resch S, White C, Wik HS, Kløw NE, Sandset PM. Cost-effectiveness of additional catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. <i>J Thromb Haemost.</i> 2013;11(6):1032-42.
8	Kapoor 2016	Kapoor A, Shaffer N, Hanchate A, Roberts M, Smith K. Massachusetts Health Reform Cost Less and Was More Effective for Uninsured Individuals With Venous thromboembolism: A Cost-Effectiveness Analysis. <i>Med Care.</i> 2016;54(5):474-82.
9	Lanitis 2016	Lanitis T, Leipold R, Hamilton M, Rublee D, Quon P, Browne C, Cohen AT. Cost-effectiveness of Apixaban Versus Other Oral Anticoagulants for the Initial Treatment of Venous thromboembolism and Prevention of Recurrence. <i>Clin Ther.</i> 2016;38(3):478-493.e16.
10	Lefebvre 2014	Lefebvre P, Coleman CI, Bookhart BK, Wang ST, Mody SH, Tran KN, Zhuo DY, Huynh L, Nutescu EA. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared with enoxaparin plus a vitamin K antagonist for the treatment of venous thromboembolism. <i>J Med Econ.</i> 2014;17(1):52-64.
11	Marchetti 2000	Marchetti M, Pistorio A, Barosi G. Extended anticoagulation for prevention of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden--cost-effectiveness analysis. <i>Thromb Haemost.</i> 2000;84(5):752-7.
12	Marchetti 2001a	Marchetti M, Quaglini S, Barosi G. Cost-effectiveness of screening and extended anticoagulation for carriers of both factor V Leiden and prothrombin G20210A. <i>QJM.</i> 2001;94(7):365-72.
13	Marchetti 2001b	Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. <i>Am J Med.</i> 2001;111(2):130-9.
14	Nguyen 2013	Nguyen GC, Bernstein CN. Duration of anticoagulation for the management of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: a decision analysis. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2013;108(9):1486-95.
15	Perlroth 2007	Perlroth DJ, Sanders GD, Gould MK. Effectiveness and cost-effectiveness of thrombolysis in submassive pulmonary embolism. <i>Arch Intern Med.</i> 2007;167(1):74-80.
16	Preblich 2015	Preblich R, Kwong WJ, White RH, Goldhaber SZ. Cost-effectiveness of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism based on the Hokusai-VTE study. <i>Hosp Pract (1995).</i> 2015;43(5):249-57.

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
17	Quon 2016	Quon P, Le HH, Raymond V, Mtibaa M, Moshyk A. Clinical and economic benefits of extended treatment with apixaban for the treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism in Canada. <i>J Med Econ.</i> 2016;1-11.
18	Seaman 2013	Seaman CD, Smith KJ, Ragni MV. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin anticoagulation for the prevention of recurrent venous thromboembolism: a U.S. perspective. <i>Thromb Res.</i> 2013;132(6):647-51.
19	Simpson 2009	Simpson EL, Stevenson MD, Rawdin A, Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis. <i>Health Technol Assess.</i> 2009;13(2):iii, ix-x, 1-91.
prace włączone w wyniku analizy referencji opracowań wtórnych		
20	NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence. Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism. NICE technology appraisal guidance 287. 2013.
		Bayer plc. Xarelto® (rivaroxaban) for the treatment of pulmonary embolism and prevention of recurrent VTE. Single technology appraisal (STA). 2012.
prace włączone w wyniku dodatkowego przeszukiwania strony internetowej NICE		
21	NICE 2015	Daiichi Sankyo. Edoxaban For the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. February 2015.
		Evidence Review Group. Edoxaban tosylate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. STA Report 2015.

Tab. 113. Wykaz badań pierwotnych włączonych do przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
prace włączone na podstawie wyszukiwania podstawowego		
1	CaVenT	Enden T, Wik HS, Kvam AK, Haig Y, Kløw NE, Sandset PM. Health-related quality of life after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis: secondary outcomes of the randomised, non-blinded, parallel-group CaVenT study. <i>BMJ Open.</i> 2013;3(8):e002984.
		Enden T, Wik HS, Kvam AK, Haig Y, Kløw NE, Sandset PM. Health-related quality of life after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis; from the CaVenT study. <i>JTH</i> 2013;11:29-30.
		Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw NE, Slagsvold CE, Ghanima W, Sandvik L, Hafsahl G, Holme PA, Holmen LO, Njaaastad AM, Sandbæk G, Sandset PM; CaVenT Study Group. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomized controlled trial. <i>Lancet Haematol.</i> 2016;3(2):e64-71.
2	Hogg 2013	Hogg K, Kimpton M, Carrier M, Coyle D, Forgie M, Wells P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. <i>JAMA Intern Med.</i> 2013 ;173(12):1067-72.
3	Sullivan 2011	Sullivan P, Fraessdorf M, Feuring M, Schulman S, Hass B. Health-related quality of life after venous thromboembolism. <i>Value in health.</i> 2011;14(7):A384.
4	Marchetti 2001b	Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. <i>Am J Med.</i> 2001;111(2):130-9.
prace włączone w wyniku analizy referencji opracowań wtórnych		
5	Cohen 2014	Cohen AT, Bauersachs R, Gitt AK, Mismetti P, Monreal M, Willich SN, Wolf WP, Agnelli G. Health State In Patients With Venous Thromboembolism On Conventional And Non-Vka Oral Anticoagulants As Assessed With The EQ-5D-5L Questionnaire: Prefer In Vte Registry. <i>Value in Health.</i> 2014;17:A323-A686.
6	Ghofrani 2013	Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>N Engl J Med.</i> 2013;369(4):319-29.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
7	Hogg 2014	Hogg K, Shaw J, Coyle D, Fallah P, Carrier M, Wells P. Validity of standard gamble estimated quality of life in acute venous thrombosis. <i>Thromb Res</i> 2014;134(4):819-25.
80	Isma 2007	Isma N, Johansson E, Bjork A, Bjorgell O, Robertson F, Mattiasson I, et al. Does supervised exercise after deep venous thrombosis improve recanalization STA Edoxaban Daiichi Sankyo Page 218 of 258 of occluded vein segments? A randomized study. <i>J Thromb Thrombolysis</i> 2007 Feb;23(1):25-30.
9	Locadia 2004a	Locadia M, Stalmeier PFM, Oort FJ, Prins MH, Sprangers MAG, Bossuyt PMM. A comparison of 3 valuation methods for temporary health states in patients treated with oral anticoagulants. <i>Med Decis Making</i> . 2004;24(6):625-33.
10	Meads 2008	Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, Pepke-Zaba J. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index. <i>Eur Respir J</i> . 2008;32(6):1513-9.
11	O'Meara 1994	O'Meara JJ, McNutt RA, Evans AT, Moore SW, Downs SM. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. <i>N Engl J Med</i> . 1994;330(26):1864-9.
12	Tavoly 2013	Tavoly M, Wik HS, Nori F, Ghanima W. Health-related quality of life after pulmonary embolism-a case-control study. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis Conference: 24th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis Amsterdam Netherlands Conference Start: 20130629 Conference End: 20130704 Conference Publication: (var pagings) 2013;11(pp 603).</i>

