

**Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu
zakrzepicy żył głębokich i zatorowości
płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej
zakrzepicy żył głębokich i zatorowości
płucnej**

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2016

Autorzy raportu:

[REDAKTOWANE] - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDAKTOWANE] zbieranie danych kosztowych, analiza danych, przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, formułowanie wniosków
- [REDAKTOWANE] analiza problemu decyzyjnego, koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

Adres do korespondencji:

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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
Tel. +48 22 335 61 40

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI.....	4
SKRÓTY I AKRONIMY	8
STRESZCZENIE	10
1 CEL ANALIZY	13
2 METODY	14
2.1 Strategia i technika analityczna.....	14
2.2 Perspektywa analizy	14
2.3 Horyzont czasowy.....	14
2.4 Populacja	14
2.5 Czas leczenia	15
2.6 Model	15
2.7 Parametry kliniczne.....	22
2.7.1 Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ.....	22
2.7.2 Podział pacjentów w stanie nawrotu na: nawrót z powodu ŻŻG, z powodu ZP, nawrót zakończony zgonem.....	23
2.7.3 Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe)	23
2.7.4 Udział krwawień zakończonych zgonem i krwawień śródczaszkowych...	24
2.7.5 Klinicznie istotne mniejsze krwawienia (CRNMB)	24
2.7.6 Przerwanie leczenia z innych przyczyn	25
2.7.7 Ryzyko CTEPH.....	26
2.7.8 Ryzyko PTS.....	26
2.7.9 Śmiertelność chorych na ŻChZZ z wyłączeniem zdarzeń modelowanych	27
2.7.10 Pozostałe założenia.....	27
2.8 Koszty	28
2.8.1 Koszty leków.....	28
2.8.1.1 Apiksaban (Eliquis®).....	28
2.8.1.2 Dabigatran.....	31
2.8.1.3 Rywaroksaban	32

2.8.1.4	Antagoniści witaminy K (VKA).....	32
2.8.1.5	Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz).....	38
2.8.2	Koszty hospitalizacji	38
2.8.3	Koszty leczenia ambulatoryjnego.....	38
2.8.3.1	Wizyty w ramach POZ.....	39
2.8.3.2	Wizyty specjalistyczne.....	39
2.8.4	Koszty monitorowania VKA.....	40
2.8.5	Koszty krwawień.....	41
2.8.5.1	Krwawienia śródczaszkowe.....	42
2.8.5.2	Poważne krwawienia pozaczaszkowe	44
2.8.5.3	Klinicznie istotne mniejsze krwawienia.....	45
2.8.6	Koszty CTEPH.....	49
2.8.6.1	Koszt zdarzenia	49
2.8.6.2	Koszty leczenia w pierwszym i kolejnych cyklach leczenia.....	49
2.8.7	Koszty PTS.....	59
2.8.7.1	Koszty łagodnego/umiarkowanego PTS w kolejnych latach leczenia..	59
2.8.7.2	Koszty ciężkiego PTS w kolejnych latach leczenia	60
2.9	Użyteczności stanu zdrowia	63
2.9.1	Normy populacyjne.....	63
2.9.2	Krwawienie śródczaszkowe	64
2.9.3	CTEPH.....	64
2.9.4	Zatorowość płucna (ZP)	65
2.9.5	Zakrzepica żył głębokich.....	67
2.9.6	Krwawienie pozaczaszkowe.....	70
2.9.7	Klinicznie istotne mniejsze krwawienia	71
2.9.8	Zespół pozakrzepowy (PTS).....	72
2.9.9	Terapia NOAC (apiksaban, rywaroksaban, dabigatran).....	74
2.9.10	Terapia VKA.....	75
2.10	Zestawienie parametrów modelu	76
2.11	Analiza progowa	80
2.12	Analiza wrażliwości	81

2.12.1	Wariant 1.....	81
2.12.2	Wariant 2.....	81
2.12.3	Wariant 3.....	81
2.12.4	Wariant 4.....	82
2.12.5	Wariant 5.....	82
2.12.6	Wariant 6 dodatkowy.....	82
2.12.7	Wariant 7 dodatkowy.....	84
2.12.8	Wariant 8 dodatkowy.....	85
2.13	Analiza probabilistyczna.....	85
2.14	Dyskontowanie	85
2.15	Walidacja.....	85
3	WYNIKI	87
3.1	Scenariusz podstawowy.....	87
3.1.1	Porównanie z terapią standardową LMWH/VKA.....	87
3.1.2	Porównanie z rywaroksabanem	89
3.1.3	Porównanie z dabigatranem	90
3.2	Wyniki analizy wrażliwości.....	92
3.2.1	Porównanie z terapią standardową LMWH/VKA.....	92
3.2.2	Porównanie z rywaroksabanem	97
3.2.3	Porównanie z dabigatranem	101
3.3	Ceny progowe.....	106
3.4	Wyniki analizy probabilistycznej.....	106
3.4.1	Perspektywa NFZ.....	107
3.4.2	Perspektywa wspólna	109
4	OGRANICZENIA	111
5	DYSKUSJA.....	113
6	WNIOSKI.....	119
7	ANEKS.....	120
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	120
7.2	Wycena punktów rozliczeniowych na podstawie danych NFZ.....	125
7.3	Arkusz ankiety przygotowanej dla ekspertów klinicznych.....	128

7.4	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami.....	133
SPIS TABEL		136
SPIS RYCIN		143
PIŚMIENNICTWO		144

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRNMB	Klinicznie istotne mniejsze krwawienia (ang. <i>clinically relevant non-major bleeding</i>)
CTEPH	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem EQ-5D
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDCz	Heparyny drobnocząsteczkowe (por. LMWH)
IC	Krwawienia śródczaszkowe (ang. <i>intraocular bleed</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
INR	Znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny (ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LMWH	Heparyny drobnocząsteczkowe (ang. <i>low molecular weight heparin</i>) (por. HDCz)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NOAC	Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. <i>novel oral anticoagulants</i>)
non-IC	Krwawienia pozaczaszkowe (ang. <i>non intracranial bleed</i>)
PL	Program lekowy
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PTS	Zespół pozakrzepowy (ang. <i>Post-Thrombotic Syndrome</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
USG	Badanie ultrasonograficzne
VKA	Antagonista witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZP	zatorowość płucna
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji apiksabanu (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej i profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Wykorzystano zaadaptowany model Markova dostarczony przez zleceniodawcę. Apiksaban porównano z lekami refundowanymi w Polsce: rywaroksabanem, dabigatranem oraz terapią standardową z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych i/lub antagonistów witaminy K (LMWH/VKA).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Dane kliniczne do analizy dla porównania apiksabanu z terapią standardową zaczerpnięto z badań klinicznych apiksabanu tj. AMPLIFY oraz AMPLIFY-EXT, odpowiednio dla fazy leczenia oraz fazy profilaktyki wtórnej. Dla porównania z innymi lekami NOAC, tj. rywaroksabanem oraz dabigatranem wykorzystano dane z przeprowadzonej przez firmę Pfizer metaanalizy sieciowej. Ryzyko CTEPH oszacowano w oparciu o wyniki z badania *Miniati 2006*, natomiast ryzyko PTS w oparciu o wyniki z badania *Prandoni 1997*.

Parametry kosztowe określono w oparciu o informacje zamieszczone na stronach NFZ oraz Ministerstwa Zdrowia (MZ). Brano pod uwagę koszty leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty powikłań ZZG i ZP. Zużycie zasobów oszacowano na podstawie wyników ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. Użyteczności stanów zdrowia uzyskano na podstawie wyników opublikowanego przeglądu systematycznego. Przedstawiono dwa warianty oszacowań z uwzględnieniem zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Koszty dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Model poddano walidacji. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących stosowania apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej i w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Wyniki

Porównanie z terapią standardową (LMWH/VKA)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie z rywaroksabanem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Porównanie z dabigatranem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (wartości ICUR

znajdują się istotnie poniżej progu opłacalności wynoszącego w Polsce 130 002 zł/QALY).

Wyniki oszacowań w analizie wrażliwości wskazują na wiarygodność przyjętych założeń, gdyż zmiana parametrów modelu nie zmienia w znaczący sposób wyników analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Słowa kluczowe

apiksaban, Eliquis®, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, ZZG, ZP, analiza ekonomiczna

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji apiksabanu (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP). Efektywność kosztową apiksabanu porównano z efektywnością kosztową leków refundowanych w Polsce: rywaroksabanu, dabigatranu oraz terapii z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) i/lub antagonistów witaminy K (VKA).

Charakterystykę problemu decyzyjnego zdefiniowano w postaci schematu PICO¹ w poniższej tabeli.

Tab. 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja (P)	Dorośli z objawową zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną
Interwencja (I)	Apiksaban (Eliquis®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• Rywaroksaban• Dabigatran• Leczenie standardowe (heparyna drobnocząsteczkowa i/lub antagonistą witaminy K)
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY)• Koszt leczenia• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

¹ PICO - populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 METODY

2.1 Strategia i technika analityczna

Wykonano analizę kosztów-użyteczności (CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami¹ analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) oraz koszty niemedyczne (m.in. transportu) nie zostały uwzględniane w analizie.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego (43 lata przy średnim wieku pacjentów wchodzących do modelu 57 lat), co wynika z przewlekłego stosowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej oraz celu profilaktyki, tj. zmniejszenia śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych. Założenie to oparto także o wskazanie dożywotniego horyzontu czasowego w analizie agencji NICE.²

Półtoraroczny horyzont czasowy badań AMPLIFY i AMPLIFY-EXT (odpowiednio leczenie oraz profilaktyka wtórna; mediana czasu trwania obserwacji w badaniach oceniających efektywność eksperymentalną) stanowi punkt wyjścia do modelowania rzeczywistej praktyki klinicznej i ekstrapolacji wyników poza analizowany horyzont czasowy.^{3,25}

2.4 Populacja

Populację docelową w modelu stanowią pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, tj. z zakrzepicą żył głębokich (ZZG) i/lub zatorowością płucną (ZP), którzy wymagają leczenia przeciwkrzepliwego. Na podstawie danych ze strony *clinicaltrials.gov* dla badania klinicznego apiksabanu (AMPLIFY) określono odsetek chorych z ZZG oraz ZP (por. Tab. 2).⁴ Ponadto w modelu scharakteryzowano populację w oparciu o odsetek mężczyzn, średni wiek oraz średnią masę pacjentów uzyskane z badania AMPLIFY (dane z *clinicaltrials.gov* oraz z Agnelli 2013³⁹, por. Tab. 3). Średnia masa pacjentów jest niezbędnym parametrem do oszacowania dawkowania heparyn drobnocząsteczkowych.

Tab. 2 Rozkład w populacji pacjentów z ŻŻG oraz ZP.⁴

Subpopulacja	Liczebność subpopulacji w badaniu	Odsetek zastosowany w modelu
Zakrzepica żył głębokich (ŻŻG)	3532	65,8%
Zatorowość płucna (ZP)	1836	34,2%

Tab. 3 Charakterystyka populacji z badania AMPLIFY.^{4,39}

Kategoria	Wartość średnia (zakres)
Płeć	
Mężczyźni [%]	58,7%
Kobiety [%]	41,3%
Średni wiek [lata]	56,9 (46,0-70,0)
Średnia masa [kg]	84,6

2.5 Czas leczenia

W ramach analizy ekonomicznej ocenie podlegały dwie subpopulacje pacjentów, tj. pacjenci w fazie leczenia oraz w fazie profilaktyki wtórnej. Zgodnie z czasem obserwacji badania klinicznego apiksabanu (AMPLIFY³⁹) założono czas trwania fazy leczenia równy 6 miesięcy. Ponadto zgodnie z ChPL apiksabanu profilaktykę wtórną należy rozpocząć po okresie co najmniej 6 miesięcy leczenia.

Po 6 miesiącach leczenia rozpoczyna się faza profilaktyki wtórnej. Przyjęto, że tak jak czas obserwacji w badaniu AMPLIFY-EXT³, będzie ona trwała 12 miesięcy. Łącznie zatem analizowano 18 miesięcy trwania terapii.

Na potrzeby analizy założono ciągłość leczenia i prewencji wtórnej, tj. nie analizowano osobno kosztów prewencji wtórnej – prewencja wtórna jest kontynuacją leczenia właściwego i będzie prowadzona przy użyciu tych samych leków.

2.6 Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu kohortowego Markova, dostarczonego przez Wnioskodawcę. 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.

W modelu zastosowano 3-miesięczną długość cyklu. Cykl o tej długości jest na tyle długi, aby uchwycić wszystkie implikacje wystąpienia zdarzenia związanego z ŻChZZ oraz wystarczająco krótki, aby w jednym cyklu wystąpiło jedno zdarzenie/powikłanie.

W modelu wyróżniono 13 możliwych stanów zdrowia:

- Wystąpienie ZP (*index PE*)
- Wystąpienie ŻŻG (*index DVT*)
- Nawrót ZP (*recurrent PE*)

- Nawrót ZZG (*recurrent DVT*)
- CTEPH
- Krwawienie śródczaszkowe (IC)
- Poważne krwawienia pozaczaszkowe (non-IC)
- Klinicznie istotne mniejsze krwawienia (CRNMB)
- Druga linia leczenia ZP (*2nd line PE*)
- Druga linia leczenia ZZG (*2nd line DVT*)
- Zakończenie leczenia ZP (*PE TxDiscontinue*)
- Zakończenie leczenia ZZG (*DVT TxDiscontinue*)
- Zgon (*Death*)

Ponadto, oprócz powyższych stanów zdrowia, w tle modelowany jest także stan związany z wystąpieniem zespołu pozakrzepowego (ang. *post thrombotic syndrome*, PTS). Nie jest on jednak traktowany jako osobny stan w modelu; pomimo to pacjentom naliczane są koszty z nim związane oraz uwzględniane są dekrementy użyteczności. Ryzyko występowania PTS jest wysokie, ale większość ciężaru z nim związanego ujęte jest w ryzyku występowania nawracających ZP. W tej sytuacji, aby uniknąć podwójnego naliczania kosztów, uwzględnia się jedynie koszty szacowane dla kolejnych lat leczenia.

Strukturę modelu zaprezentowano na Ryc. 1. z wyszczególnieniem ścieżek, które określają przejścia między poszczególnymi stanami zdrowia. Jedno zdarzenie może nastąpić w każdym cyklu. Model zakłada, że wystąpienie jednego zdarzenia nie ma wpływu na prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego.

Stan wyjściowy (*index PE/DVT*)

Pacjenci, wchodząc do modelu, zostają podzieleni zgodnie z występowaniem u nich zdarzenia ZZG (*Index DVT*) lub ZP (*Index PE*). Rozkład pacjentów został zaczerpnięty z badania AMPLIFY (por. Rozdz. 2.4). Pacjenci, którzy doświadczają ZZG lub ZP są oddzielnie śledzeni w modelu i oddzielnie są im przypisywane koszty, ryzyka zgonu czy użyteczności. W analizie podstawowej ryzyka nawrotu choroby oraz ryzyka występowania krwawień są takie same w obu subpopulacjach. W poniższej tabeli zestawiono porównanie ścieżek w modelu dla obu subpopulacji.

Tab. 4 Porównanie ścieżek terapii pacjentów w modelu.

Kategoria	ZZG	ZP
Nawrót ZZG	zgodnie z ryzykiem nawrotu ZZG lub ZP	
Krwawienia	zgodnie z ryzykiem krwawień	
CTEPH	brak uwzględniania ryzyka CTEPH	zgodnie z ryzykiem CTEPH
PTS	zgodnie z ryzykiem PTS	brak uwzględniania ryzyka PTS (z wyjątkiem pierwotnie chorych)

Kategoria	ZŻG	ZP
		na ZP i z nawrotem ZŻG)
Śmiertelność	Długoterminowy wpływ ZŻG na śmiertelność zaimplementowany w postaci HR, z wyłączeniem śmiertelności z powodu innych zdarzeń w modelu	Długoterminowy wpływ ZP na śmiertelność zaimplementowany w postaci HR, z wyłączeniem śmiertelności z powodu innych zdarzeń w modelu
Jakość życia	Wartości użyteczności dla ZŻG	Wartości użyteczności dla ZP
Zużycie zasobów (koszty)	Leczenie i monitorowanie związane z ZŻG	Leczenie i monitorowanie związane z ZŻG

Nawrót ŻChZZ

Ryzyka nawrotu ŻChZZ są specyficzne dla każdego leczenia przeciwkrzepliowego i stopniowo maleją w czasie. W analizie podstawowej założono, że historia występowania wcześniejszych nawrotów nie będzie miała wpływu na ryzyko kolejnych. Jest to uzasadnione z uwagi na fakt, że ryzyka wprowadzone do modelu zaczerpnięte są z badań klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci z różną historią występowania wcześniejszych nawrotów.