Tab. 114. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
prace odnalezione na podstawie wyszukiwania podstawowego			
opracowania wtórne			
1	Carles 2015	Carles M, Brosa M, Souto JC, Garcia-Alamino JM, Guyatt G, Alonso-Coello P. Cost-effectiveness analysis of dabigatran and anticoagulation monitoring strategies of vitamin K antagonist. <i>BMC Health Serv Res</i> . 2015;15:289.	Niewłaściwa populacja – brak wyszczególnienia populacji z ŻChZZ.
2	Chiasson 2009	Chiasson TC, Manns BJ, Stelfox HT. An economic evaluation of venous thromboembolism prophylaxis strategies in critically ill trauma patients at risk of bleeding. <i>PLoS Med</i> . 2009;6(6):e1000098.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z urazem.
3	Cox 2003	Cox CE, Carson SS, Biddle AK. Cost-effectiveness of ultrasound in preventing femoral venous catheter-associated pulmonary embolism. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2003;168(12):1481-7.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z ostrą niewydolnością oddechową.
4	Eckman 2002	Eckman MH, Singh SK, Erban JK, Kao G. Testing for factor V Leiden in patients with pulmonary or venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. <i>Med Decis Making</i> . 2002;22(2):108-24.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
5	Enden 2013c	Enden T, Kløw NE, Sandset PM. Symptom burden and job absenteeism after treatment with additional catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. <i>Patient Relat Outcome Meas</i> . 2013;4:55-9.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
6	Enden 2013d	Enden T, Resch S, White C, Wik HS, Kløw NE, Sandset PM. Cost-effectiveness of additional catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. <i>J Thromb Haemost</i> . 2013;11:442.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
7	Goodacre 2006	Goodacre S, Stevenson M, Wailoo A, Sampson F, Sutton AJ, Thomas S. How should we diagnose suspected deep-vein thrombosis? Q J Med 2006; 99(6):377-388.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z podejrzeniem ŻChZZ.
8	Gómez-Outes 2006	Gómez-Outes A, Rocha E, Martínez-González J, Kakkar VV. Cost effectiveness of bempiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. Pharmacoeconomics. 2006;24(1):81-92.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
9	Jugrin 2016	Jugrin AV, Hösel V, Ustyugova A, De Francesco M, Lamotte M, Sunderland T4. Indirect comparison and cost-utility of dabigatran etexilate and rivaroxaban in the treatment and extended anticoagulation of venous thromboembolism in a UK setting. J Med Econ. 2016;19(1):1-10.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
10	Saokaew 2013	Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A, Jeanpeerapong N. Cost-effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management in Thailand. Thromb Res. 2013;132(4):437-43.	Niewłaściwa populacja – pacjenci wymagający terapii warfaryną.
11	Scales 2010	Scales DC, Riva-Cambrin J, Wells D, Athaide V, Granton JT, Detsky AS. Prophylactic anticoagulation to prevent venous thromboembolism in traumatic intracranial hemorrhage: a decision analysis. Crit Care. 2010;14(2):R72.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z urazem.
12	Spangler 2010	Spangler EL, Dillavou ED, Smith KJ. Cost-effectiveness of guidelines for insertion of inferior vena cava filters in high-risk trauma patients. J Vasc Surg. 2010;52(6):1537-45.e1-2.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z urazem.
13	Sud 2011	Sud S, Mittmann N, Cook DJ, Geerts W, Chan B, Dodek P, Gould MK, Guyatt G, Arabi Y, Fowler RA; Canadian Critical Care Trials Group; E-PROTECT Investigators. Screening and prevention of venous thromboembolism in critically ill patients: a decision analysis and economic evaluation. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(11):1289-98.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z urazem.
14	Ward 2011	Ward MJ, Sodickson A, Diercks DB, Raja AS. Cost-effectiveness of lower extremity compression ultrasound in emergency department patients with a high risk of hemodynamically stable pulmonary embolism. Acad Emerg Med. 2011;18(1):22-31.	Niewłaściwy cel badania – koszty diagnostyki ZP.
badania pierwotne			
15	Lenert 1997	Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. J Am Med Inform Assoc. 1997;4(1):49-56.	Niewłaściwa populacja – zdrowe kobiety.
prace odnalezione w wyniku analizy referencji opracowań wtórnych			
opracowania wtórne			
1	Bell 2001	Bell CM, Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Neumann PJ. An off-the-shelf help list: a comprehensive catalog of preference scores from published cost-utility analyses. Med Decis Making. 2001;21(4):288-94.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
2	Coleman 2012	Coleman CI, Straznitskas AD, Sobieraj DM, Kluger J, Anglade MW. Cost-effectiveness of clopidogrel plus aspirin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in whom warfarin is unsuitable. <i>Am J Cardiol.</i> 2012;109(7):1020-5.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z AF.
3	Freeman 2011	Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, Wang PJ, Turakhia MP. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>Ann Intern Med.</i> 2011;154(1):1-11.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z AF.
4	Gage 1995	Gage BF, Cardinalli AB, Albers GW, Owens DK. Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. <i>JAMA.</i> 1995;274(23):1839-45.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z AF.
5	Goodacre 2006b	Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, Locker T, Ryan A. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. <i>Health Technol Assess.</i> 2006;10(15):1-168, iii-iv.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z objawami ŻChZZ.
6	Lee 1997	Lee TT, Solomon NA, Heidenreich PA, Oehlert J, Garber AM. Cost-effectiveness of screening for carotid stenosis in asymptomatic persons. <i>Ann Intern Med.</i> 1997;126(5):337-46.	Niewłaściwa populacja – pacjenci bez objawów zwężenia tętnicy szyjnej.
7	Lee 2012	Lee S, Anglade MW, Pham D, Pisacane R, Kluger J, Coleman CI. Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. <i>Am J Cardiol.</i> 2012;110(6):845-51.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z AF.
8	Mark 1995	Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Naylor CD, Lee KL, Armstrong PW, Barbash G, White H, Simoons ML, Nelson CL. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. <i>N Engl J Med.</i> ;332(21):1418-24.	Niewłaściwa populacja – pacjenci, którzy przeżyli zawał serca.
9	Meckley 2010	Meckley LM, Gudgeon JM, Anderson JL, Williams MS, Veenstra DL. A policy model to evaluate the benefits, risks and costs of warfarin pharmacogenomic testing. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2010;28(1):61-74.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z AF.
10	Michaels 2009	Michaels JA, Campbell WB, King BM, Macintyre J, Palfreyman SJ, Shackley P, Stevenson MD. A prospective randomised controlled trial and economic modelling of antimicrobial silver dressings versus non-adherent control dressings for venous leg ulcers: the VULCAN trial. <i>Health Technol Assess.</i> 2009;13(56):1-114, iii.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z aktywnym owrzodzeniem podudzia.
11	Pishko 2012	Pishko AM, Smith KJ, Ragni MV. Anticoagulation in ambulatory cancer patients with no indication for prophylactic or therapeutic anticoagulation: a cost-effectiveness analysis from a U.S. perspective. <i>Thromb Haemost.</i> 2012;108(2):303-10.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z różnymi nowotworami, nie chorujący wcześniej na ŻChZZ.
12	Sorensen 2011	Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. <i>Thromb Haemost.</i> 2011;105(5):908-19.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z AF.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
13	Weinstein 1996	Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. JAMA. 1996;276(15):1253-8.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
14	You 2012	You JH, Tsui KK, Wong RS, Cheng G. Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. PLoS One. 2012;7(6):e39640.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z wysokim ryzykiem udaru.
badania pierwotne			
15	Agnelli 2013	Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; PLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;368(8):699-708.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
16	Beyth 1995	Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995 May 22;155(10):1031-7.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
17	Bosma 2011	Bosma J, Vahl AC, Coveliers HM, Rauwerda JA, Wisselink W. Primary subclavian vein thrombosis and its long-term effect on quality of life. Vascular. 2011;19(6):327-32.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
18	Comerota 2000	Comerota AJ, Throm RC, Mathias SD, Haughton S, Mewissen M. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis improves health-related quality of life. Journal of Vascular Surgery 2000;32(1).	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
19	Dorman 2000	Dorman P, Dennis M, Sandercock P. Are the modified "simple questions" a valid and reliable measure of health related quality of life after stroke? United Kingdom Collaborators in the International Stroke Trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69(4):487-93.	Niewłaściwa populacja – pacjenci po udarze.
20	Fryback 1993	Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BE, Dorn N, Peterson K, Martin PA. The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors. Med Decis Making. 1993;13(2):89-102.	Niewłaściwa populacja – populacja ogólna.
21	Gage 1996	Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. Arch Intern Med. 1996;156(16):1829-36.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z AF.
22	Gore 1995	Gore JM, Granger CB, Simoons ML, Sloan MA, Weaver WD, White HD, Barbash GI, Van de Werf F, Aylward PE, Topol EJ, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Circulation. 1995;92(10):2811-8.	Niewłaściwa populacja – pacjenci z ostrym zawałem serca.
23	Kind 1998	Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams A. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. BMJ. 1998;316(7133):736-41.	Niewłaściwa populacja – populacja ogólna.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
24	Locadia 2004b	Locadia M, Stalmeier PF, Oort FJ, Prins MH, Sprangers MA, Bossuyt PM. A comparison of 3 valuation methods for temporary health states in patients treated with oral anticoagulants. <i>Med Decis Making.</i> 2004;24(6):625-33.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
25	Mathias 1999	Mathias SD, Prebil LA, Putterman CG, Chmiel JJ, Throm RC, Comerota AJ. A Health-Related Quality of Life Measure in Patients with Deep Vein Thrombosis: A Validation Study. <i>Drug Information J.</i> 1999;33:1173-1187.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
26	Prandoni 2007	Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, Iotti M, Tormene D, Simioni P, Pagnan A. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. <i>Haematologica.</i> 2007;92(2):199-205.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
27	Rivero-Arias 2010	Rivero-Arias O, Ouellet M, Gray A, Wolstenholme J, Rothwell PM, Luengo-Fernandez R. Mapping the modified Rankin scale (mRS) measurement into the generic EuroQol (EQ-5D) health outcome. <i>Med Decis Making.</i> 2010;30(3):341-54.	Niewłaściwa populacja – pacjenci po udarze i przemijających atakach niedokrwienych.
28	Sarasin 1993	Sarasin FP, Eckman MH. Management and prevention of thromboembolic events in patients with cancer-related hypercoagulable states: a risky business. <i>J Gen Intern Med.</i> 1993;8(9):476-86.	Niewłaściwa populacja – jakość życia badano wśród lekarzy.
29	Sullivan 2006	Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. <i>Med Decis Making.</i> 2006;26(4):410-20.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
30	Sullivan 2011b	Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. <i>Med Decis Making.</i> 2011;31(6):800-4.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
31	Tengs 2000	Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. <i>Med Care.</i> 2000 Jun;38(6):583-637.	Brak wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia.
32	Xie 2006	Xie J, Wu EQ, Zheng ZJ, Croft JB, Greenlund KJ, Mensah GA, Labarthe DR. Impact of stroke on health-related quality of life in the noninstitutionalized population in the United States. <i>Stroke.</i> 2006;37(10):2567-72.	Niewłaściwa populacja – populacja ogólna.