Stan związany z nawrotem ŻChZZ jest podzielony na:

- nawrót zakończony zgonem (*VTEdie*)
- nawrót ZŻG niezakończony zgonem (*RecDVT*)
- nawrót ZP niezakończony zgonem (*RecPE*)

Ryzyka związane z poszczególnymi stanami obliczane są na podstawie zbiorczego ryzyka nawrotu ŻChZZ oraz ryzyka zgonu z powodu ŻChZZ, wykorzystując rozkład poszczególnych zdarzeń. W analizie podstawowej założono, że rozkład poszczególnych zdarzeń będzie pochodził z wyników badań AMPLIFY oraz AMPLIFY-EXT. Założony rozkład ma być ponadto niezależny od zastosowanego leczenia.

Po wystąpieniu nawrotu ZŻG lub ZP niezakończonego zgonem bieżący czas trwania leczenia jest przedłużony o 6 miesięcy (poza zamierzony czas trwania leczenia). Nawrót ZŻG lub ZP jest traktowany w modelu jako stan tunelowy. Pacjenci, którzy przeżywają nawrót wracają po zakończonym cyklu do stanu wyjściowego (*index PE* lub *DVT*) i pozostają w nim zgodnie z pozostałym, wyjściowym czasem leczenia.

Krwawienia

Ryzyko związane z krwawieniem jest zależne od zastosowanego leczenia przeciwzakrzepowego i zmienne w czasie. Krwawienia dzielą się w modelu na zakończone i niezakończone zgonem, a proporcje udziału poszczególnych są założone jako stałe, niezależnie od zastosowanego leczenia. Niezależnie od wyniku pacjentowi będzie przypisany koszt związany z krwawieniem.

Jeśli nastąpiło krwawienie niezakończony zgonem, pacjent może znajdować się w stanie przypisanym do krwawienia śródczaszkowego (IC) lub krwawienia pozaczaszkowego (non-IC). W przypadku krwawienia śródczaszkowego pacjent znajdzie się w tzw. stanie semi-absorbującym, zakończonym ostatecznie zgonem. W tym stanie pacjentowi przypisane są: zmniejszona wartość użyteczności, wyższe ryzyko zgonu oraz koszty związane z leczeniem krwawienia śródczaszkowego. Pacjenci pozostający w tym stanie będą ponosić koszty związane z długoterminowym leczeniem krwawień IC. W wyniku zdarzenia krwawienia IC przerwane zostaje dotychczasowe leczenie przeciwkrzepliwe. W przypadku zaistnienia krwawienia pozaczaszkowego przypisane zostaje pacjentowi zmniejszenie użyteczności, ale nie zmienia się ryzyko zgonu. Ponoszone w tym stanie koszty związane są z leczeniem krwawienia. Pacjenci, którzy przeżyją zdarzenie związane z krwawieniem pozaczaszkowym kontynuują leczenie dotychczasową terapią lub zaprzestają obecnego leczenia, przechodząc do kolejnej linii terapii. Proporcje tego rozkładu uzyskane są na podstawie wyników badania AMPLIFY.

Ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień jest zależne od poszczególnego leczenia oraz zmienne w czasie. Wszyscy pacjenci z CRNMB doświadczają zmniejszenia użyteczności oraz ponoszą koszty związane ze zdarzeniem. Pacjenci w tym stanie pozostają na tym samym leczeniu na pozostałą część założonego czasu trwania terapii.

CTEPH

Ryzyko wystąpienia CTEPH uzyskano z prospektywnego badania klinicznego, zakładając przy tym niezależność ryzyka od zastosowanego leczenia. Ryzyko to przypisano wyłącznie do subpopulacji chorych z zatorowością płucną. Po wystąpieniu zdarzenia CTEPH pacjenci przechodzą do stanu semi-absorbującego *post-CTEPH* i są im przypisywane koszty związane z przewlekłą terapią, zmniejszenie użyteczności oraz zwiększona śmiertelność.

PTS

Pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach ZZG narażeni są na ryzyko wystąpienia zespołu pozakrzepowego (PTS), które jest niezależne od zastosowanego leczenia. Model zakłada, że stały odsetek chorych z ZZG doświadczy PTS z uwzględnieniem kosztów leczenia oraz zmniejszenia użyteczności. Nieodłącznym założeniem jest fakt, że skumulowana część pacjentów, której przypisane jest wystąpienie PTS, doświadczają z takim samym prawdopodobieństwem jak pozostali pacjenci zdarzeń związanych z nawrotem choroby czy krwawieniami. Wynika to stąd, że PTS nie jest osobnym stanem w modelu Markova, a jedynie koszty i spadek użyteczności dla tej grupy pacjentów naliczane są w tle.

Stany semi-absorbujące: post-CTEPH, post IC Bleed

Oba te stany, wynikające z wystąpienia ryzyka zdarzeń odpowiednio CTEPH lub krwawienia śródczaszkowego, wiążą się ze znaczną śmiertelnością, spadkiem użyteczności i kosztami leczenia. Z tego powodu autorzy modelu założyli, że należy uznać je za stany semi-absorbujące, które będą prowadzić wyłącznie do zgonu. Zwiększona śmiertelność w tych stanach jest zaimplementowana w postaci stałych (niezależnych od czasu) wartości HR.

Inne powody zakończenia leczenia

W tym stanie znajdują się pacjenci, którzy przerwą dotychczasowe leczenie z innych powodów niż nawrót ŻChZZ czy wystąpienie krwawienia. Konsekwencją tego jest przejście do kolejnej linii leczenia lub jego całkowite zakończenie. Wiąże się to również z przypisaniem ryzyka odpowiedniego dla kolejnej fazy terapii. Przerwanie leczenia z powodów: wycofania zgody, utraty obserwacji pacjenta, ze względów administracyjnych czy z powodu zaistnienia kryteriów wykluczenia nie było brane pod uwagę w określaniu ryzyka, z uwagi na niezależność tych parametrów od zastosowanego leczenia oraz brak istotnego ich wpływu w rzeczywistej praktyce klinicznej. W badaniach klinicznych nie odnotowano ponadto szczegółowych informacji o poszczególnych zdarzeniach niepożądanych, dlatego też zdecydowano się w tym przypadku uwzględnić ogólny odsetek chorych przerywających leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Zgony z innych powodów

Zgony z innych powodów oznaczają zgony, które nie dotyczą nawrotu ŻChZZ, wystąpienia krwawienia, czy CTEPH. Modelowane są w postaci uwzględnienia zależnych od płci i wieku tablic trwania życia. W modelu wykorzystano dane GUS za rok 2015. Ryzyko zgonu jest niezależne od zastosowanego leczenia.

Druga linia leczenia

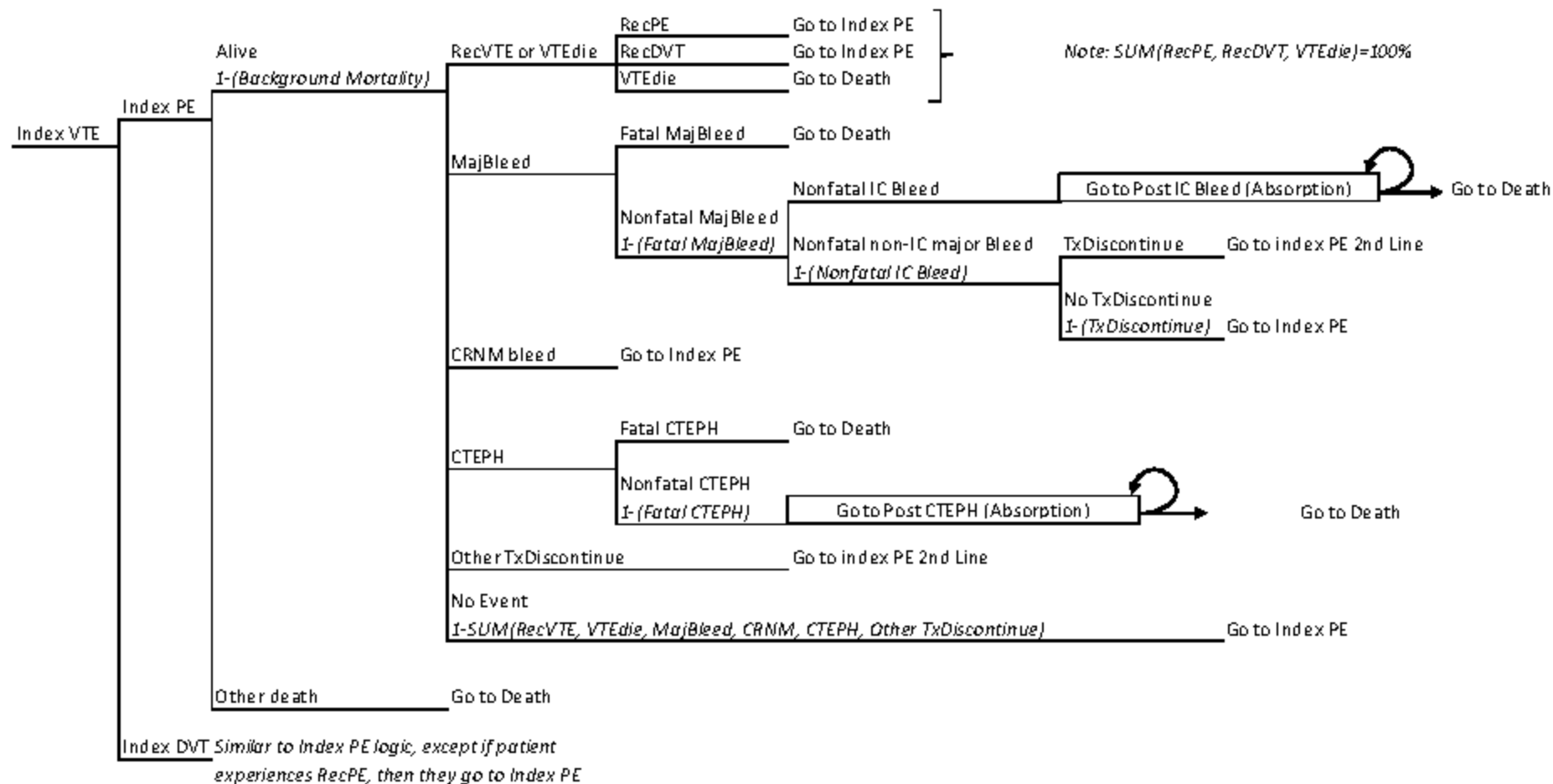
Pacjenci w modelu po przerwaniu dotychczasowego leczenia w wyniku wystąpienia krwawienia pozaczaszkowego lub z innych powodów mogą przejść do II linii terapii lub zakończyć leczenie. Modelowanie występowania zdarzeń oraz skuteczność leczenia w II linii założona jest na podstawie danych, z których korzystano przy modelowaniu I linii, z wykluczeniem przejścia na kolejny rodzaj terapii. Jeśli pacjent znajdzie się w II linii leczenia pozostaje w nim do czasu jego przerwania lub zakończenia zgodnie z przyjętym w modelu czasem trwania leczenia.

Zakończenie leczenia

Pacjenci po zakończeniu leczenia, zgodnie z założonym w modelu czasem jego trwania lub wcześniej, z powodu wystąpienia komplikacji, przechodzą do stanu „zakończenie leczenia”. W tym stanie uwzględniane są ryzyka zdarzeń jak dla terapii I linii, ale bez możliwości zmian leczenia. Ryzyko nawrotu zdarzeń oparte jest na danych

rzeczywistych, natomiast ryzyko krwawień na danych z badania apiksabanu (AMPLIFY). Oba ryzyka są zależne od czasu.

Ryc. 1 Charakterystyka struktury modelu ekonomicznego.



PE: pulmonary embolism; DVT: deep vein thrombosis; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; IC: intracranial; tmt: treatment

2.7 Parametry kliniczne

2.7.1 Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ

Apiksaban vs. (LMWH/VKA)/Placebo

Pierwszorzędownym punktem końcowym badań klinicznych AMPLIFY²⁶ i AMPLIFY-EXT⁵ apiksabanu był nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ.

W ramach analizy podstawowej w modelu w fazie leczenia brano pod uwagę ryzyka zdarzeń zależne od czasu z badania AMPLIFY, tj. ryzyko po 3 miesiącach (90 dni) leczenia oraz po 6 miesiącach. W ocenie skuteczności profilaktyki wtórnej uwzględniano ryzyka w kolejnych 3-miesięcznych przedziałach czasowym między 6. a 18. miesiącem terapii. W ramach profilaktyki brano pod uwagę ryzyko pacjentów stosujących apiksaban w dawce 2,5 mg oraz pacjentów stosujących placebo. W Tab. 5 zestawiono wyniki skuteczności z badania AMPLIFY (faza leczenia), a w Tab. 6 z badania AMPLIFY-EXT (faza profilaktyki).

Tab. 5 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ po 90 dniach oraz 6 miesiącach badania (AMPLIFY).²⁶

	Apiksaban	LMWH/VKA
0-3 miesiące	██████████	██████████
3-6 miesięcy	██████████	██████████

Tab. 6 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ po 9, 12, 15 i 18 miesiącach badania (AMPLIFY-EXT).⁵

	Apiksaban 2,5 mg	Placebo
6-9 miesiące	██████████	██████████
9-12 miesięcy	██████████	██████████
12-15 miesięcy	██████████	██████████
15-18 miesięcy	██████████	██████████

Apiksaban vs. rywaroksaban, dabigatran

Dane o skuteczności klinicznej rywaroksabanu oraz dabigatranu w ramach oceny punktu końcowego: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ, uzyskano z wyników metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzonej przez firmę Pfizer. Metaanaliza była również opisywana w ramach analizy klinicznej, jednak jej wyniki były zaprezentowane w postaci porównania apiksaban vs. komparator. Wartość względnego ryzyka (RR) w odniesieniu do terapii apiksabanem, zarówno w fazie leczenia^{6,7}, jak i profilaktyki wtórnej^{8,9}, zestawiono w Tab. 7.

Tab. 7 Wyniki metaanalizy sieciowej dla punktu końcowego: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ. ^{6,7,8,9}

	Leczenie		Profilaktyka	
	RR vs apiksaban	95% CI	RR (vs. apiksaban 2,5 mg)	95% CI
Rywaroksaban	1,08	0,69-1,70	0,99	0,37-2,52
Dabigatran	1,31	0,79-2,17	0,56	0,21-1,44

2.7.2 Podział pacjentów w stanie nawrotu na: nawrót z powodu ŻŻG, z powodu ZP, nawrót zakończony zgonem

Przypisane powyżej ryzyka nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ odnoszą się do ogólnej populacji. W modelu stan zdrowia związany z nawrotem rozróżniono na nawrót zakończony zgonem, nawrót ŻŻG oraz nawrót ZP. Rozkład na poszczególne grupy uzyskano z połączonych danych chorych leczonych apiksabanem i LMWH/VKA z badania AMPLIFY²⁶ (faza leczenia) oraz leczonych apiksabanem i placebo z badania AMPLIFY-EXT⁵ (faza profilaktyki). Podział na poszczególne grupy zestawiono w Tab. 8.

Tab. 8 Rozkład pacjentów w stanie nawrotu na: nawrót z powodu ŻŻG, z powodu ZP, nawrót zakończony zgonem. ^{5,26}

	Zgony z powodu nawrotu		Nawrót z powodu ZP		Nawrót z powodu ŻŻG	
	N	%	N	%	N	%
0-6 miesięcy	■	■	■	■	■	■
>6 miesięcy	■	■	■	■	■	■

2.7.3 Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe)

Apiksaban vs. (LMWH/VKA)/Placebo

Ryzyko związane z wystąpieniem poważnego krwawienia uzyskano z badań klinicznych apiksabanu, odpowiednio dla fazy leczenia (AMPLIFY, Tab. 9) oraz profilaktyki wtórnej (AMPLIFY-EXT, Tab. 10).

Tab. 9 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienia (AMPLIFY). ²⁶

	Apiksaban	LMWH/VKA
0-3 miesiące	■	■
3-6 miesięcy	■	■

Tab. 10 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: poważne krwawienia (AMPLIFY-EXT).⁵

	Apiksaban 2,5 mg	Placebo
>6 miesięcy	██████████	██████████

Apiksaban vs. rywaroksaban, dabigatran

Dane o bezpieczeństwie rywaroksabanu oraz dabigatranu w ramach oceny punktu końcowego: ryzyko wystąpienia poważnych krwawień, uzyskano z wyników metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzonej przez firmę Pfizer. Metaanaliza była również opisywana w ramach analizy klinicznej, jednak jej wyniki były zaprezentowane w postaci porównania apiksaban vs. komparator. Wartość względnego ryzyka (RR) w odniesieniu do terapii apiksabanem, zarówno w fazie leczenia, jak i profilaktyki zestawiono w Tab. 11.^{6,7,8,9}

Tab. 11 Wyniki metaanalizy sieciowej dla punktu końcowego: ryzyko wystąpienia poważnych krwawień.^{6,7,8,9}

	Leczenie		Profilaktyka	
	RR vs apiksaban	95% CI	RR (vs. apiksaban 2,5 mg)	95% CI
Rywaroksaban	1,82	0,92-3,77	39,75	1,54-1086
Dabigatran	2,51	1,23-5,34	4,21	0,55-44,26

2.7.4 Udział krwawień zakończonych zgonem i krwawień śródczaszkowych

Udział krwawień zakończonych zgonem wśród poważnych krwawień oraz udział krwawień śródczaszkowych wśród krwawień niezakończonych zgonem uzyskano z badania *Linkins 2010*.¹⁰ Wyniki zamieszczono w Tab. 12.