10 Aneks 3. Zestawienie HDCz

Tab. 115. Preparaty HDCz, na podstawie których szacowano średnie ceny w grupie.

Substancja czynna	Preparat	DDD w opakowaniu	Udział w sprzedaży całkowitej	Refundacja NFZ/DDD [PLN]	Perspektywa wspólna/DDD [PLN]
Dalteparyna	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (10 amp.-strz.po 0,2 ml)	10,00	0,17%	4,9440	5,5840
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (10 amp.-strz.po 0,2 ml)	20,00	7,27%	5,1045	5,4925
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (10 amp.-strz.po 0,3 ml)	30,00	0,45%	5,1577	5,3467
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (5 amp.-strz.po 0,5 ml)	25,00	0,10%	5,1364	5,3392
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (5 amp.-strz.po 0,6 ml)	30,00	0,14%	5,1577	5,3467
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (5 amp.-strz. z igłą po 0,72 ml)	36,00	0,11%	4,9125	5,0192
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (5 amp.-strz.po 0,4 ml)	20,00	0,12%	4,8570	5,0170
Enoksaparyna	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml (10 amp.-strz.po 0,2 ml)	10,00	0,45%	4,9440	5,9610
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml (10 amp.-strz.po 0,4 ml)	20,00	36,45%	5,1045	5,7235
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml (10 amp.-strz.po 0,6 ml)	30,00	17,21%	5,1577	5,2643
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml (10 amp.-strz.po 1 ml)	50,00	3,07%	5,1578	5,9418
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml (10 amp.-strz.po 0,8 ml)	40,00	14,54%	4,9213	5,0280
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml (10 amp.-strz.po 0,8 ml)	48,00	2,57%	6,4471	6,7979

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Substancja czynna	Preparat	DDD w opakowaniu	Udział w sprzedaży całkowitej	Refundacja NFZ/DDD [PLN]	Perspektywa wspólna/DDD [PLN]
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml (10 amp.-strz.po 1 ml)	78,75	1,20%	4,7812	4,8828
Nadroparyna	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. (10 amp.-strz.po 0,3 ml)	10,00	2,35%	4,9440	5,9610
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. (10 amp.-strz.po 0,6 ml)	20,00	7,30%	5,1045	6,0940
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. (10 amp.-strz.po 1 ml)	33,33	0,32%	5,1576	5,5494
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. (10 amp.-strz.po 0,4 ml)	13,33	3,83%	5,0243	5,8823
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. (10 amp.-strz.po 0,8 ml)	26,67	1,31%	5,1443	5,5961
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. (10 amp.-strz.po 0,6 ml)	40,00	0,34%	5,1510	5,2578
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. (10 amp.-strz.po 0,8 ml)	53,33	0,39%	5,1576	5,5309
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. (10 amp.-strz.po 1 ml)	66,67	0,30%	5,0375	5,1441
	średnia ważona udziałem w rynku				5,1121

11 Aneks 4. Wycena punktów rozliczeniowych oparta na kontraktach NFZ

Tab. 116. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie leczenia chorób naczyń. Kod: 02.1120.001.02.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Dolnośląski	WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE "DOBZYŃSKA"	83 131,20	9,20
Kujawsko-Pomorski	SZPITAL UNIWERSYTECKI NR 2 IM DR JANA BIZIELA W BYDGOSZCZY	308 572,10	8,50
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	125 964,20	9,70
Lubuski	WOJEWÓDZKI SZPITAL KLINICZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W ZIELONEJ GÓRZE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	90 950,00	8,50
Łódzki	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	237 087,00	8,10
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	98 375,40	9,30
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	346 937,99	10,30
Opolski	PUBLICZNY SAMODZIELNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE W OPOLU	210 291,60	9,30
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W SANOKU	15 622,00	7,30
Podlaski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	74 495,00	9,40

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Pomorski	SZPITAL IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA	93 303,90	8,10
Śląski	ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	327 439,90	8,90
Świętokrzyski	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KOŃSKICH	49 986,00	9,00
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE	312 498,60	9,30
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	443 771,20	9,20
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY	107 279,26	8,57
Średnia ważona			9,09

Tab. 117. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie tomografii komputerowej. Kod: 02.7220.072.02.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Dolnośląski	WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE "DOBRYŃSKA"	5 607 593,30	8,99
Kujawsko-Pomorski	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	536 597,60	8,80
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	4 778 859,80	9,35
Lubuski	AFFIDEA	1 202 538,00	8,60
Łódzki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIwersYTECKI SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. NORBERTA BARLICKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZ	1 307 064,00	8,00
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersYTECKI W KRAKOWIE	3 460 622,80	8,60

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	1 562 922,00	9,00
Opolski	HELIMED DIAGNOSTIC IMAGING SP.Z O.O. SPÓŁKA KOMANDYTOWA	1 861 245,00	8,50
Podkarpacki	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ ASKLEPIOS B. P. SPÓŁKA Z O.O.	562 548,00	8,40
Podlaski	TMS DIAGNOSTYKA SP. Z O.O.	3 906 022,00	9,28
Pomorski	AFFIDEA	1 936 661,10	8,15
Śląski	CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	4 457 468,00	8,50
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	5 288 114,20	8,60
Warmińsko-Mazurski	AFFIDEA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1 745 579,00	7,75
Wielkopolski	CENTRUM MEDYCZNE HCP SPÓŁKA Z O.O. NZOZ CENTRUM MEDYCZNE HCP LECZNICTWO AMBULATORYJNE	3 881 290,00	8,90
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY	2 311 597,00	8,90
Średnia ważona			8,76

Tab. 118. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie ortopedii.
Kod: 02.1580.001.02.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Dolnośląski	"MIEDZIOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBINIE	120 556,80	9,20
Kujawsko-Pomorski	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	418 535,75	8,50
Lubelski	"LEKARZE SPECJALIŚCI" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	356 498,40	8,90

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	509 614,00	8,90
Łódzki	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁÓDZI	704 912,04	8,98
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	686 916,60	9,30
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	966 938,5	9,50
Opolski	PUBLICZNY SAMODZIELNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE W OPOLU	807 407,40	9,30
Podkarpacki	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	544 000,00	8,50
Podlaski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	393 222,60	9,30
Pomorski	SZPITAL IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA	633 778,6	8,47
Śląski	ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	290 166,70	8,90
Świętokrzyski	ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W KOŃSKICH	99 225,00	8,75
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE	226 099,35	8,10
Wielkopolski	POZNAŃSKI OŚRODEK SPECJALISTYCZNYCH USŁUG MEDYCZNYCH	314 406,00	9,00
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOŁONY	300 207,10	8,57
Średnia ważona			8,97

Tab. 119. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie chirurgii ogólnej. Kod: 02.1500.001.02.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Dolnośląski	"MIEDZIOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBINIE	146 730,80	9,20
Kujawsko-Pomorski	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	730 985,20	8,80
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	263 750,20	9,20
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	207 791,00	8,50
Łódzki	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁÓDZI	179 663,40	8,28
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	637 143,00	9,30
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	634 941,80	9,40
Opolski	PUBLICZNY SAMODZIELNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE W OPOLU	134 385,00	9,30
Podkarpacki	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	761 790,60	8,30
Podlaski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	205 178,40	9,20
Pomorski	SZPITAL IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA	291 398,04	8,07
Śląski	UNIWERSYTECKIE CENTRUM KLINICZNE IM. PROF. K. GIBIŃSKIEGO ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH	85347,00	8,70

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Świętokrzyski	"ARTIMED" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W KIELCACH	644 297,50	8,75
Warmińsko-Mazurski	"PRO-MEDICA" W EŁKU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	426 672,00	9,00
Wielkopolski	POZNAŃSKI OŚRODEK SPECJALISTYCZNYCH USŁUG MEDYCZNYCH	157 986,00	9,00
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOŁONY	76 273,00	8,57
Średnia ważona			8,86

Tab. 120. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie okulistyki.
Kod: 02.1600.001.02.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Dolnośląski	"MIEDZIOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBINIE	471 146,40	9,13
Kujawsko-Pomorski	REGIONALNY SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. DR WŁADYSŁAWA BIEGAŃSKIEGO W GRUDZIĄDZU	358 789,25	8,50
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	263 750,20	9,20
Lubuski	WIELOSPECJALISTYCZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI W GORZOWIE WLKP. SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	659 132,40	8,20
Łódzki	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁÓDZI	280 519,20	8,10
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	1 277 187,60	9,30
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	556 082,50	9,50

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Opolski	PUBLICZNY SAMODZIELNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE W OPOLU	489 787,00	8,50
Podkarpacki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZESPÓŁ OPIEKI ZDROWOTNEJ W SANOKU	36 004,80	7,80
Podlaski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	251 551,80	8,70
Pomorski	SZPITAL IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA	559 418,40	8,01
Śląski	ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	831 644,00	8,20
Świętokrzyski	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOŁONY W KIELCACH	292 066,5	8,64
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE	488 040,00	8,30
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	403 640,80	9,20
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOŁONY	1 016 453,42	8,75
Średnia ważona			8,71

Tab. 121. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie otolaryngologii. Kod: 02.1610.001.02.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Dolnośląski	"MIEDZIOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBINIE	467 783,20	9,20
Kujawsko-Pomorski	SZPITAL UNIWERSYTECKI NR 2 IM DR JANA BIZIELA W BYDGOSZCZY	241 944,00	9,50