Tab. 12 Udziały krwawień na podstawie publikacji *Linkins 2010*.¹⁰

Kategoria	Udział %
Krwawienia zakończone zgonem	13,46%
Krwawienia śródczaszkowe	13,97%

2.7.5 Klinicznie istotne mniejsze krwawienia (CRNMB)

Apiksaban vs. (LMWH/VKA)/Placebo

Ryzyko związane z wystąpieniem klinicznie istotnych mniejszych krwawień (CRNMB) uzyskano z badań klinicznych apiksabanu, odpowiednio dla fazy leczenia (AMPLIFY, Tab. 13) oraz profilaktyki wtórnej (AMPLIFY-EXT, Tab. 14).

Tab. 13 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienia (AMPLIFY).^{2,6}

	Apiksaban	LMWH/VKA
0-3 miesiące	██████████	██████████
3-6 miesięcy	██████████	██████████

Tab. 14 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: klinicznie istotne mniejsze krwawienia (AMPLIFY-EXT).⁵

	Apiksaban 2,5 mg	Placebo
>6 miesięcy	██████████	██████████

Apiksaban vs. rywaroksaban, dabigatran

Dane o bezpieczeństwie rywaroksabanu oraz dabigatranu w ramach oceny punktu końcowego: ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień, uzyskano z wyników metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzonej przez firmę Pfizer. Metaanaliza była również opisywana w ramach analizy klinicznej, jednak jej wyniki były zaprezentowane w postaci porównania apiksaban vs. komparator. Wartość względnego ryzyka (RR) w odniesieniu do terapii apiksabanem, zarówno w fazie leczenia, jak i profilaktyki zestawiono w Tab. 15.^{6,7,8,9}

Tab. 15 Wyniki metaanalizy sieciowej dla punktu końcowego: ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień.^{6,7,8,9}

	Leczenie		Profilaktyka	
	RR vs apiksaban	95% CI	RR (vs. apiksaban 2,5 mg)	95% CI
Rywaroksaban	2,12	1,62-2,80	3,58	1,36-9,69
Dabigatran	1,25	0,89-1,75	2,13	0,89-5,13

2.7.6 Przerwanie leczenia z innych przyczyn

Apiksaban vs. (LMWH/VKA)/Placebo

Częstość zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia z przyczyn innych niż nawrót choroby lub wystąpienie krwawienia uzyskano z badań klinicznych apiksabanu, odpowiednio dla fazy leczenia (AMPLIFY, Tab. 16) oraz profilaktyki wtórnej (AMPLIFY-EXT, Tab. 17).

Tab. 16 Częstość zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia z przyczyn innych niż nawrót choroby lub wystąpienie krwawienia (faza leczenia, AMPLIFY).²⁶

	Apiksaban	LMWH/VKA	RR (95% CI)
Częstość przypadków (95% CI)	██████████	██████████	██████████

Tab. 17 Częstość zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia z przyczyn innych niż nawrót choroby lub wystąpienie krwawienia (faza profilaktyki, AMPLIFY-EXT).⁵

	Apiksaban 2,5 mg
Częstość przypadków (95% CI)	██████████

Apiksaban vs. rywaroksaban, dabigatran

Dane o częstość zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia dla rywaroksabanu i dabigatranu uzyskano z wyników metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzonej przez firmę Pfizer. Metaanaliza była również opisywana w ramach analizy klinicznej, jednak jej wyniki były zaprezentowane w postaci porównania apiksaban vs. komparator. Wartość względnego ryzyka (RR) w odniesieniu do terapii apiksabanem, zarówno w fazie leczenia, jak i profilaktyki zestawiono w Tab. 18.^{6,7,8,9}

Tab. 18 Wyniki metaanalizy sieciowej dla punktu końcowego: zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia.^{6,7,8,9}

	Leczenie		Profilaktyka	
	RR vs apiksaban	95% CI	RR (vs. apiksaban 2,5 mg)	95% CI
Rywaroksaban	0,91	0,76-1,09	1,38	0,97-1,97
Dabigatran	1,18	0,97-1,43	1,27	0,92-1,76

2.7.7 Ryzyko CTEPH

Zgodnie z założeniami modelu (por. Rozdz. 2.6) ryzyko wystąpienia CTEPH dotyczy wyłącznie pacjentów ze zdiagnozowaną zatorowością płucną (ZP) i jest niezależne od zastosowanego leczenia. Ryzyko to uzyskano z prospektywnego badania klinicznego *Miniati 2006*, w którym w okresie obserwacji 2,1 lat na 831 pacjentów w badaniu CTEPH doświadczyło 1,25% chorych (95%CI 0,03-2,46).¹¹ Na podstawie tych danych oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH użyte następnie w modelu (wzór poniżej).

$$\text{prawdopodobieństwo CTEPH} = 1 - \left(1 - \frac{\text{odsetek w badaniu (1,25\%)} \cdot \text{liczba lat w cyklu (0,25 lat)}}{\text{czas obserwacji w badaniu (2,1 lat)}} \right) = 0,1496\%$$

2.7.8 Ryzyko PTS

Zgodnie z założeniami modelu (por. Rozdz. 2.6) ryzyko wystąpienia PTS dotyczy wyłącznie pacjentów ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głębokich (ZZG) i jest niezależne

od zastosowanego leczenia. Ponadto PTS wiąże się z uwzględnieniem kosztów i zmniejszeniem użyteczności, ale nie funkcjonuje w modelu jako osobny stan zdrowia. Ryzyko możliwości wystąpienia PTS u pacjentów, którzy pierwotnie chorowali na ZŻG lub nastąpił u nich nawrót choroby związany z ZŻG, uzyskano z prospektywnego badania *Prandoni 1997*.¹² Zgodnie z badaniem zapadalność na PTS różniła w czasie, od 2,7% po pierwszym roku obserwacji do 8,1% po pięciu latach (N=528 chorych), następnie pozostając stałą. Autorzy modelu założyli stałe ryzyko wystąpienia PTS równe 8,1%.

2.7.9 Śmiertelność chorych na ŻChZZ z wyłączeniem zdarzeń modelowanych

Zwiększoną śmiertelność u chorych z ZŻG i ZP, którzy nie doświadczyli zdarzeń opisywanych powyżej, zaimplementowano w modelu w postaci współczynników HR odniesionych do ryzyka zgonu dla ogólnej populacji. Autorzy modelu oszacowali współczynniki na podstawie wyników badania *Flinterman 2012*.¹³ Dla chorych z ZŻG i ZP założono tą samą wartość HR równą 4,41 (95%CI 3,63-5,36).

Podobnie przyjęto współczynniki HR wskazujące na zwiększoną śmiertelność pacjentów w stanach semi-absorbujących, tj. po krwawieniu wewnątrzczaszkowym oraz CTEPH. Wartość HR szacowano w odniesieniu do pacjentów z ŻChZZ, którzy nie doświadczyli zdarzeń opisywanych w modelu. Dla krwawienia wewnątrzczaszkowego przyjęto HR równe 2,6 (95%CI 2,2-5,6), obliczone na podstawie wyników z rejestru RIETE opisywanych w publikacji *Prandoni 2010*.¹⁴ Z kolei dla CTEPH przyjęto HR równe 1,3 (95%CI 0,98-1,73), obliczone na podstawie wyników z badania *Ng 2011*.¹⁵

2.7.10 Pozostałe założenia

Ryzyka zdarzeń po przerwaniu leczenia

[Redacted text block]

¹⁵ W badaniu tym, oceniającym 1 626 pacjentów w okresie ponad 10 lat, raportowano częstość występowania nawrotów ŻChZZ wynoszącą: 11,0% (95%CI 9,5-12,5) po 1. roku, 19,6% (95%CI 17,5-21,7) po 2. roku, 29,1% (95%CI 26,3-31,9) po 5. roku i 39,9% (95%CI 35,4-44,4) po 10 latach. Na podstawie tych danych oszacowano częstość zdarzeń w przeliczeniu na cykl.

[Redacted text block]

Dopasowanie ryzyka krwawienia w czasie

W celu odzwierciedlenia zwiększającego się z czasem ryzyka wystąpienia poważnych krwawień oraz CRNMB uwzględniono w modelu czynnik dopasowujący. Na podstawie

publikacji *Ariesen 2003* przyjęto współczynnik równy 1,97/dekadę.¹⁷ Współczynnik ten jest jednak w modelu uwzględniany dla leczenia dłuższego niż 18 miesięcy, zatem nie został wykorzystany w analizie podstawowej.

Zmiana leczenia po wystąpieniu krwawienia

Autorzy modelu, [REDACTED]

2.8 Koszty

Koszty leków i zużycia zasobów szacowano na podstawie danych NFZ (Obwieszczenie na listopad 2016 r.,²¹ dane refundacyjne za okres lipiec 2015 – czerwiec 2016,²² komunikaty Prezesa NFZ^{35,40,41,43,44}) oraz na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.¹⁸

2.8.1 Koszty leków

2.8.1.1 Apiksaban (Eliquis®)

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie apiksabanu w trybie refundacji leku z odpłatnością 30% w ramach istniejącej grupy limitowej: 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.

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

- 5 mg x 56 tabletek powlekanych,
- 2,5 mg x 20 tabletek powlekanych.

Wnioskowana cena zbytu netto apiksabanu (Eliquis®) wynosi [REDACTED] (Tab. 20).

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania, zalecana w fazie ostrej leczenia ZZG i ZP dawka apiksabanu wynosi 10 mg (przyjmowana doustnie dwa razy dziennie przez pierwsze 7 dni), a następnie 5 mg dwa razy na dobę (por. Tab. 19). Zalecana dawka apiksabanu w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP wynosi 2,5 mg (przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę) (por. Tab. 19).¹⁹

Na podstawie informacji z ChPL i badania klinicznego apiksabanu (AMPLIFY) założono w modelu ekonomicznym, że faza leczenia ZZG oraz ZP trwa 6 miesięcy.^{19,39} Powyżej 6 miesięcy uwzględniane są koszty i wyniki dla profilaktyki wtórnej.

Tab. 19 Schemat dawkowania apiksabanu na podstawie danych z ChPL.¹⁹

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Leczenie ZŻG i ZP	10 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni	20 mg
	następnie 5 mg dwa razy na dobę	10 mg
Zapobieganie nawrotowej ZŻG i (lub) ZP po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia ZŻG i ZP	2,5 mg dwa razy na dobę	5 mg

Tab. 20 Koszt opakowań apiksabanu (bez i z uwzględnieniem mechanizmu RSS) na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę.

Opakowanie	DDD [mg]	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]		Koszt pacjenta / opak.	Koszt NFZ / opak.	Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]
Bez RSS											
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	5										
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	5										
Z RSS											
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	5										
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	5										

Koszt dobowej dawki apiksabanu z perspektywy NFZ oparto na koszcie refundacji preparatu wyznaczającego limit w grupie 22.0, który wg danych MZ (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.) wynosi 80,33 PLN²¹ – opakowanie 10 amp.-strz. a 0,4 ml (Neoparin®, 20 DDD). Dla apiksabanu przyjęto DDD równe 5 mg, z uwagi na fakt, że koszt obecnie refundowanego opakowania tego leku we wskazaniu ortopedycznym („*Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 38 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna*”) wyznaczany był w oparciu o taką wartość DDD. Ponadto należy zaznaczyć, że na etapie wprowadzania do refundacji apiksabanu we wskazaniu ortopedycznym DDD wg WHO wynosiło 5 mg. Podobnie postępowano z innymi lekami w tej grupie (dabigatran, rywaroksaban), których limit finansowania wyznaczany jest w oparciu o wartość DDD wg WHO przed ich aktualizacją (odpowiednio 220 mg oraz 10 mg).²⁰ Oszacowanie cen i odpłatności przedstawiono w Tab. 20.



W modelu przyjęto założenie, że w ramach leczenia pacjent będzie otrzymywał lek w postaci tabletek w dawce 5 mg, natomiast w ramach profilaktyki lek w postaci tabletek w dawce 2,5 mg. Jest to podyktowane założeniem o przyjmowaniu jak najmniejszej liczby tabletek w ramach dawki dziennej.

2.8.1.2 Dabigatran

Koszt dabigatranu uzyskano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ na listopad 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych o refundacji leków za okres lipiec 2015 r. - czerwiec 2016 r.^{21,22}

Zgodnie z obwieszczeniem refundowane są dwa opakowania preparatu Pradaxa® (30 kaps. twarde w dawkach 110 mg oraz 150 mg) we wskazaniu: „*leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych*”. Zgodnie z danymi ze strony WHO oraz informacjami z ChPL, zalecana dawka dobowy dabigatranu wynosi 300 mg.^{23,24} Na podstawie danych NFZ o procentowym udziale w refundacji DDD obu opakowań oszacowano średni ważony koszt za mg substancji czynnej z perspektywy płatnika oraz wspólnej (pacjent + płatnik).

Przed docelowym leczeniem dabigatranem, w tzw. fazie indukcji (por. opis modelu), należy zastosować leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi. Zgodnie z ChPL

leczenie lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo powinno trwać co najmniej 5 dni.²⁴ W badaniu klinicznym dabigatranu (Szulman 2014²⁵) mediana czasu trwania leczenia przeciwzakrzepowego wyniosła 9,4 dni. Z kolei w ponownej analizie danych badania apixabanu (██████████²⁶) w ramieniu zawierającym heparyny drobnocząsteczkowe i warfarynę średnia długość leczenia przeciwzakrzepowego wyniosła ██████████. Zdecydowano się przyjąć wartość średniej długości czasu leczenia z badania AMPLIFY; jest to ponadto założenie konserwatywne. Koszt dziennej terapii heparynami drobnocząsteczkowymi oszacowano w Rozdz. 2.8.1.5.

2.8.1.3 Rywaroksaban

Koszt rywaroksabanu uzyskano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ na listopad 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych o refundacji leków za okres lipiec 2015 r. do czerwiec 2016 r.^{21,22}

Zgodnie z obwieszczeniem refundowane są trzy opakowania preparatu Xarelto® (tabl. powł. 14 szt. x 15 mg, 42 szt. x 15 mg, 14 szt. x 20 mg) we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia”. Zgodnie z danymi ze strony WHO, zalecana dawka dobową rywaroksabanu wynosi 20 mg.²⁷ Na podstawie procentowego udziału w sprzedaży DDD trzech opakowań oszacowano średni ważony koszt za mg substancji czynnej z perspektywy płatnika oraz wspólnej (pacjent + płatnik).

W fazie leczenia oraz profilaktyki dzienna dawka rywaroksabanu, zgodnie z ChPL, wynosi 20 mg. Przez pierwsze 21 dni należy jednak podawać dawkę zwiększoną do 30 mg.²⁸

2.8.1.4 Antagoniści witaminy K (VKA)

W ramach kosztów grupy leków brane pod uwagę są substancje czynne z grupy limitowej 21.0 „Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K”, tj. acenokumarol oraz warfaryna. Koszty leków uzyskano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ na listopad 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych o refundacji leków za okres lipiec 2015 r. do czerwiec 2016 r.^{21,22}

Na podstawie informacji ze strony WHO przyjęto DDD dla acenokumarolu równe 5 mg oraz DDD dla warfaryny równe 7,5 mg.^{29,30} W modelu do oszacowania kosztów terapii całej grupy VKA przyjęto dawkę średnią równą 6 mg. Wartość tej dawki ustalono na podstawie zamieszczonego w ChPL schematu dawkowania zapewniającego utrzymanie INR w przedziale terapeutycznym 2,0-3,0 oraz na podstawie badania klinicznego AMPLIFY, w którym określono zakres dawki VKA zarówno w czasie leczenia, jak i profilaktyki, równy odpowiednio 5-10 mg oraz 3-9 mg.^{31,39} Przyjęto konserwatywne założenie o średniej dawce 6 mg będącej środkiem przedziału dawkowania w zakresie profilaktyki. Ponadto takie założenie zastosowano również w analizach NICE dla dabigatranu i rywaroksabanu.^{32,33}

Podobnie jak w przypadku dabigatranu, schemat leczenia VKA również wymaga zastosowania leczenia heparynami drobnocząsteczkowymi w tzw. fazie indukcji leczenia (por. opis modelu). Czas leczenia przyjęto na podstawie danych z badania AMPLIFY o średnim czasie leczenia przeciwkrzepliwego w ramieniu warfaryny ([REDACTED] [REDACTED]²⁵), który [REDACTED].