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	559 785,60	8,80
Lubuski	WOJEWÓDZKI SZPITAL KLINICZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W ZIELONEJ GÓRZE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	86 972,00	8,50
Łódzki	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. M. KOPERNIKA W ŁODZI	144 288,00	9,00
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	860 136,60	9,15
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	685 177,55	9,50
Opolski	PUBLICZNY SAMODZIELNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE W OPOLU	192 797,00	8,50
Podkarpacki	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	343 795,20	8,40
Podlaski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	167 328,00	9,00
Pomorski	SZPITAL IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA	257 484,00	7,88
Śląski	"CENTRUM MEDYCZNE" SP. Z O. O	459 888,80	8,20
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	468 585,00	9,00
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE	184 014,00	9,00
Wielkopolski	WIELKOPOLSKIE CENTRUM ONKOLOGII IM. MARIII SKŁODOWSKIEJ-CURIE	414 036,80	9,20
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOŁONY	96 832,43	8,57
Średnia ważona			8,93

Tab. 122. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie ginekologii.
Kod: 02.1450.001.02.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Dolnośląski	"MIEDZIOWE CENTRUM ZDROWIA" S.A. W LUBINIE	355 267,20	9,20
Kujawsko-Pomorski	CENTRUM ONKOLOGII IM. PROF. FRANCISZKA ŁUKASZCZYKA W BYDGOSZCZY	858 232,25	8,50
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. PAPIEŻA JANA PAWŁA II W ZAMOŚCIU	455 092,60	8,90
Lubuski	ALDEMED CENTRUM MEDYCZNE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1 509 424,00	8,00
Łódzki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY NR 1 IM. NORBERTA BARLICKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO	131 257,00	8,50
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIWERSYTECKI W KRAKOWIE	1 215 565,80	9,30
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	1 494 156,95	9,00
Opolski	PUBLICZNY SAMODZIELNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKIE CENTRUM MEDYCZNE W OPOLU	960 541,20	9,30
Podkarpacki	WOJEWÓDZKI ZESPÓŁ SPECJALISTYCZNY W RZESZOWIE	742 135,00	8,50
Podlaski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY W BIAŁYMSTOKU	626 481,00	9,00
Pomorski	SZPITAL IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA	764 020,70	8,01
Śląski	ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	168 362,40	8,20

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Świętokrzyski	ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH	447 192,00	9,00
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE	353 772,00	9,00
Wielkopolski	POZNAŃSKI OŚRODEK SPECJALISTYCZNYCH USŁUG MEDYCZNYCH	402 147,00	9,00
Zachodniopomorski	SZPITAL WOJEWÓDZKI IM. M. KOPERNIKA W KOSZALINIE	75 467,42	8,57
Średnia ważona			8,75

Tab. 123. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie programu lekowego: „Leki w programie lekowym - leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Kod: 03.0001.374.02.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Dolnośląski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY WE WROCŁAWIU	38 532,00	52,00
Kujawsko-Pomorski	SZPITAL UNIwersytecki NR 2 IM. DR JANA BIZIEŁA W BYDGOSZCZY	8736,00	52,00
Lubelski	SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 4 W LUBLINIE	13 884,00	52,00
Lubuski	-	-	-
Łódzki	WOJEWÓDZKI SPECJALISTYCZNY SZPITAL IM. DR WŁ. BIEGAŃSKIEGO	42 068,00	52,00
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki W KRAKOWIE	24 232,00	52,00
Mazowiecki	CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MSW W WARSZAWIE	3978,00	51,00
Opolski	-	-	-
Podkarpacki	-	-	-
Podlaski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	2704,00	52,00
Pomorski	SZPITAL IM. MIKOŁAJA KOPERNIKA	3588,00	52,00

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Śląski	ZESPÓŁ WOJEWÓDZKICH PRZYCHODNI SPECJALISTYCZNYCH	27 872,00	52,00
Świętokrzyski	-	-	-
Warmińsko-Mazurski	-	-	-
Wielkopolski	SZPITAL KLINICZNY PRZEMIENIENIA PAŃSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU	54 600,00	52,00
Zachodniopomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY	25 428,00	52,00
Średnia ważona			52,00

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Parametr	Rozkład	Wartość podstawowa	p ₁	p ₂
po ICH (kolejne miesiące)	Beta (α, β)	30,62%	249	564
po CTEPH (1. miesiąc)	Beta (α, β)	4,40%	22	478
po CTEPH (kolejne miesiące)	Beta (μ, σ)	0,20%	0,007	0,0006
α, β – parametry kształtu; μ – średnia; σ – odchylenie standardowe.				

Tab. 126. Wartości wykorzystane w PSA – użyteczności.

Parametr	Rozkład	Wartość podstawowa	p ₁	p ₂
ZP	Normalny (μ, σ)	0,67	0,67	0,03
ZŻG	Normalny (μ, σ)	0,71	0,71	0,05
dekrementy				
terapia VKA	Gamma (μ, σ)	0,0%	0,00%	0,0%
CRNBE	Gamma (μ, σ)	1,3%	1,3%	0,3%
n-ICH MB	Gamma (μ, σ)	5,0%	5,0%	2,0%
ICH	Gamma (μ, σ)	31,6%	31,6%	7,5%
niepełnosprawność po ICH	Gamma (μ, σ)	65,3%	65,3%	10,0%
CTEPH	Gamma (μ, σ)	65,3%	65,3%	10,0%
PTS	Gamma (μ, σ)	35,0%	35,0%	2,0%
μ – średnia; σ – odchylenie standardowe.				

Tab. 127. Wartości wykorzystane w PSA – koszty.

Parametr	Rozkład	Wartość podstawowa	p ₁	p ₂
HDCz				
śr. dzienne koszty	Normalny (μ, σ)	5,11 PLN	5,11 PLN	0,36 PLN
% pacjentów z podaniem w domu	Beta (μ, σ)	87,00%	87,00%	3,00%
liczba dni podawania HDCz				
ramię edoksabanu	Normalny (μ, σ)	7	7	1
ramię VKA	Normalny (μ, σ)	7	7	1
ramię dabigatranu	Normalny (μ, σ)	6	6	1
ramię rywaroksabanu	Normalny+ (μ, σ)	6	6	1
koszt monitorowania				
koszt wizyty początkowej	Gamma (μ, σ)	75,49 PLN	75,49 PLN	7,55 PLN
koszt wizyty kolejnej	Gamma (μ, σ)	31,82 PLN	31,82 PLN	3,18 PLN
liczba wizyt w fazie dostosowywania dawki	Gamma (μ, σ)	4	4	0,8
liczba kolejnych wizyt	Gamma (μ, σ)	1	1	0,1
koszt zdarzenia ŻChZZ				
koszt hospitalizacji ZP	Gamma (μ, σ)	4594,43 PLN	4594,43 PLN	918,89 PLN
koszt hospitalizacji ZŻG	Gamma (μ, σ)	2141,41 PLN	2141,41 PLN	214,14 PLN
% pacjentów hospitalizowanych z ZŻG	Beta (μ, σ)	30%	30%	10%
koszt krwawień				
miesięczny koszt niepełnosprawności po ICH	Gamma (μ, σ)	386,14 PLN	386,14 PLN	115,84 PLN

Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna.