Tab. 21 Koszt za mg substancji czynnych (komparatorów) na podstawie danych z obwieszczenia MZ oraz danych refundacyjnych za okres od lipca 2015 do czerwca 2016 r.^{2,1,2,2}

Opakowanie	Urzędo- wa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Liczba DDD w opakowaniu	Sprzedaż opakowań: lipiec 2015 – czerwiec 2016	% udział na podstawie sprzedaży DDD	Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]
Da bigatran (DDD=300 mg)											
Pradaxa [®] , kaps. twarde, 30 x 110 mg	135,00	141,75	151,42	60,25	30%	109,25	11	23 905	44%	0,012779	0,045885
Pradaxa [®] , kaps. twarde, 30 x 150 mg	135,84	142,63	154,17	82,14	30%	96,67	15	22 277	56%	0,012778	0,034260
Średni ważony koszt za mg [zł]										0,012778	0,039379
Rywaroksaban (DDD=20 mg)											
Xarelto [®] , tabl. powł. 14 x 15 mg	128,82	135,26	147,00	84,35	30%	87,96	10,5	65 197,00	9%	0,281143	0,700000
Xarelto [®] , tabl. powł. 42 x 15 mg	386,47	405,79	423,72	253,04	30%	246,59	31,5	15 871,33	7%	0,281159	0,672571
Xarelto [®] , tabl. powł. 14 x 20 mg	128,82	135,26	148,59	112,46	30%	69,87	14,0	451 415,00	84%	0,281143	0,530679
Średni ważony koszt za mg [zł]										0,281144	0,555578
Antagoniści witaminy K (VKA) (DDD=7,5 mg warfaryna; DDD=5 mg acenokumarol)											
Warfin, tabl. 3 mg	14,47	15,19	17,86	9,88	ryczałt	12,25	40,0	221 320,00	11%	0,018700	0,059533
Warfin, tabl. 5 mg	23,33	24,5	28,44	16,47	ryczałt	19,08	66,7	378 429,00	31%	0,018720	0,056880
Acenocumarol WZF, tabl. 4 mg	8,32	8,74	11,86	11,86	ryczałt	5,12	48,0	989 590,99	58%	0,028083	0,049417
Średni ważony koszt za mg [zł]										0,024170	0,052822

Tab. 22 Koszt za mg HDCz na podstawie danych z ogłoszenia MZ oraz danych refundacyjnych za okres od lipca 2015 do czerwca 2016.^{21,22}

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Liczba DDD w opakowaniu	Sprzedaż opakowań: lipiec 2015 – czerwiec 2016	% udział na podstawie sprzedaży DDD	Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]
Dalteparyna (DDD=200 j.m./kg; DDD=150 j.m./kg)											
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	44,38	46,6	54,27	40,17	ryczałt	17,3	-	13 221,60	2%	0,001479	0,002171
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	92,01	96,61	108	80,33	ryczałt	30,87	-	251 792,50	86%	0,001543	0,002160
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	137,89	144,78	158,45	120,5	ryczałt	41,15	-	9 932,20	5%	0,001564	0,002113
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	113,38	119,05	131,86	100,41	ryczałt	34,65	-	3 289,60	1%	0,001555	0,002110
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	137,89	144,78	158,45	120,5	ryczałt	41,15	-	3 497,20	2%	0,001564	0,002113
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	156,11	163,92	178,62	144,59	ryczałt	37,87	-	2 266,80	1%	0,001564	0,001985
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	82,95	87,1	98,49	80,33	ryczałt	21,36	-	4 743,20	2%	0,001543	0,001970
Średni ważony koszt za mg [zł]										0,001543	0,002151
Enoksaparyna (DDD=1,5 mg/kg)											
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	47,97	50,37	58,04	40,17	ryczałt	21,07	133,33	33 101,55	1%	0,184850	0,290200
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	96,41	101,23	112,62	80,33	ryczałt	35,49	266,67	1 364 301,56	48%	0,192825	0,281550
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	135,53	142,31	155,98	120,5	ryczałt	38,68	400,00	437 439,98	23%	0,195500	0,259967
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	265,39	278,66	295,47	200,83	ryczałt	99,97	666,67	45 948,40	4%	0,195500	0,295470

Opakowanie	Urządowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Liczba DDD w opakowaniu	Sprzedaż opakowań: lipiec 2015 – czerwiec 2016	% udział na podstawie sprzedaży DDD	Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	175,12	183,88	199,27	160,66	ryczałt	42,88	533,33	270 069,30	19%	0,195488	0,249088
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	292,08	306,68	324,35	240,99	ryczałt	89,76	800,00	40 862,60	4%	0,195492	0,270292
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	345,84	363,13	382,09	301,24	ryczałt	88,85	1000,00	12 259,60	2%	0,195493	0,254727
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	32,83	34,47	42,14	40,17	ryczałt	5,17	133,33	0,00	-	0,184850	0,210700
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	65,66	68,94	80,33	80,33	ryczałt	3,2	266,67	0,00	-	0,192825	0,200825
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	98,5	103,43	117,1	117,1	ryczałt	3,2	400,00	0,00	-	0,189833	0,195167
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	131,33	137,9	153,3	153,3	ryczałt	4,27	533,33	0,00	-	0,186288	0,191625
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	164,16	172,37	189,18	189,18	ryczałt	5,33	666,67	0,00	-	0,183850	0,189180
Średni ważony koszt za mg [zł]*										0,190844	0,233832
Nadroparyna (DDD=172 j.m./kg)											
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	47,97	50,37	58,04	40,17	ryczałt	21,07	165,70	185 917,80	14%	0,001297	0,002036
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	103,47	108,64	120,03	80,33	ryczałt	42,9	331,40	314 352,60	47%	0,001353	0,002106
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	160,54	168,57	182,81	133,88	ryczałt	52,49	552,33	7 253,30	2%	0,001372	0,001924
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	64,39	67,61	76,71	53,55	ryczałt	26,36	220,93	238 029,93	24%	0,001325	0,002019

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza ekonomiczna.

Opakowanie	Urządowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Liczba DDD w opakowaniu	Sprzedaż opakowań: lipiec 2015 – czerwiec 2016	% udział na podstawie sprzedaży DDD	Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]
Praxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	128	134,4	147,5	107,11	ryczałt	43,59	441,86	39 980,20	8%	0,001367	0,001941
Praxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	183,88	193,07	208,46	160,66	ryczałt	52,07	662,79	6 805,30	2%	0,001372	0,001829
Praxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	263	276,15	293,25	214,21	ryczałt	84,73	883,72	6 003,70	2%	0,001372	0,001929
Praxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	307,17	322,53	340,77	267,77	ryczałt	80,11	1104,65	3 127,80	2%	0,001372	0,001794
Średni ważony koszt za mg [zł]										0,001341	0,002045

*Średni ważony koszt obliczony jako średnia arytmetyczna ze średniej ważonej kosztu za mg preparatów, które były refundowane w okresie lipiec 2015 – czerwiec 2016 oraz średniej arytmetycznej kosztów za mg preparatów Neoparin®;

Tab. 23 Średni ważony koszt za dawkę dobową HDCz.

Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]	DDD	% udział na podstawie sprzedaży DDD	Koszt za dawkę dzienną (NFZ) [zł]	Koszt za dawkę dzienną (wspólna) [zł]
Dalteparyna					
0,001543	0,002151	200 j.m./kg*	0,59%	26,11	36,39
0,001543	0,002151	150 j.m./kg**		19,58	27,29
Enoksaparyna					
0,190844	0,233832	1,5 mg/kg	76,96%	24,22	29,67
Nadroparyna					
0,001341	0,002045	172 j.m./kg	22,45%	19,52	29,75
Średni ważony koszt za dawkę dzienną w pierwszym miesiącu [zł]				23,17	29,73
Średni ważony koszt za dawkę dzienną w kolejnych miesiącach [zł]				23,14	29,68

*DDD w pierwszym miesiącu terapii; **DDD w kolejnych miesiącach terapii

2.8.1.5 Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz)

Refundowane w grupie limitowej 22.0 heparyny drobnocząsteczkowe to: dalteparyna, enoksaparyna oraz nadroparyna. Koszty leków uzyskano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ na listopad 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych o refundacji leków za okres lipiec 2015 r. do czerwiec 2016 r.^{21,22}

Każda z substancji czynnych podawana jest zgodnie z odpowiednią dawką dobową:

- dalteparyna: DDD=200 j.m./kg w pierwszym miesiącu leczenia, 150 j.m./kg od drugiego miesiąca;
- enoksaparyna: DDD=1,5 mg/kg;
- nadroparyna: DDD=172 j.m./kg.

Na podstawie procentowego udziału w sprzedaży DDD każdej z substancji czynnych oszacowano średni ważony koszt dawki dobowej HDCz. Z uwagi na fakt, że dalteparyna podawana jest w różnych dawkach w zależności od etapu terapii, w modelu uwzględniono to w postaci oszacowania średniego kosztu HDCz w pierwszym oraz w kolejnych miesiącach.

W oszacowaniu kosztu wzięto również pod uwagę średnią masę pacjenta na podstawie wyniku z badania AMPLIFY.³⁹ Masa ta wyniosła 84,6 kg.

Przyjęto założenie, że heparyny będą podawane samodzielnie przez pacjenta.

2.8.2 Koszty hospitalizacji

Koszty hospitalizacji szacowano na podstawie danych NFZ ze statystyk grup JGP za 2015 rok.³⁴ Przyjęto, że zakrzepica żył głębokich (ZŻG) będzie rozliczana zgodnie z grupą E55, natomiast zatorowość płucna (ZP) zgodnie z grupą D16 (por. Tab. 24).



W ramach kosztów hospitalizacji uwzględniane są również koszty podawanych w tym czasie leków. Aby nie naliczać tych kosztów dwukrotnie, wybrano odpowiednią opcję w ustawieniach modelu, za pomocą której korygowane są koszty (zakładka „Settings”).

Tab. 24 Koszt hospitalizacji ZŻG i ZP.

Zdarzenie	Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Długość hospitalizacji - mediana [dni]	Średnia wartość grupy [zł]
ZŻG	E55	Zakrzepica żył głębokich	6	2 066,38
ZP	D16	Zator płucny	9	4 176,49

2.8.3 Koszty leczenia ambulatoryjnego

W ramach kosztów leczenia ambulatoryjnego uwzględniono koszty wizyt związanych z monitorowaniem leczenia oraz koszty wizyt związanych z diagnostyką.

2.8.3.1 Wizyty w ramach POZ

Na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych oszacowano częstość wizyt w ramach POZ chorych na ZZG i ZP. Określono ilość wizyt w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia oraz w kolejnych cyklach.

Pacjenci chorzy na ZZG odbywają średnio:

██
██

Pacjenci chorzy na ZP odbywają średnio:

██
██

Wartość świadczenia lekarza POZ przyjęto za zero zł ze względu na rozliczanie opieki poprzez roczną stawkę kapitulacyjną, na którą liczba wizyt nie ma bezpośredniego wpływu.

2.8.3.2 Wizyty specjalistyczne

Na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych oszacowano częstość oraz koszt wizyt specjalistycznych. Określono częstość wizyt w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia oraz w kolejnych cyklach.

Oszacowanie częstości i łącznego kosztu wizyty specjalistycznej zamieszczono w Tab. 25.

Tab. 25 Koszt i ilość wizyt specjalistycznych.

Pacjenci	Ilość wizyt w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia	Ilość wizyt w ciągu kolejnych cykli	Koszt wizyty specjalistycznej [zł]
ZZG	████████	████████	████████
ZP	████████	████████	████████

Do wyceny kosztu wizyty specjalistycznej wykorzystano dane o częstości wykonywanych procedur diagnostycznych, dane o wycenie punktowej poszczególnych świadczeń oraz wycenie punktów w ramach odpowiednich poradni (Aneks 7.2).

Tab. 26 Średni ważony koszt wizyty specjalistycznej w ramach leczenia ambulatoryjnego ZZG.

Rodzaj świadczenia	Numer listy	Grupa świadczeń specjalistycznych	Odsetek pacjentów	Koszt świadczenia [zł]
USG Doppler	W10	W17	████████	████████
Angiografia CT	świadczenie kosztochłonne		████████	████████
Echokardiogram	W10	W17	████████	████████
Rentgen klatki piersiowej	W2	W12	████████	████████
D-dimer	W1	W11	████████	████████

Średni ważony koszt wizyty specjalistycznej	
---	--

Tab. 27 Średni ważony koszt wizyty specjalistycznej w ramach leczenia ambulatoryjnego ZP.

Rodzaj świadczenia	Numer listy	Grupa świadczeń specjalistycznych	Odsetek pacjentów	Koszt świadczenia [zł]
USG Doppler	W10	W17		
Angiografia CT	świadczenie kosztochłonne			
Echokardiogram	W10	W17		
Rentgen klatki piersiowej	W2	W12		
D-dimer	W1	W11		
Średni ważony koszt wizyty specjalistycznej				

Tab. 28 Zestawienie kosztów poszczególnych świadczeń w ramach wizyty specjalistycznej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt świadczenia dla ZŻG (zł)*	Koszt świadczenia dla ZP (zł)**
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-gotypu	3,5	31,40	33,52
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-gotypu	10	89,72	95,78
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-gotypu	7	62,80	67,05
5.03.00.0000088	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt. wieńcowych)	55	493,44	476,14

*1 punkt = 8,97 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla poszczególnych poradni i ich udziału wśród pacjentów z ZŻG, por. Tab. 29, Aneks 7.2); **1 punkt = 9,58 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla poszczególnych poradni i ich udziału wśród pacjentów z ZP, por. Tab. 29, Aneks 7.2)

Tab. 29 Udziały poradni specjalistycznych w ramach świadczenia opieki ambulatoryjnej leczenia ZŻG i ZP.

Poradnia specjalistyczna	Udziały wśród pacjentów z ZŻG	Udziały wśród pacjentów z ZP
Kardiolog		
Angiolog, chirurg naczyniowy		
Hematolog		
Chirurg ogólny		
Chirurg ortopeda		

2.8.4 Koszty monitorowania VKA

Leczenie VKA wiąże się z kontrolą wskaźnika INR, co wymaga częstszego monitorowania. Zalecana dawka tego leku uzależniona jest od wskazania INR, stąd zwiększona liczba wizyt obserwowana jest zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia.

Częstość wizyt ambulatoryjnych, w rozróżnieniu na wizyty u lekarza POZ oraz wizyty specjalistyczne, przyjęto na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród

ekspertów klinicznych.¹⁸ Rozróżniono ponadto częstość wizyt w pierwszym cyklu leczenia (3 miesiące) oraz w kolejnych cyklach. Wyniki ankiety zestawiono w Tab. 30.

Wartość świadczenia lekarza POZ przyjęto za zero zł ze względu na rozliczanie opieki poprzez roczną stawkę kapitacyjną, na którą liczba wizyt nie ma bezpośredniego wpływu. Wizyty specjalistyczne rozliczane są w oparciu o wycenę punktową świadczenia specjalistycznego 1-go typu z grupy W11 na podstawie informacji zawartych w Zał. 5a Zarządzenia 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r (por. Tab. 31). Koszt porady specjalistycznej wynosi 31,90 zł.

Tab. 30 Ilość wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem VKA na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych.¹⁸

	Wizyty POZ	Wizyty specjalistyczne
Częstość wizyt w pierwszym cyklu leczenia [n/cykl]	██████████	██████████
Częstość wizyt w kolejnych cyklach leczenia [n/cykl]	██████████	██████████

Tab. 31 Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu) w poradni kardiologicznej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (Czas protrombinowy, PT)	punkt	3,5	31,90 zł

* 1 punkt = 9,11 zł w poradni kardiologicznej (por. Aneks 7.2)

Tab. 1 Koszty monitorowania VKA.

	Koszt w pierwszym cyklu [zł]	Koszt w kolejnych cyklach [zł]
Wizyty POZ	█	█
Wizyty specjalistyczne	██████	██████
Suma kosztów monitorowania VKA	██████	██████

2.8.5 Koszty krwawień

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

- krwawienie śródczaszkowe (ang. *intracranial bleed*, IC),
- poważne krwawienia pozaczaszkowe (ang. *non intracranial bleed*),
- klinicznie istotne mniejsze krwawienia (ang. *clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB)

2.8.5.1 Krwawienia śródczaszkowe

W ramach analizy szacowano koszty krwawień śródczaszkowych związanych z wykonaniem hospitalizacji w ramach leczenia krwotocznego udaru mózgu. W modelu założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpiły poważne krwawienia, wymagają hospitalizacji.