Parametr	Rozkład	Wartość podstawowa	p ₁	p ₂
koszt hospitalizacji związany z ICH	Gamma (μ, σ)	6960,81 PLN	6960,81 PLN	1392,16 PLN
koszt hospitalizacji związany z n-ICH MB	Gamma (μ, σ)	4709,32 PLN	4709,32 PLN	470,93 PLN
koszt hospitalizacji związany z CRNBE	Gamma (μ, σ)	389,90 PLN	389,90 PLN	38,99 PLN
koszt PTS				
koszt ponoszony w pierwszym miesiącu	Gamma (μ, σ)	682,06 PLN	682,06 PLN	68,21 PLN
koszt ponoszony w kolejnych miesiącach	Gamma (μ, σ)	37,83 PLN	37,83 PLN	3,78 PLN
koszt CTEPH				
koszt endarektomii płuc	Gamma (μ, σ)	8095,05 PLN	8095,05 PLN	912,29 PLN
% pacjentów, którzy przechodzą endarektomię płuc	Beta (μ, σ)	56,8%	56,8%	5,00%
koszt miesięcznej obserwacji	Gamma (μ, σ)	7907,04 PLN	7907,04 PLN	790,70 PLN
μ - średnia; σ - odchylenie standardowe; rozkład normalny + - rozkład normalny, gdzie parametry przyjmują jedynie wartości dodatnie.				

Spis tabel

Tab. 1. Ceny i koszty stosowania preparatów Lixiana®.....	19
Tab. 2. Struktura i koszty dobowej terapii edoksabanem.....	20
Tab. 3. Ceny i koszty stosowania preparatów Pradaxa® (obliczenia analogicznie jak dla edoksabanu).....	21
Tab. 4. Struktura i koszty dobowej terapii dabigatranem.....	22
Tab. 5. Ceny preparatów Xarelto® (obliczenia analogicznie jak dla edoksabanu).....	23
Tab. 6. Schemat dawkowania preparatów Xarelto®.....	23
Tab. 7. Struktura i oszacowane koszty dobowej terapii rywaroksabanem.....	24
Tab. 8. Struktura stosowania heparyn drobnocząsteczkowych.....	25
Tab. 9. Koszty dobowej terapii HDCz.....	25
Tab. 10. Całkowite koszty stosowania HDCz dla każdego ramienia analizy.....	25
Tab. 11. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie minimalizacji kosztów.....	26
Tab. 12. Struktura stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w Scenariuszu A.....	26
Tab. 13. Opis stanów zdrowia występujących w modelu.....	31
Tab. 14. Prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ w ramieniu warfaryny na podstawie badania Hokusai-VTE.....	33
Tab. 15. Prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ w ramieniu edoksabanu na podstawie badania Hokusai-VTE.....	33
Tab. 16. Prawdopodobieństwa krwawień w ramieniu warfaryny na podstawie badania Hokusai-VTE.....	34
Tab. 17. Prawdopodobieństwa krwawień w ramieniu edoksabanu na podstawie badania Hokusai-VTE.....	34
Tab. 18. Prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego nawrotu ŻChZZ, na podstawie NMA.....	35
Tab. 19. Prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień w przypadku terapii stosowanej po nawrocie ŻChZZ.....	36
Tab. 20. Struktura terapii w II linii leczenia.....	37
Tab. 21. Złożone prawdopodobieństwa zdarzeń w II linii leczenia.....	38
Tab. 22. Prawdopodobieństwo wystąpienia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.....	39
Tab. 23. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego zespołu zakrzepowego.....	40
Tab. 24. Specyficzne prawdopodobieństwa zgonów dla wybranych stanów zdrowia.....	41
Tab. 25. Śmiertelność ogólna na podstawie polskich tablic trwania życia [GUS 2014].....	41
Tab. 26. Koszty dziennej terapii – edoksaban, dabigatran, rywaroksaban.....	42
Tab. 27. Ceny preparatów warfaryny i acenokumarolu na podstawie obwieszczenia MZ z 29 czerwca 2016 r.....	43
Tab. 28. Koszty dobowej terapii warfaryną i acenokumarolem.....	44
Tab. 29. Koszty dobowej terapii HDCz.....	44
Tab. 30. Całkowite koszty HDCz.....	44
Tab. 31. Koszty diagnostyki ŻChZZ.....	45
Tab. 32. Koszty hospitalizacji związane z ŻChZZ.....	45

Tab. 33. Częstość wizyt ambulatoryjnych w leczeniu ŻChZZ.....	46
Tab. 34. Koszt wizyt w ramach świadczeń ambulatoryjnych.....	46
Tab. 35. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu poważnego krwawienia śródczaszkowego.....	47
Tab. 36. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu poważnego krwawienia innego niż śródczaszkowe.....	48
Tab. 37. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem epizodu mniejszego krwawienia.....	50
Tab. 38. Koszt świadczeń zabiegowych z powodu CRNBE.....	51
Tab. 39. Koszt endarektomii płuc.....	52
Tab. 40. Koszt diagnostyki i leków w programie leczenia CTEPH.....	52
Tab. 41. Struktura stosowania i koszty procedur podczas pierwszego miesiąca leczenia ciężkiego zespołu pozakrzepowego.....	53
Tab. 42. Struktura stosowania i koszty procedur podczas kolejnych miesięcy (od drugiego miesiąca) leczenia ciężkiego zespołu pozakrzepowego.....	53
Tab. 43. Ogólnopopulacyjne wartości użyteczności na podstawie badania Golicki 2015.....	54
Tab. 44. Użyteczności stanów związanych z ŻChZZ na podstawie badania Cohen 2014 – wykorzystane analizie podstawowej modelu.....	55
Tab. 45. Dekreenty użyteczności związane z przyjmowaniem terapii – przyjęte w analizie podstawowej.....	56
Tab. 46. Dekreenty użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi oraz powikłaniami – wykorzystane analizie podstawowej modelu.....	58
Tab. 47. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne dla I linii terapii.....	58
Tab. 48. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne dla II linii terapii.....	59
Tab. 49. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne niezależne od terapii.....	59
Tab. 50. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – koszty.....	59
Tab. 51. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – użyteczności.....	60
Tab. 52. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – stopy dyskontowania.....	61
Tab. 53. Scenariusze rozważane w ramach analizy wrażliwości.....	61
Tab. 54. Wyniki – efekty zdrowotne.....	64
Tab. 55. Koszty terapii u pojedynczego pacjenta – perspektywa NFZ, analiza podstawowa (wszystkie kwoty w PLN).....	65
Tab. 56. Koszty terapii u pojedynczego pacjenta – perspektywa wspólna, analiza podstawowa (wszystkie kwoty w PLN).....	65
Tab. 57. Koszty terapii u pojedynczego pacjenta – perspektywa NFZ, Scenariusz A (wszystkie kwoty w PLN).....	66
Tab. 58. Koszty terapii u pojedynczego pacjenta – perspektywa wspólna, Scenariusz A (wszystkie kwoty w PLN).....	66
Tab. 59. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – analiza podstawowa.....	67
Tab. 60. Wyniki inkrementalne – analiza podstawowa.....	67
Tab. 61. Ceny progowe – analiza podstawowa.....	67