Koszt zdarzenia

Koszty hospitalizacji szacowano w oparciu o dane ze statystyk JGP dla 2015 roku³⁴. Brano pod uwagę udział zdarzeń związanych z krwotocznym udarem mózgu wg ICD-10:

- I60.1 Krwotok podpajęczynówkowy z tętnicy środkowej mózgu;
- I60.9 Krwotok podpajęczynówkowy, nieokreślony;
- I61.0 Krwotok mózgowy do półkul, podkorowy;
- I61.1 Krwotok mózgowy do półkul, korowy;
- I61.2 Krwotok mózgowy do półkul, nieokreślony;
- I61.4 Krwotok mózgowy do mózdzku;
- I61.5 Krwotok mózgowy wewnątrzkomorowy;
- I61.6 Krwotok mózgowy o mnogim umiejscowieniu;
- I61.8 Inne krwotoki mózgowy;
- I61.9 Krwotok mózgowy, nieokreślony.

Grupy JGP związane z leczeniem krwotocznego udaru mózgu to:

- A48: Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym;
- A49: Udar mózgu - leczenie > 3 dni;
- A50: Udar mózgu - leczenie.

W poniższej tabeli zestawiono ogólną liczbę hospitalizacji przypadającą dla każdej grupy oraz udział hospitalizacji wg ICD-10 opisanych powyżej. Wycenę punktową dla hospitalizacji w każdej grupie przeprowadzono na podstawie informacji z Zał. 1a Zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.³⁵ Koszt hospitalizacji z powodu krwawienia śródczaszkowego oszacowano na 3 274,10 PLN.

Tab. 32 Koszt hospitalizacji z powodu krwawienia śródczaszkowego.

Kod i nazwa grupy JGP	Ogólne liczba hospitalizacji	Liczba hospitalizacji wg kodów ICD-10 (I60-I61.9)	Waga udziałów hospitalizacji wg kodów ICD-10 (I60-I61.9) w ogólnej liczbie hospitalizacji	Wycena punktowa*
A48: Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	48 412	3 056	18%	162
A49: Udar mózgu - leczenie > 3 dni	19 748	593	9%	77
A50: Udar mózgu - leczenie	13 602	3 496	73%	37
Średni koszt hospitalizacji krwawienia śródczaszkowego ważony udziałem hospitalizacji wg kodów ICD-10 (I60-I61.9) w ogólnej liczbie hospitalizacji [zł]				3 274,10

* 1 punkt = 52 zł

Koszty leczenia w kolejnych cyklach

W modelu uwzględniono również koszty ponoszone na kontynuację leczenia krwawienia śródczaszkowego. W tym celu posłużono się wynikami badania EUROASPIRE III³⁶, w którym szacowano koszty leczenia udaru krwotocznego. Wyniki badania pochodzą z 2011 roku (dane NFZ z dnia 31 października 2011 roku), w związku z czym konieczne było uaktualnienie kosztów do 2016 roku, przy wykorzystaniu danych GUS dot. wskaźników makroekonomicznych (wskaźnik CPI).³⁷ Najbardziej aktualne dane o wskaźniku CPI dotyczą roku 2015.

Z badania EUROASPIRE III uzyskano dane o kosztach leczenia udaru w pierwszych 6 miesiącach po zdarzeniu (€ 4 164) oraz w drugim i kolejnych półroczach (€ 1 014). W modelu uwzględniony jest koszt w pierwszym cyklu (3 miesiące) po zdarzeniu (*maintenance cost*) oraz koszty w kolejnych cyklach (*long term cost*). W ramach oszacowania kosztu w pierwszym cyklu po zdarzeniu przyjęto połowę kosztu w pierwszych 6 miesiącach po zdarzeniu z badania EUROASPIRE III, po uwzględnieniu korekty za pomocą wskaźnika CPI (dla przelicznika 1 EUR = 4,3433 PLN, średni kurs NBP na dzień 31.10.2011³⁸ (wyniki EUROASPIRE są z 2011 r.)). Dla kosztów w kolejnych cyklach leczenia przyjęto połowę kosztu leczenia za drugie i kolejne półrocza z badania EUROASPIRE III. Podsumowanie oszacowań zamieszczono w Tab. 33.

Tab. 33 Podsumowanie oszacowań kosztów ponoszonych na kontynuację leczenia krwawień śródczaszkowych.

Koszt badania EUROASPIRE III [€]	Koszt dla średniego kursu euro (NBP) [zł]	Uwzględnienie wskaźnika CPI (dane do 2015 r.) [zł]
Oszacowanie kosztu w pierwszym cyklu po zdarzeniu (<i>maintenance costs</i>)		
0,5 * 4164€ = 2082€	9 042,75	9 376,57
Oszacowanie kosztu w kolejnych cyklach (<i>long-term costs</i>)		
0,5 * 1014€ = 507€	2 202,05	2 283,34

2.8.5.2 Poważne krwawienia pozaczaskowe

W ramach szacowania kosztów poważnych krwawień pozaczaskowych brano pod uwagę najczęściej występujące poważne krwawienia w badaniu klinicznym apiksabanu (AMPLIFY³⁹). Oprócz śródczaszkowych krwawień najczęściej występowały krwawienia z układu pokarmowego (*gastrointestinal bleeding*, 0,3% vs 0,7%).

Za autorami modelu przyjęto, że wszyscy pacjenci, u których wystąpiły poważne krwawienia wymagają hospitalizacji. Koszt hospitalizacji z powodu poważnego krwawienia pozaczaskowego szacowano na podstawie statystyk JGP z 2015 roku, dostępnych na stronie NFZ.³⁴ Do oszacowań wykorzystano hospitalizacje z powodu krwotoku żołądkowo-jelitowego, nieokreślonego; K92.2 (klasyfikacja ICD-10). Ponieważ w tej części analizy szacowane są koszty poważnych krwawień pozaczaskowych, brano pod uwagę wyłącznie te grupy JGP z uwzględnieniem hospitalizacji K92.2 o największej wycenie punktowej. Hospitalizacje w ramach pozostałych grup zostały uwzględnione w szacowaniu kosztów klinicznie istotnych mniejszych krwawień (por. Rozdz. 2.8.5.3).

Koszt hospitalizacji z powodu krwawienia żołądkowo-jelitowego przyjęto jako średnią ważoną udziałem hospitalizacji z powodu krwawienia w poszczególnych procedurach. Wycenę punktową każdej z procedur przyjęto na podstawie informacji z Zał. 1a Zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Średni koszt hospitalizacji oszacowano na 4 044,24 PLN.

Tab. 34 Koszt hospitalizacji z powodu poważnego krwawienia pozaczaskowego.

Kod i nazwa grupy JGP	Ogólna liczba hospitalizacji	Liczba hospitalizacji wg kodu ICD-10 (K92.2)	Waga udziałów hospitalizacji wg kodu ICD-10 (K92.2) w ogólnej liczbie hospitalizacji	Wycena punktowa*
F61: Kompleksowe zabiegi w krwawieniach z powodu pokarmowego	187	39	33%	104

Kod i nazwa grupy JGP	Ogólna liczba hospitalizacji	Liczba hospitalizacji wg kodu ICD-10 (K92.2)	Waga udziałów hospitalizacji wg kodu ICD-10 (K92.2) w ogólnej liczbie hospitalizacji	Wycena punktowa*
F62: Duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego	11133	4767	67%	65
Średni koszt hospitalizacji poważnego krwawienia pozaczaszkowego ważony udziałem hospitalizacji wg kodu ICD-10 (K92.2) w ogólnej liczbie hospitalizacji [zł]				4 044,24

* 1 punkt = 52 zł

2.8.5.3 Klinicznie istotne mniejsze krwawienia

W ramach klinicznie istotnych mniejszych krwawień (ang. *clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB) uwzględniono krwawienia najczęściej występujące w badaniu klinicznym apiksabanu (AMPLIFY³⁹), a następnie zestawienie typów krwawień poddano weryfikacji ekspertów klinicznych. Eksperti określili odsetek pacjentów, którzy z powodu CRNMB poddawani są hospitalizacji. Pozostali chorzy są leczeni ambulatoryjnie.

Średni koszt hospitalizacji szacowano na podstawie danych o:

- udziale poszczególnych rodzajów krwawień w ramach CRNMB na podstawie opinii ekspertów klinicznych;
- liczbie wystąpień poszczególnych hospitalizacji w ramach grup JGP obejmujących leczenie krwawień;
- wycenie punktowej hospitalizacji w ramach poszczególnych grup JGP na podstawie informacji z Zał. 1a Zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Oszacowania kosztu wraz z określeniem grup JGP oraz poszczególnych rodzajów hospitalizacji w ramach grup zamieszczono w Tab. 35.

Średni koszt świadczeń zabiegowych wykonywanych w ramach leczenia ambulatoryjnego CRNMB szacowano na podstawie danych o:

- udziale poszczególnych rodzajów krwawień w ramach CRNMB na podstawie opinii ekspertów klinicznych;
- wycenie punktowej procedur wykonywanych w ramach świadczenia;
- wycenie punktów zależnych od specjalizacji lekarza wykonującego świadczenie na podstawie informacji z Zał. 5a Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Oszacowania kosztu wraz z określeniem grup JGP oraz poszczególnych rodzajów hospitalizacji w ramach grup zamieszczono w Tab. 36.

Tab. 35 Koszt hospitalizacji klinicznie istotnych mniejszych krwawień.

Rodzaje CRNMB	Kod i nazwa grupy JGP	Powód hospitalizacji	Liczba wystąpień	Wycena punktowa	Koszt* [zł]	Odsetki z ankiety wśród ekspertów klinicznych
Żołądkowo-jelitowe	F66: Krwawienia z przewodu pokarmowego – leczenie zachowawcze	K92.2 – krwotok żołądkowo-jelitowy, nie określony	6 665	26	1 352	■
Z nosa	C44: Małe zabiegi nosa	21.03 – przyżeganie przy krwotoku z nosa i tamponada	395	9	468	■
Z układu moczowo-płciowego	M04: Małe zabiegi dolnej części układu rozrodczego	N93.9 – nieprawidłowe krwawienia maciczne i pochwowe, nieokreślone	333	10	830**	■
	M18: Leczenie zachowawcze dolnej części układu rozrodczego	N89.7 – krwiak śródpochwowy	98	18		
	M15: Małe zabiegi górnej części układu rozrodczego	N93.8 – inne określone nieprawidłowe krwawienie maciczne i pochwowe N93.9 – nieprawidłowe krwawienia maciczne i pochwowe, nieokreślone	45 016	16		
	M26: Leczenie zachowawcze górnej części układu rozrodczego	N93.8 – inne określone nieprawidłowe krwawienie maciczne i pochwowe N93.9 – nieprawidłowe krwawienia maciczne i pochwowe, nieokreślone	5 323	16		
Krwiaki	H87C: Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	M25.0 – krwiak śródstawowy	89	24	1248	■
Średni koszt hospitalizacji klinicznie istotnych mniejszych krwawień ważony udziałem krwawień wg wskazań ekspertów klinicznych [zł]						■

* 1 punkt = 52 zł; **Koszt krwawień z układu moczowo-płciowego ważono liczbą wystąpień poszczególnych hospitalizacji dla grup JGP.

Tab. 36 Koszt świadczeń zabiegowych wykonywanych w ramach leczenia ambulatoryjnego klinicznie istotnych mniejszych krwawień.

Rodzaje CRNMB	Świadczenie zabiegowe	Procedury wykonywane w ramach świadczenia wg ICD-9	Wycena punktowa	Lekarz specjalista wykonujący świadczenie	Koszt* [zł]	Odsetki z ankiety wśród ekspertów klinicznych**
Żołądkowo-jelitowe	Leczone wyłącznie w ramach hospitalizacji.		-	-	-	█
Z nosa	Z56	21.01 - przednia tamponada nosa przy krwotoku	7,5	Otolaryngolog	1335,52	█
	Z61	21.02 - tylna i przednia tamponada nosa przy krwotoku	46			
	Z102	97.21 - wymiana tamponady nosa	102			
Z układu moczowo-płciowego	Z27	97.26 - wymiana tamponady lub drenu pochwy lub sromu	6,5	Ginekolog	56,42	█
Krwiaki	Z100	81.911 - aspiracja stawu	3,5	Chirurg ogólny (50%)/chirurg ortopeda (50%)***	31,33	█
Średni koszt świadczeń zabiegowych wykonywanych w ramach leczenia ambulatoryjnego klinicznie istotnych mniejszych krwawień ważony udziałem krwawień wg wskazań ekspertów klinicznych [zł]						█

*Koszt zależny od wyceny punktów w poszczególnych poradniach. **Wyniki ankiet zostały przeskalowane po wyłączeniu krwawień żołądkowo-jelitowych z leczenia ambulatoryjnego. ***Arbitralne założenie.

Tab. 37 Oszacowanie średniego ważonego kosztu leczenia CRNMB.

Rodzaj leczenia	Średni koszt hospitalizacji/świadczeń [zł]	Odsetki z ankiety wśród ekspertów klinicznych
Hospitalizacja	█	█
Leczenie ambulatoryjne	█	█
Średni ważony koszt leczenia klinicznie istotnych mniejszych krwawień [zł]		█

2.8.6 Koszty CTEPH

Koszty przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) są w modelu szacowane w ramach:

- kosztu zdarzenia,
- kosztu w pierwszym cyklu,
- kosztu w kolejnych cyklach leczenia.

W ramach kosztów CTEPH będą uwzględniane koszty związane z wykonaniem u części pacjentów endarterektomii płucnej, leczeniem pacjentów w ramach Programu Lekowego B74. „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)” oraz koszty leczenia pacjentów nieobjętych PL.

2.8.6.1 Koszt zdarzenia

W ramach kosztu zdarzenia przyjęto koszt wykonania endarterektomii rozliczany jako procedura z grupy JGP Q14 (por. Tab. 38) oraz uwzględnienie odsetka chorych z ankiety.

Tab. 38 Koszt hospitalizacji pacjentów związanej z wykonaniem endarterektomii płucnej.

Kod i nazwa JGP	Wycena punktowa hospitalizacji	Koszt zgodnie z zarządzeniem [zł]*	Średni koszt hospitalizacji w 2015 [zł]†
Q14 - Pomostowanie i rekonstrukcja naczyń pozaczaszkowych i kończyn górnych	152	7 904,00	8 095,05

* 1 punkt = 52 zł; † wartość przyjęta w modelu

Tab. 39 Koszt endarterektomii płucnej w modelu.

Koszt wykonania endarterektomii płucnej [zł] (Tab. 38)	Odsetek pacjentów poddawanych endarterektomii wg ekspertów klinicznych	Koszt w modelu [zł]
8 095,05		

2.8.6.2 Koszty leczenia w pierwszym i kolejnych cyklach leczenia

Koszty w pierwszym i kolejnych cyklach leczenia określone w modelu odnoszą się do kosztów leczenia pacjentów w PL oraz pacjentów niezakwalifikowanych do PL. W pierwszym cyklu zatem, łącznie będą uwzględnione: koszt zdarzenia oraz koszt leczenia w pierwszym cyklu, natomiast w kolejnych cyklach wyłącznie koszty leczenia (PL/niezakwalifikowani do PL).

Koszty leczenia chorych w PL oraz poza PL opisano odpowiednio w Rozdz. 2.8.6.2.1 oraz w Rozdz. 2.8.6.2.2.

Tab. 40 Podsumowanie kosztów leczenia w pierwszym i kolejnych cyklach.

Kategoria kosztów	Wartość kosztu w 3-mies. cyklu leczenia [zł] (p. NFZ)	Wartość kosztu w 3-mies. cyklu leczenia [zł] (p. wspólna)
Leczeni w PL B74		
Sumaryczny koszt w pierwszy cyklu leczenia leczonych w PL [zł]*	████████	████████
Sumaryczny koszt w kolejnych cyklach leczenia leczonych w PL [zł]	████████	████████
Leczeni poza PL B74		
Sumaryczny koszt w pierwszy cyklu leczenia leczonych poza PL [zł]*	████████	████████
Sumaryczny koszt w kolejnych cyklach leczenia leczonych poza PL [zł]	████████	████████
Łączny koszt w pierwszym cyklu leczenia	████████	████████
Łączny koszt w kolejnych cyklach leczenia	████████	████████

*Koszt rozpoczęcia leczenia wliczono tylko w pierwszym cyklu.

2.8.6.2.1 Koszty leczenia w PL B.74 w pierwszym i kolejnych cyklach

W ramach kosztów leczenia pacjentów w PL uwzględniane są:

- koszt rozpoczęcia leczenia,
- koszt diagnostyki w PL,
- koszty leku,
- koszty hospitalizacji,
- koszty tlenoterapii.

2.8.6.2.1.1 Koszt rozpoczęcia leczenia

Koszt rozpoczęcia leczenia związany jest z wizytą w poradni specjalistycznej rozliczanej w ramach porady ambulatoryjnej w PL. Koszt porady wynosi 104 zł (Tab. 41).

Tab. 41 Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego.⁴⁰

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	punkt	2	104,00

* 1 punkt = 52 zł

2.8.6.2.1.2 Koszt diagnostyki w PL

Koszt diagnostyki w PL finansowany jest poprzez ryczałt roczny korygowany o czas przebywania w programie. Koszt ten w ujęciu rocznym uzyskano z Zał. 2 do Zarządzenia

100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.⁴¹ Na tej podstawie oszacowano koszt w przeliczeniu na cykl w modelu (Tab. 42). Koszt ten wyniósł 1 235 zł.

Tab. 42 Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt roczny [zł]*	Koszt w cyklu [zł]
5.08.08.0000082	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)	punkt	95	4 940,00	1 235,00

* 1 punkt = 52 zł

2.8.6.2.1.3 Koszty leku

W PL leczenia CTEPH stosowany jest riociguat zgodnie z dawkowaniem zamieszczonym w ChPL. Dawkę podaje się trzy razy na dobę w jednej tabletkie. Koszty leczenia riociguatem oszacowano na podstawie danych o kwocie refundacji za okres styczeń-lipiec 2016 roku. Koszty leku z perspektywy NFZ oraz wspólnej są tożsame, ponieważ lek w PL jest bezpłatny dla pacjenta. Podsumowanie oszacowania średniego kosztu za 3-miesięczny cykl leczenia zestawiono w Tab. 11.

Tab. 43 Podsumowanie oszacowanie kosztu 3-miesięcznego cyklu leczenia riocyguatem w PL.

Opakowanie leku	Kod EAN	Kwota refundacji za okres styczeń-lipiec 2016 r. [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań za okres styczeń-lipiec 2016 r.	Koszt opakowania [zł]	Udział w sprzedaży opakowań	Koszt dawki dziennej [zł]*
Adempas, 42 tabl. powł., 0,5 mg	5908229300305	26 233,27	11,00	2 384,84	1%	170,35
Adempas, 42 tabl. powł., 1 mg	5908229300336	366 808,58	116,00	3 162,14	15%	225,87
Adempas, 42 tabl. powł., 1,5 mg	5908229300367	350 384,25	96,00	3 649,84	13%	260,70
Adempas, 42 tabl. powł., 2 mg	5908229300398	387 793,90	100,00	3 877,94	13%	277,00
Adempas, 42 tabl. powł., 2,5 mg	5908229300428	1 652 282,63	426,07	3 877,95	57%	277,00
Średni ważony koszt dawki dziennej [zł]						265,42
Średni koszt za 3-miesięczny cykl leczenia [zł]**						24 236,55

*Koszt dawki dziennej obliczony na podstawie kosztu opakowania przy założeniu, że w opakowaniu jest 14 DDD (zgodnie z zapisem programu lekowego dawkę dzienną stanowi trzykrotne podanie leku w jednej tabletkie). **Przyjęto, że 3-miesięczny cykl leczenia zawiera 91,3125 DDD (365,25 dni w roku/4).

2.8.6.2.1.4 Koszty hospitalizacji

Koszt hospitalizacji określono na podstawie JGP. Nie odnaleziono kodu ICD-10 I27.2 obejmującego wtórne nadciśnienie płucne. Założono, że koszty leczenia będą takie same jak dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (kod ICD-10 I27.0) hospitalizowanych w ramach grupy D53. Średni koszt hospitalizacji w 2015 roku wyniósł 6 191,80 zł.³⁴ Koszt hospitalizacji dla grupy D53 wg Zarządzenia (Załącznik 1a Zarządzenia 71/2016/DSOZ Prezesa NFZ) to 4 888 zł.³⁵ Ze względu na możliwość wystąpienia dłuższej hospitalizacji oraz badań dodatkowych nie ujętych grupą średni koszt w 2015 był większy niż koszt standardowej hospitalizacji określony zarządzeniem (Tab. 44). Do modelu wstawiono wartość ze statystyki JGP jako lepiej odzwierciedlające realne koszty hospitalizacji w ramach tej grupy.

Częstość hospitalizacji określono na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych.¹⁸

Tab. 44 Koszt hospitalizacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym.

Kod JGP	Wycena punktowa hospitalizacji	Koszt zgodnie z zarządzeniem [zł]*	Średni koszt hospitalizacji w 2015 [zł]†
D53: Nadciśnienie płucne > 17 r.ż.	94	4 888,00	6 191,80

* 1 punkt = 52 zł; † wartość przyjęta w modelu

Tab. 45 Koszt hospitalizacji zamieszczony w modelu.

Średni koszt hospitalizacji (Tab. 44) [zł]	Ilość hospitalizacji na cykl	Koszt w modelu [zł]
6 191,80		

2.8.6.2.1.5 Koszty tlenoterapii

Tlenoterapia domowa jest finansowana jako świadczenie zdrowotne kontraktowane odrębnie. Koszt osobodnia terapii oszacowano na ok. 11,56 zł (Tab. 46).

Tab. 46 Koszt osobodnia tlenoterapii w warunkach domowych.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.10.00.0000006	tlenoterapia w warunkach domowych	punkt	1	11,56

* 1 punkt = 11,56 zł (patrz Tab. 48)

Tab. 47 Koszty tlenoterapii wśród pacjentów leczonych w PL zamieszczony w modelu.

Koszt osobodnia tlenoterapii (Tab. 46) [zł]	Odsetek pacjentów otrzymujących tlenoterapię	Koszt w modelu [zł]
11,56		

Tab. 48 Wycena punktu w tlenoterapii domowej na podstawie 7 losowo wybranych ośrodków.

Oddział NFZ	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Szpitalne Kotliny Jeleniogórskiej	11,00
Lubuski	105 Szpital Wojskowy z Przychodnią Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Żarach	12,00
Łódzki	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego	11,00
Mazowiecki	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny	12,00
Pomorski	Szpital specjalistyczny w Prabutach spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	12,00
Świętokrzyski	Szpital Specjalistyczny Ducha Świętego w Sandomierzu	11,00
Wielkopolski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie	11,90
Średnia		11,56

2.8.6.2.1.6 Podsumowanie kosztu leczenia w PL w pierwszym i kolejnych cyklach

W Tab. 49 podsumowano koszty wchodzące w skład kosztu leczenia w PL w pierwszym i kolejnych cyklach. Do oszacowania końcowego kosztu zamieszczonego w modelu wykorzystano wartość odsetka chorych na CTEPH leczonych w PL. [REDACTED]

18

Tab. 49 Podsumowanie kosztu leczenia w PL w pierwszym i kolejnych cyklach.

Kategoria kosztów	Wartość kosztu w 3-mies. cyklu leczenia [zł]
Koszt rozpoczęcia leczenia	104,00*
Koszt diagnostyki w PL	1 235,00
Koszty leku	24 236,55
Koszty hospitalizacji	[REDACTED]
Koszty tlenoterapii	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

*Koszt rozpoczęcia leczenia wliczono tylko w pierwszym cyklu.

2.8.6.2.2 Koszty leczenia poza PL B.74 w pierwszym i kolejnych cyklach

W ramach kosztów leczenia pacjentów poza PL uwzględniane są:

- koszt rozpoczęcia leczenia,
- koszt monitorowania,
- koszty terapii standardowej,
- koszty hospitalizacji,
- koszty tlenoterapii.

2.8.6.2.2.1 Koszt rozpoczęcia leczenia

Koszt rozpoczęcia leczenia związany jest z wizytą w poradni kardiologicznej rozliczanej w ramach świadczeń ambulatoryjnych. Oszacowanie kosztu przeprowadzono w oparciu o wycenę punktową świadczenia specjalistycznego 1-go typu z grupy W11 na podstawie informacji zawartych w Zał. 5a Zarządzenia 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. Koszt porady wynosi 31,90 zł.

Tab. 50 Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu) w poradni kardiologicznej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	punkt	3,5	31,90

* 1 punkt = 9,11 zł w poradni kardiologicznej (por. Aneks 7.2)

2.8.6.2.2.2 Koszt monitorowania

Koszty monitorowania przebiegu leczenia u pacjentów nie kwalifikujących się do PL oszacowano na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych. ██████████

██████████ Założono, że będzie to świadczenie 1-ego lub 2-ego typu. Ze względu na brak danych o udziale poszczególnych świadczeń w leczeniu pacjentów z CTEPH założono brak różnic w udziałach. Oszacowanie kosztu porady w ramach monitorowania leczenia zamieszczono w Tab. 51.

Tab. 51 Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu i 2-typu) w poradni kardiologicznej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	punkt	3,5	31,90
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	punkt	7	63,79
Średni koszt porady				47,84

* 1 punkt = 9,11 zł w poradni kardiologicznej (por. Aneks 7.2)

2.8.6.2.2.3 Koszty terapii standardowej

Najczęściej stosowane leki w ramach terapii standardowej CTEPH to: antagoniści witaminy K, furosemid oraz digoksyna. Na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych uzyskano informacje o odsetku pacjentów stosujących dany rodzaj farmakoterapii oraz o najczęściej zalecanej dawce dobowej. Koszt dawki dobowej określono na podstawie obwieszczenia MZ z 25 października 2016 roku oraz danych o rocznej refundacji leków (lipiec 2015 – czerwiec 2016).

Przy założeniu, że leki będą stosowane w dawce dobowej zgodnej z opinią ekspertów klinicznych, średni ważony koszt dla 3-miesięcznego cyklu leczenia oszacowano w Tab. 52.

Tab. 52 Oszacowanie średniego ważonego kosztu 3-miesięcznego leczenia CTEPH terapią standardową.

Lek	Odsetek pacjentów stosujących leczenie	Dawka dobową [mg]	Koszt 3-miesięcznego cyklu leczenia (p. NFZ) [zł]	Koszt 3-miesięcznego cyklu leczenia (p. wspólna) [zł]
Antagonista witaminy K	■	■	7,72	16,88
Furosemid	■	■	2,43	21,97
Digoksyna	■	■	bd	bd
Średni ważony koszt 3-miesięcznego cyklu leczenia terapią standardową			■	■

Tab. 53 Koszt dawki dobowej antagonistów witaminy K, furosemidu, digoksyny na podstawie obwieszczenia MZ z 25 października 2016.

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Udział w sprzedaży DDD	Koszt mg NFZ [zł]	Koszt mg wspólna [zł]	
Antagonista witaminy K									
Acenocumarol WZF, tabl. 4 mg	60 szt.	5909990055715	11,86	11,86	5,12	58%	0,028083	0,049417	
Warfin, tabl. 3 mg	100 szt. (1 stójk po 100 szt.)	5909990622368	17,86	9,88	12,25	11%	0,018700	0,059533	
Warfin, tabl. 5 mg	100 szt. (1 stójk po 100 szt.)	5909990622382	28,44	16,47	19,08	31%	0,018720	0,056880	
Średnia ważona udziałem w refundacji od lipca 2015 do czerwca 2016								0,024170	0,052822
Furosemid									
Furosemidum Polfarmex, tabl. 40 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990223794	3,61	3,60	3,21	30%	0,000333	0,003008	
Furosemidum Polpharma, tabl. 40 mg	30 szt.	5909990135028	3,60	3,60	3,20	70%	0,000333	0,003000	
Średnia ważona udziałem w refundacji od lipca 2015 do czerwca 2016								0,000333	0,003002

2.8.6.2.2.4 Koszty hospitalizacji

Koszty hospitalizacji pacjentów leczonych poza PL oszacowano analogicznie do kosztów hospitalizacji chorych w PL (por. Rozdz. 2.8.6.2.1.4). Na podstawie statystyki JGP dla 2015 roku, w ramach grupy D53 średni koszt hospitalizacji wynosił 6 191,80 zł (Tab. 44).³⁴

Częstość hospitalizacji określono na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 54 Koszt hospitalizacji zamieszczony w modelu.

Średni koszt hospitalizacji (Tab. 44) [zł]	Ilość hospitalizacji na cykl	Koszt w modelu [zł]
6 191,80	[REDACTED]	[REDACTED]

2.8.6.2.2.5 Koszty tlenoterapii

Koszty tlenoterapii pacjentów leczonych poza PL oszacowano analogicznie do kosztów tlenoterapii chorych w PL (por. Rozdz. 2.8.6.2.1.5).

Tlenoterapia domowa jest finansowana jako świadczenie zdrowotne kontraktowane odrębnie. Koszt osobodnia terapii oszacowano na ok. 11,56 zł (Tab. 14).

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 55 Koszty tlenoterapii wśród pacjentów leczonych poza PL zamieszczony w modelu.

Koszt osobodnia tlenoterapii (Tab. 46) [zł]	Odsetek pacjentów otrzymujących tlenoterapię	Koszt w modelu [zł]
11,56	[REDACTED]	[REDACTED]

2.8.6.2.2.6 Podsumowanie kosztu leczenia poza PL w pierwszym i kolejnych cyklach

W Tab. 56 podsumowano koszty wchodzące skład kosztu leczenia w PL w pierwszym i kolejnych cyklach. Do oszacowania końcowego kosztu zamieszczonego w modelu wykorzystano wartość odsetka chorych na CTEPH leczonych w PL.

[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 56 Podsumowanie kosztu leczenia poza PL w pierwszym i kolejnych cyklach.

Kategoria kosztów	Wartość kosztu w 3-mies. cyklu leczenia [zł] (p. NFZ)	Wartość kosztu w 3-mies. cyklu leczenia [zł] (p. wspólna)
Koszt rozpoczęcia leczenia	31,90*	31,90*
Koszt monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty terapii standardowej	■	■
Koszty hospitalizacji	■	■
Koszty tlenoterapii	■	■
Sumaryczny koszt w pierwszym cyklu leczenia z uwzględnieniem odsetka chorych (55%) leczonych poza PL [zł]*	■	■
Sumaryczny koszt w kolejnych cyklach leczenia z uwzględnieniem odsetka chorych (55%) leczonych poza PL [zł]	■	■

*Koszt rozpoczęcia leczenia uwzględniano wyłącznie w ramach sumarycznego kosztu w pierwszym cyklu leczenia.

2.8.7 Koszty PTS

Oszacowanie zużycia zasobów dla zespołu pozakrzepowego (ang. *post-thrombotic syndrome*, PTS) przeprowadzono na podstawie publikacji *Caprini 2003*.⁴² Autorzy modelu uwzględnili koszty leczenia PTS w ramach kosztów długoterminowych (kolejne, po pierwszym, cykle leczenia). W związku z powyższym w oszacowaniu kosztów na podstawie publikacji brano pod uwagę jedynie koszty w kolejnych latach leczenia, z uwzględnieniem kosztów łagodnego/umiarkowanego oraz ciężkiego PTS (Tab. 57).

Tab. 57 Podsumowanie kosztu leczenia zespołu pozakrzepowego.

PTS	Koszt z perspektywy NFZ [zł]	Koszt z perspektywy wspólnej [zł]
Łagodny/umiarkowany	25,46	25,46
Ciężki	136,17	139,06
Koszt łączny	161,63	164,52

2.8.7.1 Koszty łagodnego/umiarkowanego PTS w kolejnych latach leczenia

W ramach kosztów łagodnego/umiarkowanego PTS w kolejnych latach leczenia, na podstawie zużycia zasobów opisanych w *Caprini 2003*⁴², uwzględniono: poradę specjalistyczną, wizytę pielęgniarki, badanie USG Doppler oraz angiografię. Podsumowanie oszacowania kosztu dla 3-miesięcznego okresu leczenia (cykl) w przeliczeniu na jednego pacjenta zestawiono w Tab. 58.

Koszt porady specjalistycznej to koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (Zał. 5a Zarządzenia 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r.). Wartość świadczenia pielęgniarki POZ przyjęto za zero zł ze względu na rozliczanie opieki poprzez roczną stawkę kapitacyjną, na którą liczba wizyt nie ma bezpośredniego wpływu. Badanie USG Doppler rozliczane jest w ramach świadczenia specjalistycznego 7-go typu (Zał. 5a Zarządzenia 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r.). Przyjęto założenie, że wszystkie te świadczenia będą realizowane w poradni chorób naczyń, i na tej podstawie

przeprowadzono wycenę punktową (źródło: informator o umowach NFZ na rok 2015, aneks 7.2).

Angiografię naczyń rozliczono w ramach osobnego świadczenia i wyceny punktu (Załącznik 1b Zarządzenia 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r.).