Tab. 62. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz A.....	68
Tab. 63. Wyniki inkrementalne – Scenariusz A.....	68
Tab. 64. Ceny progowe – Scenariusz A.....	68
Tab. 65. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz B.....	69
Tab. 66. Wyniki inkrementalne – Scenariusz B.....	69
Tab. 67. Ceny progowe – Scenariusz B.....	69
Tab. 68. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz C.....	70
Tab. 69. Wyniki inkrementalne – Scenariusz C.....	70
Tab. 70. Ceny progowe – Scenariusz C.....	70
Tab. 71. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz D.....	71
Tab. 72. Wyniki inkrementalne – Scenariusz D.....	71
Tab. 73. Ceny progowe – Scenariusz D.....	71
Tab. 74. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz E.....	72
Tab. 75. Wyniki inkrementalne – Scenariusz E.....	72
Tab. 76. Ceny progowe – Scenariusz E.....	72
Tab. 77. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F1.....	73
Tab. 78. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F1.....	73
Tab. 79. Ceny progowe – Scenariusz F1.....	73
Tab. 80. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz F2.....	74
Tab. 81. Wyniki inkrementalne – Scenariusz F2.....	74
Tab. 82. Ceny progowe – Scenariusz F2.....	74
Tab. 83. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz G.....	75
Tab. 84. Wyniki inkrementalne – Scenariusz G.....	75
Tab. 85. Ceny progowe – Scenariusz G.....	75
Tab. 86. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz H.....	76
Tab. 87. Wyniki inkrementalne – Scenariusz H.....	76
Tab. 88. Ceny progowe – Scenariusz H.....	76
Tab. 89. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz I.....	77
Tab. 90. Wyniki inkrementalne – Scenariusz I.....	77
Tab. 91. Ceny progowe – Scenariusz I.....	77
Tab. 92. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz J.....	78
Tab. 93. Wyniki inkrementalne – Scenariusz J.....	78
Tab. 94. Ceny progowe – Scenariusz J.....	78
Tab. 95. Wyniki – efekty zdrowotne oraz koszty – Scenariusz K.....	79
Tab. 96. Wyniki inkrementalne – Scenariusz K.....	79
Tab. 97. Ceny progowe – Scenariusz K.....	79
Tab. 98. Wyniki z pracy Preblick 2015.....	88
Tab. 99. Wyniki z analizy NICE 2015.....	89
Tab. 100. Wyniki z analizy ERG 2015.....	89
Tab. 101. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 2016.04.28.....	91
Tab. 102. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 2016.04.28.....	91

Tab. 103. Wykaz prac włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych.....	92
Tab. 104. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.....	92
Tab. 105. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 2016.04.28.....	95
Tab. 106. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 2016.05.05.....	95
Tab. 107. Przegląd wartości użyteczności uzyskanych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	97
Tab. 108. Przegląd wartości użyteczności wg wyróżnionych w modelu stanów zdrowia, odnalezionych w opracowaniach pierwotnych.....	104
Tab. 109. Przegląd wartości użyteczności wykorzystanych w opracowaniach wtórnych włączonych do przeglądu.....	107
Tab. 110. Opracowania, w których analizowano zawężoną populację.....	111
Tab. 111. Przegląd wartości użyteczności wg wyróżnionych w modelu stanów zdrowia, odnalezionych w opracowaniach pierwotnych.....	112
Tab. 112. Wykaz opracowań wtórnych włączonych do przeglądu użyteczności stanów zdrowia.....	115
Tab. 113. Wykaz badań pierwotnych włączonych do przeglądu użyteczności stanów zdrowia.....	116
Tab. 114. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności stanów zdrowia.....	117
Tab. 115. Preparaty HDCz, na podstawie których szacowano średnie ceny w grupie.....	122
Tab. 116. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie leczenia chorób naczyń. Kod: 02.1120.001.02.....	124
Tab. 117. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie tomografii komputerowej. Kod: 02.7220.072.02.....	125
Tab. 118. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie ortopedii. Kod: 02.1580.001.02.....	126
Tab. 119. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie chirurgii ogólnej. Kod: 02.1500.001.02.....	128
Tab. 120. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie okulistyki. Kod: 02.1600.001.02.....	129
Tab. 121. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie otolaryngologii. Kod: 02.1610.001.02.....	130
Tab. 122. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie ginekologii. Kod: 02.1450.001.02.....	132
Tab. 123. Wycena punktowa świadczenia ambulatoryjnego. Świadczenia w zakresie programu lekowego: „Leki w programie lekowym - leczenie przewlekłego zakrzepowozatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Kod: 03.0001.374.02.....	133
Tab. 124. Wartości wykorzystane w PSA – parametry kliniczne (w postaci ilorazu szans).....	135
Tab. 125. Wartości wykorzystane w PSA – parametry kliniczne (w postaci prawdopodobieństw).....	135
Tab. 126. Wartości wykorzystane w PSA – użyteczności.....	136
Tab. 127. Wartości wykorzystane w PSA – koszty.....	136

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej (objaśnienia poszczególnych stanów w Tab. 13).....	29
Ryc. 2. Wykres rozrzutu dla porównania edoksabanu z grupą VKA z perspektywy NFZ.....	80
Ryc. 3. Krzywa akceptowalności dla edoksabanu w porównaniu z grupą VKA z perspektywy NFZ.....	81
Ryc. 4. Wykres rozrzutu dla porównania edoksabanu z grupą VKA z perspektywy wspólnej.	82
Ryc. 5. Krzywa akceptowalności dla edoksabanu w porównaniu z grupą VKA z perspektywy wspólnej.....	82
Ryc. 6. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.....	90
Ryc. 7. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności stanów zdrowia.....	94

Piśmiennictwo

- AE Pradaxa® 2014 Dabigatran (Pradaxa®) w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Analiza ekonomiczna. Warszawa, sierpień 2014.
- AE Xarelto® 2013 Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej. Analiza ekonomiczna. Warszawa, kwiecień 2013.
- AOTMiT 2009 Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Warszawa, kwiecień 2009.
- AK Lixiana® 2016 Rdzanek E, Jakubiak-Lasocka J, Lipka I, Niewada M. Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza kliniczna. 2016.
- APD Lixiana® 2016 Rdzanek E, Jakubczyk M, Niewada M. Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. 2016.
- AWA Pradaxa® 2014 Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Pradaxa (dabigatran) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza weryfikacyjna [AOTM-OT-4350-37/2014], listopad 2014.
- BIA Lixiana® 2016 Lipka I, Jakubczyk M, Niewada M. Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza wpływu na budżet. 2016.
- ChPL Acenocumarol WZF® Charakterystyka Produktu Leczniczego Acenocumarol WZF®. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=224>, ostatni dostęp: 2016.03.18.
- ChPL Lixiana® European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Lixiana®, <http://www.ema.eu>