Tab. 58 Podsumowanie kosztów łagodnego/umiarkowanego PTS w kolejnych latach leczenia.⁴²

Zasoby	Prawdopodobieństwo (%)	Liczba jednostek	Koszt jednostkowy (zł)	Koszt roczny na jednego pacjenta (zł)
Porada specjalistyczna	50	4	31,12	62,24
Wizyta u pielęgniarki	20	3	0,00	0,00
Badanie ultrasonograficzne-Doppler duplex	50	0,58	88,91	25,79
TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt. wieńcowych)	5	0,58	476,14	13,81
Łączny koszt roczny na jednego pacjenta				101,83
Łączny koszt 3-miesięczny na jednego pacjenta				25,46

Tab. 59 Koszty jednostkowe porad i badań diagnostycznych.^{43,44}

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (zł)
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5*	31,12
5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu – badanie USG doppler	10,0*	88,91
5.03.00.0000088	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt. wieńcowych)	55**	476,14

* 1 punkt = 8,89 zł (wycena w poradni chorób naczyń, patrz aneks 7.2); ** 1 punkt = 8,66 (wycena dla tomografii komputerowej, patrz aneks 7.2);

2.8.7.2 Koszty ciężkiego PTS w kolejnych latach leczenia

W ramach kosztów ciężkiego PTS w kolejnych latach leczenia, na podstawie zużycia zasobów opisanych w *Caprini 2003*⁴², uwzględniono: koszty leków, hospitalizację, poradę specjalistyczną, badanie USG Doppler oraz angiografię. Podsumowanie oszacowania kosztu dla 3-miesięcznego okresu leczenia (cykl) w przeliczeniu na jednego pacjenta zestawiono w Tab. 60.

Tab. 60 Podsumowanie kosztów ciężkiego PTS w kolejnych latach leczenia.⁴²

Zasoby	Prawdopodobieństwo (%)	Liczba jednostek	Koszt jednostkowy* (zł)	Koszt roczny na jednego pacjenta* (zł)
Krem/płyn na skórę z hydrokortyzonem (dawka 60 g)	10	1	8,88 (18,36)	0,89 (1,84)
Antybiotyk (cyprofloksacyna 500 mg dwa razy dziennie przez 10 dni)	75	1	7,36 (21,55)	5,52 (16,16)
Hospitalizacja w ramach grupy J37 - Owrzodzenia skóry	6,9	1	3 328,00	229,63
Porada specjalistyczna	100	4	31,12	124,48
Badanie ultrasonograficzne-Doppler duplex	100	1	88,91	88,91
TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt. wieńcowych)	20	1	476,14	95,23
Łączny koszt roczny na jednego pacjenta				544,66 (556,26)
Łączny koszt 3-miesięczny na jednego pacjenta				136,17 (139,06)

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

Tab. 61 Koszty hospitalizacji.³⁵

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (zł)*
5.51.01.0009037	Hospitalizacja w ramach grupy J37 - Owrzodzenia skóry	64	3328

*1 punkt = 52 zł

Tab. 62 Koszty stosowania leków: hydrokortyzon, cyprofloksacyna.

Nazwa leku	Postać	Dawka	Opakowanie	Cena detal. [zł]	Limit [zł]	Dopłata NEZ [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań za okres lipiec 2015-czerwiec 2016	Udział w refundacji	Liczba jednostek (dla 60 g)	Koszt za dawkę 60 g (NEZ) [zł]	Koszt za dawkę 60 g (wspólna) [zł]
Hydrokortyzon												
Hydrocortisonum AFP	krem	0,01 g/1g	15g	4,45	4,45	2,22	2,23	154917	69%	4	8,88	17,8
Laticort 0,1%	płyn na skórę	1 mg/ml	20 ml	6,54	5,93	2,96	3,58	69397	31%	3	8,88	19,62
Średni ważony koszt hydrokortyzonu											8,88	18,36
Cyprofloksacyna												
Ciphin 500, tabl. powł., 500 mg	tabletki	0,5 g	10 tabl.	10,42	7,36	3,68	6,74	47031	3%	2	7,36	20,84
Ciprinol, tabl. powł., 500 mg	tabletki	0,5 g	10 tabl.	10,47	7,36	3,68	6,79	103938	6%	2	7,36	20,94
Ciprinol, tabl. powł., 250 mg	tabletki	0,25 g	10 tabl.	6,77	3,68	1,84	4,93	12581	1%	4	7,36	27,08
Cipronex, tabl. powł., 250 mg	tabletki	0,25 g	10 tabl.	6,77	3,68	1,84	4,93	121327	7%	4	7,36	27,08
Cipronex, tabl. powł., 500 mg	tabletki	0,5 g	10 tabl.	10,5	7,36	3,68	6,82	1166584	67%	2	7,36	21,00
Cipropol, tabl. powł., 250 mg	tabletki	0,25 g	10 tabl.	6,62	3,68	1,84	4,78	19807	1%	4	7,36	26,48
Cipropol, tabl. powł., 500 mg	tabletki	0,5 g	10 tabl.	10,49	7,36	3,68	6,81	156513	9%	2	7,36	20,98
Proxacin 250, tabl. powł. 250 mg	tabletki	0,25 g	10 tabl.	6,6	3,68	1,84	4,76	14417	1%	4	7,36	26,40
Proxacin 500, tabl. powł. 500 mg	tabletki	0,5 g	10 tabl.	10,42	7,36	3,68	6,74	106426	6%	2	7,36	20,84
Średni ważony koszt cyprofloksacyny											7,36	21,55

* Za publikacją Cortini 2003, dla hydrokortyzonu przyjęto dawkę 60g, dla cyprofloksacyny 10g.

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia, którym przypisane są wartości użyteczności lub dekrementy użyteczności w stosunku do wartości ogólnopopulacyjnych:

a) użyteczności:

- norma dla populacji,
- krwawienie śródczaszkowe,
- CTEPH,

b) dekrementy użyteczności:

- zatorowość płucna (ZP),
- zakrzepica żył głębokich (ZZG),
- krwawienie pozaczaszkowe,
- klinicznie istotne mniejsze krwawienia,
- ciężki PTS,
- terapie NOAC (apiksaban, rywaroksaban, dabigatran),
- terapia LMWH/VKA.

Do wyznaczenia zestawu użyteczności w modelu zdecydowano się wykorzystać przegląd systematyczny opublikowany w raporcie HTA dostępnym na stronach AOTMiT dotyczącym analizy ekonomicznej edoksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych (zlec. 190/2016).⁴⁵ W ramach tego przeglądu przeszukano dwie bazy danych (PubMed, Cochrane). Kryteria włączenia publikacji obejmowały m.in. powyższe stany zdrowia oraz dotyczyły tej samej populacji, co wnioskowana w niniejszym raporcie. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 przegląd jest aktualny, tj. opublikowany w 2016 r. (daty wyszukiwania: 28.04.2016 r. i 05.05.2016 r.).

Wyniki przeglądu odnoszące się do stanów zdrowia zestawiono z wartościami użyteczności, które były zaimplementowane przez autorów modelu. Przy wyborze do analizy ostatecznych wartości użyteczności brano pod uwagę metodę ich pomiaru oraz badaną populację. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 preferowanym narzędziem oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D.

2.9.1 Normy populacyjne

Do oszacowania wartości użyteczności w populacji ogólnej Polski wykorzystano wyniki z badania *Golicki i Niewada 2015*.⁴⁶ W badaniu tym oszacowano średnie wartości użyteczności w populacji zależne od wieku. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (EQ-5D-3L). W modelu przyjęto wyjściowo średni wiek w populacji wynoszący 56,9 lat. W związku z tym założono bazową wartość użyteczności z przedziału 55-64 lata badania *Golicki i Niewada 2015* równą 0,86.

2.9.2 Krwawienie śródczaszkowe

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego użyteczności dla krwawienia śródczaszkowego opisywane były w dwóch badaniach klinicznych (Locadia 2004^{47,48}, Hogg 2013⁴⁹). Autorzy modelu przyjęli wartość użyteczności z badania Locadia 2004. W raporcie AOTMiT dotyczącym analizy ekonomicznej edoksabanu również powołano się na wartość z badania Locadia 2004 wskazując, że badanie to jest najbardziej spójnym źródłem użyteczności dla stanów zdrowia: CRNMB, non-IC, IC oraz PTS. Wobec powyższych w niniejszej analizie przyjęto wartość użyteczności dla krwawienia śródczaszkowego równą 0,33 zgodnie z danymi badania Locadia 2004.

Tab. 63 Wyniki użyteczności dla krwawień śródczaszkowych z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.⁴⁵

Badanie	Użyteczność	Szczegóły badania
Locadia 2004	<p>Użyteczności w postaci mediany (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nieleczeni 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), • IC nie zakończone zgonem: 0,33 (0,14-0,53) 	<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>
Hogg 2013	<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 IC: 0,75 (0,55-0,92), • krwawienie z przewodu pokarmowego: 0,65 (0,15-0,86), • poważne IC: 0,15 (0,00-0,65) 	<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>

IC: krwawienie śródczaszkowe (ang. *intracranial hemorrhage*); IQR: rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*);

2.9.3 CTEPH

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego użyteczności dla CTEPH opisywane były w dwóch badaniach klinicznych (Meads 2008⁵⁰, Ghorfani 2013⁵¹). Autorzy modelu przyjęli wartość użyteczności z badania Ghorfani 2013. W raporcie AOTMiT dotyczącym analizy ekonomicznej edoksabanu powołano się na wartość z badania Meads 2008,

przyjmując, że to założenie będzie bardziej konserwatywne. W świetle wytycznych AOTMiT 2016, wskazujących kwestionariusz EQ-5D jako preferowane narzędzie w pośredniej ocenie użyteczności oraz z uwagi na fakt, że w badaniu Ghorfani 2013 zastosowano ten kwestionariusz, podczas gdy w badaniu Meads 2008 użyto kwestionariusza dla nadciśnienia płucnego, w niniejszej analizie zdecydowano się przyjąć wartość użyteczności dla CTEPH równą średniej z wartości użyteczności w obu grupach badania Ghorfani 2013. Wartość ta wynosiła 0,65 (średnia arytmetyczna z 0,66 i 0,64).

Tab. 64 Wyniki użyteczności dla CTEPH z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.⁴⁵

Badanie	Użyteczność	Szczegóły badania
Meads 2008	Użyteczności w postaci średniej (SD): • CTEPH: 0,56 (0,29)	populacja: pacjenci z CETPH (n=308) metoda pomiaru użyteczności: kwestionariusz specyficzny dla nadciśnienia płucnego CAMPHOR
Ghorfani 2013	Użyteczności w postaci średniej (SD): • CTEPH (wynik ankiety EQ-5D): ○ 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): ○ pacjenci przyjmujący placebo (n=88): 4 (SD=2), ○ pacjenci przyjmujący riociguat (n=173): 4 (SD=2) • CTEPH (wynik w skali LPH): ○ pacjenci przyjmujący placebo (n=86): 46 (SD=23), ○ pacjenci przyjmujący riociguat (n=170): 41 (SD=22)	populacja: dorośli pacjenci z CTEPH, którzy nie mogą być operowani lub przeżyli PH po endarterektomii płucnej (N=259) metoda pomiaru użyteczności: kwestionariusz EQ-5D

2.9.4 Zatorowość płucna (ZP)

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego użyteczności dla zatorowości płucnej (ZP) opisywane były w pięciu badaniach klinicznych (Cohen 2014⁵², Hogg 2013⁴⁹, Hogg 2014⁵³, Locadia 2004^{47,48}, Tavoly 2013⁵⁴). Autorzy modelu przyjęli wartość dekrementu użyteczności z badania Locadia 2004. W raporcie AOTMiT dotyczącym analizy ekonomicznej edoksabanu powołano się na wartość z badania Cohen 2014 wskazując na metodę pomiaru z użyciem kwestionariusza EQ-5D. W niniejszej analizie zdecydowano się przyjąć wartość dekrementu użyteczności na podstawie jej bezwzględnej wartości z badania Locadia 2004. Wybór badania Locadia 2004 podyktowany jest chęcią

zachowania spójności danych źródłowych, gdyż jak wspomniano już powyżej, badanie to zestawia wyniki dla znaczącej części stanów zdrowia opisywanych w modelu.

Dekrement użyteczności (wzór 1) obliczono w oparciu o względną różnicę pomiędzy wartością użyteczności dla ZP a wyjściowym stanem zdrowia (*own current health*) w badaniu Locadia 2004 (wzór 2) oraz w oparciu o przyjętą w analizie normę populacyjną równą 0,86.

$$d = u_p \cdot d_{sz} \quad (1)$$

$$d_{sz} = \frac{0,95 - 0,63}{0,95} \cdot 100\% = 33,68\% \quad (2)$$

d - dekrement użyteczności; u_p - norma populacyjna; d_{sz} - względna różnica pomiędzy wartością użyteczności a wyjściowym stanem zdrowia w badaniu.

Zgodnie ze wzorem 1. dekrement użyteczności dla ZP zamieszczony w modelu będzie wynosił 0,29.

Tab. 65 Wyniki użyteczności dla zatorowości płucnej z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.⁴⁵

Badanie	Użyteczność	Szczegóły badania
Locadia 2004	<p>Użyteczności w postaci mediany (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nieleczeni 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), IC nie zakończone zgonem: 0,33 (0,14-0,53) 	<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>
Hogg 2013	<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 IC: 0,75 (0,55-0,92), krwawienie z przewodu pokarmowego: 0,65 (0,15-0,86), poważne IC: 0,15 (0,00-0,65) 	<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>

Hogg 2014	<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), • ZZG: <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) 	<p>populacja: pacjenci, którzy doświadczyli ŻChZZ (N=44)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności:</p> <p>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
Tavoly 2013	<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) 	<p>populacja: pacjenci po przebyciu ciężkiej ZP (N=208),</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: metoda EQ-5D</p>
Cohen 2014	<p>Użyteczności w postaci średniej (SD):</p> <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), • ZZG: <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) 	<p>populacja: pacjenci z ŻChZZ z badania PREFER (N=2790)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: ankieta przeprowadzona z użyciem kwestionariusza EQ-5D w odniesieniu do wyniku w skali VAS</p>

2.9.5 Zakrzepica żył głębokich

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego użyteczności dla zakrzepicy żył głębokich (ZZG) opisywane były w sześciu badaniach klinicznych (CaVenT Enden 2013⁵⁵, CaVenT Haig 2016⁵⁶, Cohen 2014⁵², Hogg 2013⁴⁹, Hogg 2014⁵³, Locadia 2004^{47,48}). Autorzy modelu przyjęli wartość dekrementu użyteczności z badania Locadia 2004. W raporcie AOTMiT dotyczącym analizy ekonomicznej edoksabanu powołano się na wartość z badania Cohen 2014 wskazując na metodę pomiaru z użyciem kwestionariusza EQ-5D. W niniejszej analizie zdecydowano się przyjąć wartość dekrementu użyteczności na podstawie jej bezwzględnej wartości z badania Locadia 2004. Wybór badania Locadia 2004 podyktowany jest chęcią zachowania spójności

danych źródłowych, gdyż jak wspomniano już powyżej, badanie to zestawia wyniki dla znaczącej części stanów zdrowia opisywanych w modelu.

Dekrement użyteczności obliczono na podstawie wzoru (1).

$$d_{sz} = \frac{0,95 - 0,84}{0,95} \cdot 100\% = 11,58\% \quad (3)$$

Podstawiając do wzoru (1) obliczoną wartość zgodnie ze wzorem (3) uzyskano zamieszczony w modelu dekrement użyteczności równy 0,10.

Tab. 66 Wyniki użyteczności dla zakrzepicy żył głębokich z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.⁴⁵

Badanie	Użyteczność	Szczegóły badania
Locadia 2004	<p>Użyteczności w postaci mediany (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nieleczeni 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), IC nie zakończone zgonem: 0,33 (0,14-0,53) 	<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>
Hogg 2013	<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 IC: 0,15 (0,00-0,65) 	<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>Hogg 2014</p>	<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) 	<p>populacja: pacjenci, którzy doświadczyli ŻChZZ (N=44)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności:</p> <p>ankietowano wszystkich pacjentów włączonych do badania oceniając każdy z wymienionych stanów zdrowia, zastosowano poniższe metody:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metoda loterii, • ankietę SF-36, • ankietę specyficzną dla choroby: PembQol lub VEINES-QOL, • VAS
<p>CaVenT Enden 2013</p>	<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>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:</p> <p>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;</p> <p>metody pomiaru użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D (w odniesieniu do duńskiego zestawu wartości - ang. <i>value set</i>), • VEINES-QOL, • VEINES-Symc
<p>CaVenT Haig 2016</p>	<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) • ZŻG 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) 	<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:</p> <p>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;</p> <p>metody pomiaru użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D (w odniesieniu do duńskiego zestawu wartości - ang. <i>value set</i>), • VEINES-QOL, • VEINES-Symc

Cohen 2014	<p>Użyteczności w postaci średniej (SD):</p> <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) 	<p>populacja: pacjenci z ŻChZZ z badania PREFER (N=2790)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: ankieta przeprowadzona z użyciem kwestionariusza EQ-5D w odniesieniu do wyniku w skali VAS</p>
------------	--	---

2.9.6 Krwawienie pozaczaszkowe

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego użyteczności dla krwawienia pozaczaszkowego opisywane były w dwóch badaniach klinicznych (Locadia 2004^{47,48}, Hogg 2013⁴⁹). Autorzy modelu przyjęli wartość użyteczności z badania Locadia 2004. W raporcie AOTMiT dotyczącym analizy ekonomicznej edoksabanu również powołano się na wartość z badania Locadia 2004 wskazując, że badanie to jest najbardziej spójnym źródłem użyteczności dla stanów zdrowia: CRNMB, non-IC, IC oraz PTS. Wobec powyższego w niniejszej analizie przyjęto dekrement użyteczności w oparciu o bezwzględną wartość użyteczności z badania Locadia 2004 (za krwawienie pozaczaszkowe przyjęto krwawienie z układu pokarmowego).