	<p>ropa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf, ostatni dostęp: 2016.05.17.</p>
ChPL Pradaxa®	<p>European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Pradaxa®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, ostatni dostęp: 2016.05.17.</p>
ChPL Warfin®	<p>Charakterystyka Produktu Leczniczego Warfin®. http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16432, ostatni dostęp 2016.03.18.</p>
ChPL Xarelto®	<p>European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Xarelto®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf, ostatni dostęp: 2016.05.17.</p>
Cohen 2014	<p>Cohen AT, Bauersachs R, Gitt AK, Mismetti P, Monreal M, Willich SN, Wolf WP, Agnelli G. Health State In Patients With Venous Thromboembolism On Conventional And Non-Vka Oral Anticoagulants As Assessed With The EQ-5D-5L Questionnaire: Prefer In Vte Registry. <i>Value in Health</i>. 2014;17:A323-A686.</p>
dane NFZ	<p>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 grudnia 2015 r. http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html, ostatni dostęp: 2015.05.17.</p>
EINSTEIN-PE	<p>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. <i>N Engl J Med</i>. 2012;366(14):1287-97.</p>

EINSTEIN-VTE	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. <i>N Engl J Med.</i> 2010;363(26):2499-510.
EUROASPIRE III	De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, et al. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. <i>Eur Heart J.</i> 2012; 33 (22): 2865–2872.
Flaherty 2006	Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, Sauerbeck L, Schneider A, Broderick JP, Woo D. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. <i>Neurology.</i> 2006;66(8):1182-6.
Furlan 2012	Furlan A, Aghayev A, Chang CC, Patil A, Jeon KN, Park B, Fetzer DT, Saul M, Roberts MS, Bae KT. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. <i>Radiology.</i> 2012;265(1):283-93.
Ghofrani 2013	Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>N Engl J Med.</i> 2013;369(4):319-29.
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2015;125(1-2):18-26.
Guérin 2014	Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guégan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. <i>Thromb Haemost.</i> 2014;112(3):598-605.
GUS 2014	Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2014, rok 2014. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html , ostatni dostęp: 2016.05.17.

GUS 2016	Główny Urząd Statystyczny, GUS. Roczne wskaźniki makroekonomiczne. http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/ , ostatni dostęp: 2016.07.14.
Hogg 2014	Hogg K, Shaw J, Coyle D, Fallah P, Carrier M, Wells P. Validity of standard gamble estimated quality of life in acute venous thrombosis. <i>Thromb Res</i> 2014;134(4):819-25.
Hokusai-VTE	Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. <i>N Engl J Med</i> . 2013;369(15):1406-15.
JGP 2015	NFZ. Statystyka JGP, https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx , ostatni dostęp: 2016.07.11.
Jurgin 2016	Jurgin AV, Hösel V, Ustyugova A, De Francesco M, Lamotte M, Sunderland T. Indirect comparison and cost-utility of dabigatran etexilate and rivaroxaban in the treatment and extended anticoagulation of venous thromboembolism in a UK setting. <i>J Med Econ</i> . 2016;19(1):1-10.
Lenert 1997	Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. <i>J Am Med Inform Assoc</i> . 1997;4:49-56.
Locadia 2004	Locadia M, Stalmeier PFM, Oort FJ, Prins MH, Sprangers MAG, Bossuyt PMM. A comparison of 3 valuation methods for temporary health states in patients treated with oral anticoagulants. <i>Med Decis Making</i> . 2004;24(6):625-33.
Marchetti 2001	Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. <i>Am J Med</i> . 2001;111(2):130-9.
Mayer 2006	Mayer E, Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>Proc Am Thorac Soc</i> . 2006;3(7):589-93.

Meads 2008	Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, Pepke-Zaba J. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index. <i>Eur Respir J.</i> 2008;32(6):1513-9.
NICE 2015	Daiichi Sankyo. Edoxaban For the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. February 2015.
NICE ERG 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Evidence Review Group. Edoxaban tosylate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. STA Report 2015.
Nizankowski 2015	Nizankowski R, Pruszczyk P, Torbicki A, et al. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa [w:] Gajewski P (red.). <i>Interna Szczeklika 2015.</i> Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
Obwieszczenie MZ	Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68). http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/ , ostatni dostęp: 2016.07.01.
Prandoni 1997	Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, Bernardi E, Girolami B, Simioni P, Girolami A. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. <i>Haematologica.</i> 1997;82(4):423-8.
Program lekowy B.74	Ministerstwo Zdrowia. Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26). Załącznik B.74.
PWPIŁ ŻChZZ 2012	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012. http://www.angio.org.pl/conf-data/pta1/files/ws_wytyczne_zchzz_2012%281%29.pdf , ostatni dostęp: 2016.03.18

Rosand 2004	Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. Arch Intern Med. 2004;164(8):880-4.
Rozporządzenie MZ	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 [Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388].
Rozporządzenie RM	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r. [Dz.U. 2015 poz. 1385], http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20150001385 ; ostatni dostęp: 16.05.2016 r.
Saouti 2009	Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH, Snijder RJ. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2009;35(6):947-52; discussion 952.
Ustawa z dnia 12 maja 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. NIHR HTA Programme 14/60, 2015.
Watts 2006	Watts AC, Howie CR, Simpson AH. Assessment of a selfadministration protocol for extended subcutaneous thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty. J Bone Joint Surg [Br] 2006;88B:107-10.
WHOC acenokumarol	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index, acenocoumarol. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AA07 , ostatni dostęp: 2016.06.27.
WHOC dabigatran	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index, dabigatran.

	<p>http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AE07, ostatni dostęp: 2016.06.27.</p>
WHOCC edoksaban	<p>WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, New ATC, edoxaban: http://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/, ostatni dostęp: 2016.05.17.</p>
WHOCC riocyguat	<p>WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index, riociguat. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C02KX05, ostatni dostęp: 2016.06.28.</p>
WHOCC rywaroksaban	<p>WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index, rivaroxaban: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AF01, ostatni dostęp: 2016.05.17.</p>
WHOCC warfaryna	<p>WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD Index, warfarin. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AA03, ostatni dostęp: 2016.06.27.</p>
Windyga 2011	<p>Windyga J, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K. Zasady rozpoznawania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. <i>Hematologia</i>, 2011;1(2):93-101.</p>
Zarządzenie NFZ	<p>Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ (zał. 5b oraz zał.1b). http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1092015bp,6460.html, ostatni dostęp: 2016.06.22.</p>