Dekrement użyteczności obliczono na podstawie wzoru (1).

$$d_{sz} = \frac{0,95 - 0,65}{0,95} \cdot 100\% = 31,58\% \quad (4)$$

Podstawiając do wzoru (1) obliczoną wartość zgodnie ze wzorem (4) uzyskano zamieszczony w modelu dekrement użyteczności równy 0,27.

Tab. 67 Wyniki użyteczności dla krwawień pozaczaszkowych z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.⁴⁵

Badanie	Użyteczność	Szczegóły badania
Locadia 2004	<p>Użyteczności w postaci mediany (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nieleczeni 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), IC nie zakończone zgonem: 0,33 (0,14-0,53) 	<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>
Hogg 2013	<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 IC: 0,75 (0,55-0,92), krwawienie z przewodu pokarmowego: 0,65 (0,15-0,86), poważne IC: 0,15 (0,00-0,65) 	<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>

2.9.7 Klinicznie istotne mniejsze krwawienia

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego użyteczności dla klinicznie istotnych mniejszych krwawień (CRNMB) opisywane były w jednym badaniu klinicznym (Locadia 2004^{47,48}). Autorzy modelu z kolei przyjęli wartość użyteczności z badania Sullivan 2011⁵⁷, które również zostało odnalezione w przeglądzie systematycznym, jednak nie przypisane do zestawu użyteczności CRNMB. W modelu bowiem w ramach użyteczności dla CRNMB przyjęto wartość dla hematurii. Wobec powyższych w niniejszej analizie przyjęto dekrement użyteczności w oparciu o bezwzględną wartość użyteczności z badania Locadia 2004. Wybór badania Locadia 2004 podyktowany jest chęcią zachowania spójności danych źródłowych, gdyż jak wspomniano już powyżej, badanie to zestawia wyniki dla znaczącej części stanów zdrowia opisywanych w modelu. Dla CRNMB przyjęto wartość użyteczności jak dla krwawień pozaczaszkowych (tj. krwawienie z układu pokarmowego). Ponieważ jednak w modelu założono, że czas trwania CRNMB będzie krótszy niż krwawień pozaczaszkowych (2 dni vs. 30 dni), obliczony dekrement użyteczności podzielono na 15.

Dekrement użyteczności obliczono na podstawie wzoru (1). Podstawiając do wzoru (1) obliczoną wartość zgodnie ze wzorem (3) uzyskano dekrement użyteczności równy 0,27. Po podzieleniu uzyskano wartość równą 0,018.

Tab. 68 Wyniki użyteczności dla CRNMB z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.⁴⁵

Badanie	Użyteczność	Szczegóły badania
Locadia 2004	<p>Użyteczności w postaci mediany (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nieleczeni 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), • IC nie zakończone zgonem: 0,33 (0,14-0,53) 	<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>

2.9.8 Zespół pozakrzepowy (PTS)

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego użyteczności dla zespołu pozakrzepowego opisywane były w czterech badaniach klinicznych (CaVenT Enden 2013⁵⁵, CaVenT Haig 2016⁵⁶, Locadia 2004^{47,48}, O'Meara 1994⁵⁸). Autorzy modelu z kolei przyjęli wartość użyteczności z badania Lenert 1997⁵⁹, które zostało zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym, ale nie włączone do analizy, z uwagi na fakt, że populację w tym badaniu stanowiły wyłącznie zdrowe kobiety. Wobec powyższych w niniejszej analizie przyjęto dekrement użyteczności w oparciu o bezwzględną wartość użyteczności z badania Locadia 2004. Wybór badania Locadia 2004 podyktowany jest chęcią zachowania spójności danych źródłowych, gdyż jak wspomniano już powyżej, badanie to zestawia wyniki dla znaczącej części stanów zdrowia opisywanych w modelu.

Dekrement użyteczności obliczono na podstawie wzoru (1).

$$d_{sz} = \frac{0,95 - 0,82}{0,95} \cdot 100\% = 13,68\% \quad (5)$$

Podstawiając do wzoru (1) obliczoną wartość zgodnie ze wzorem (5) uzyskano zamieszczony w modelu dekrement użyteczności równy 0,12.

Tab. 69 Wyniki użyteczności dla zespołu pozakrzepowego z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.⁴⁵

Badanie	Użyteczność	Szczegóły badania
Locadia 2004	<p>Użyteczności w postaci mediany (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nieleczeni 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), • IC nie zakończone zgonem: 0,33 (0,14-0,53) 	<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>
CaVenT Enden 2013	<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>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:</p> <p>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;</p> <p>metody pomiaru użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D (w odniesieniu do duńskiego zestawu wartości - ang. <i>value set</i>), • VEINES-QOL, • VEINES-Symc

<p>CaVenT Haig 2016</p>	<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) • ZŻG 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) 	<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:</p> <p>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;</p> <p>metody pomiaru użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D (w odniesieniu do duńskiego zestawu wartości - ang. <i>value set</i>), • VEINES-QOL, • VEINES-Symc
<p>O'Meara 1994</p>	<p>Użyteczności w postaci średniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka postać PTS: 0,977 	<p>populacja: pacjenci mający >50 lat, z ZŻG oraz PTS (N=16)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: metoda loterii</p>

2.9.9 Terapia NOAC (apiksaban, rywaroksaban, dabigatran)

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego użyteczności dla terapii NOAC opisywane były w jednym badaniu klinicznym (Cohen 2014⁵²). Autorzy modelu z kolei przyjęli wartość użyteczności z badania Gage 1996⁶⁰, które zostało zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym, ale nie włączone do analizy, z uwagi na fakt, że populację w tym badaniu stanowili wyłącznie pacjenci z migotaniem przedsionków. W raporcie AOTMiT dotyczącym analizy ekonomicznej edoksabanu zauważono, że w badaniu Cohen 2014 brak jest informacji o charakterystyce grup, w których stosowano terapię NOAC, a w związku z tym trudno zweryfikować wpływ na otrzymane wartości użyteczności innych stanów zdrowia niż przyjmowanie leków. Kierując się podejściem autorów raportu edoksabanu zdecydowano, że w przypadku terapii NOAC użyteczność w niniejszej analizie nie ulegnie zmianie.

Tab. 70 Wyniki użyteczności dla terapii NOAC z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.⁴⁵

Badanie	Użyteczność	Szczegóły badania
Cohen 2014	<p>Użyteczności w postaci średniej (SD):</p> <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), • ZZG: <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) 	<p>populacja: pacjenci z ŻChZZ z badania PREFER (N=2790)</p> <p>metoda pomiaru użyteczności: ankieta przeprowadzona z użyciem kwestionariusza EQ-5D w odniesieniu do wyniku w skali VAS</p>

2.9.10 Terapia VKA

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego użyteczności dla krwawienia śródczaszkowego opisywane były w trzech badaniach klinicznych (Locadia 2004^{47,48}, Cohen 2014⁵², Marchetti 2001⁶¹). Autorzy modelu z kolei przyjęli wartość użyteczności z badania Gage 1996⁶⁰, które zostało zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym, ale nie włączone do analizy, z uwagi na fakt, że populację w tym badaniu stanowili wyłącznie pacjenci z migotaniem przedsionków. Wobec powyższych w niniejszej analizie przyjęto dekrement użyteczności w oparciu o bezwzględną wartość użyteczności z badania Locadia 2004. Wybór badania Locadia 2004 podyktowany jest chęcią zachowania spójności danych źródłowych, gdyż jak wspomniano już powyżej, badanie to zestawia wyniki dla znaczącej części stanów zdrowia opisywanych w modelu.

Dekrement użyteczności obliczono na podstawie wzoru (1).

$$d_{sz} = \frac{0,95 - 0,92}{0,95} \cdot 100\% = 3,16\% \quad (6)$$

Podstawiając do wzoru (1) obliczoną wartość zgodnie ze wzorem (6) uzyskano zamieszczony w modelu dekrement użyteczności równy 0,03.

Tab. 71 Wyniki użyteczności dla terapii VKA z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.⁴⁵

Badanie	Użyteczność	Szczegóły badania
Locadia 2004	<p>Użyteczności w postaci mediany (IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nieleczeni 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), IC nie zakończone zgonem: 0,33 (0,14-0,53) 	<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>

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższych tabelach (Tab. 72, Tab. 73, Tab. 74, Tab. 75,

Tab. 76) zestawiono wszystkie parametry zastosowane w modelu ekonomicznym w ramach analizy podstawowej.

Tab. 72 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej - ogólne.

Parametr	Wartość	Rozdział
Horyzont czasowy	Dożywotni	2.3
Czas trwania terapii	Leczenie	6 miesięcy
	Profilaktyka	12 miesięcy
Populacja	Udział ZŻG	65,8%
	Udział ZP	34,2%
	Płeć: M	58,7%
	Płeć: K	41,3%
	Średni wiek	56,9 lat
	Średnia masa	84,6 kg
Dyskontowanie	koszty	5,00%
	efekty	3,50%

Tab. 73 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej - parametry kliniczne zależne od terapii.

Parametr	Wartość	Rozdział
Apiksaban		
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ: leczenie	0-3 miesiące	2.7.1
	3-6 miesiące	
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ: profilaktyka	6-9 miesiące	
	9-12 miesiące	

Apixsaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza ekonomiczna.

Parametr	Wartość	Rozdział
	12-15 miesięcy	
	15-18 miesięcy	
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): leczenie	0-3 miesiące	
	3-6 miesięcy	
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): profilaktyka	>6 miesięcy	2.7.3
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: leczenie	0-3 miesiące	
	3-6 miesięcy	
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: profilaktyka	>6 miesięcy	2.7.5
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Leczenie	
	Profilaktyka	
		2.7.6
LMWH/VKA		
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ: leczenie	0-3 miesiące	
	3-6 miesięcy	
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ: profilaktyka	6-9 miesiące	
	9-12 miesięcy	
	12-15 miesięcy	
	15-18 miesięcy	
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): leczenie	0-3 miesiące	
	3-6 miesięcy	
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): profilaktyka	>6 miesięcy	2.7.3
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: leczenie	0-3 miesiące	
	3-6 miesięcy	
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: profilaktyka	>6 miesięcy	2.7.5
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Leczenie	
		2.7.6
Rywaroksaban		
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	Leczenie	RR=1,08 (0,69-1,70)
	Profilaktyka	RR=0,99 (0,37-2,52)
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): leczenie	Leczenie	RR=1,82 (0,92-3,77)
	Profilaktyka	RR=39,75 (1,54-1086)
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: leczenie	Leczenie	RR=2,12 (1,62-2,80)
	Profilaktyka	RR=3,58 (1,36-9,69)
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Leczenie	RR=0,91 (0,76-1,09)
	Profilaktyka	RR=1,38 (0,97-1,97)
Dabigatran		
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	Leczenie	RR=1,31 (0,79-2,17)
	Profilaktyka	RR=0,56 (0,21-1,44)
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): leczenie	Leczenie	RR=2,51 (1,23-5,34)
	Profilaktyka	RR=4,21 (0,55-44,26)
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: leczenie	Leczenie	RR=1,25 (0,89-1,75)
	Profilaktyka	RR=2,13 (0,89-5,13)
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Leczenie	RR=1,18 (0,97-1,43)
	Profilaktyka	RR=1,27 (0,92-1,76)

Tab. 74 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej - pozostałe parametry kliniczne.

Parametr		Wartość	Rozdział
Podział pacjentów w stanie nawrotu 0-6 miesięcy	Nawrót z powodu ZŻG		2.7.2
	Nawrót z powodu ZP		
	Nawrót zakończony zgonem		
Podział pacjentów w stanie nawrotu >6 miesięcy	Nawrót z powodu ZŻG		
	Nawrót z powodu ZP		
	Nawrót zakończony zgonem		
Udział krwawień	Zakończone zgonem	13,46%	2.7.4
	Śródczaszkowe	13,97%	
Ryzyko CTEPH		0,1496%	2.7.7
Ryzyko PTS		8,1%	2.7.8
Zwiększona śmiertelność chorych z ZŻG z wyłączeniem zdarzeń opisywanych w modelu		HR=4,41	2.7.9
Zwiększona śmiertelność chorych z ZP z wyłączeniem zdarzeń opisywanych w modelu		HR=4,41	
Zwiększona śmiertelność chorych po krwawieniu wewnątrzczaszkowym z wyłączeniem zdarzeń opisywanych w modelu		HR=2,6	
Zwiększona śmiertelność chorych z CTEPH z wyłączeniem zdarzeń opisywanych w modelu		HR=1,3	
Ryzyka zdarzeń po przerwaniu leczenia	Po 1. roku	11,0%	2.7.10
	Po 2. roku	19,6%	
	Po 3. roku	29,1%	
	Po 4. roku	39,9%	
Współczynnik dopasowujący ryzyko krwawień w czasie		1,97/dekadę	
Czas przerwy w leczeniu z powodu CRNMB		2 dni	
Czas przerwy w leczeniu z powodu poważnego krwawienia śródczaszkowego		Całkowicie przerwane	
Czas przerwy w leczeniu z powodu poważnego krwawienia pozaczaszkowego			

Tab. 75 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej - użyteczności.

Parametr	Wartość	Rozdział
Użyteczności		
Norma populacyjna	0,86	2.9.1
Krwawienie śródczaszkowe	0,33	2.9.2
CTEPH	0,65	2.9.3
Dekrementy użyteczności		
Zatorowość płucna (ZP)	-0,29	2.9.4
Zakrzepica żył głębokich (ZŻG)	-0,10	2.9.5
Krwawienie pozaczaszkowe	-0,27	2.9.6
CRNMB	-0,018	2.9.7
Zespół pozakrzepowy (PTS)	-0,12	2.9.8
Terapia NOAC	0,00	2.9.9
Terapia VKA	-0,03	2.9.10

Tab. 76 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – koszty.

Parametr		Wartość	Rozdział
Koszty leków			
Apiksaban bez RSS*	Koszt za mg (NFZ)		2.8.1.1
	Koszt za mg (wspólna)		
Apiksaban z RSS*	Koszt za mg (NFZ)		2.8.1.2
	Koszt za mg (wspólna)		
Dabigatran	Koszt za mg (NFZ)	0,012778 zł	2.8.1.3
	Koszt za mg (wspólna)	0,039379 zł	
Rywaroksaban	Koszt za mg (NFZ)	0,281144 zł	2.8.1.4
	Koszt za mg (wspólna)	0,555578 zł	
VKA	Koszt za mg (NFZ)	0,024170 zł	2.8.1.5
	Koszt za mg (wspólna)	0,052822 zł	
HDCz w 1. mies.	Koszt za mg (NFZ)	23,17 zł	2.8.1.5
	Koszt za mg (wspólna)	29,73 zł	
HDCz w kolejnych mies.	Koszt za mg (NFZ)	23,14 zł	2.8.2
	Koszt za mg (wspólna)	29,68 zł	
Koszty hospitalizacji			
Koszt hospitalizacji ZŻG		2 066,38 zł	2.8.2
Koszt hospitalizacji ZP		4 176,49 zł	
Udział pacjentów leczonych w ramach hospitalizacji	ZŻG		2.8.3.1
	ZP		
Koszty leczenia ambulatoryjnego			
Liczba wizyt POZ w pierwszym cyklu	ZŻG		2.8.3.2
	ZP		
Liczba wizyt POZ w kolejnych cyklach	ZŻG		2.8.3.2
	ZP		
Koszt wizyty POZ		0 zł	
Liczba wizyt specjalistycznych w pierwszym cyklu	ZŻG		2.8.3.2
	ZP		
Liczba wizyt specjalistycznych w kolejnych cyklach	ZŻG		2.8.3.2
	ZP		
Odsetek pacjentów z ZŻG, u których wykonywane są poszczególne świadczenia	USG Doppler		2.8.3.2
	Angiografia CT		
	Echokardiogram		
	Rentgen klatki piersiowej		
	D-dimer		
Koszty świadczeń w ramach leczenia ZŻG	USG Doppler		2.8.3.2
	Angiografia CT		
	Echokardiogram		
	Rentgen klatki piersiowej		
	D-dimer		
Odsetek pacjentów z ZP, u których wykonywane są poszczególne świadczenia	USG Doppler		2.8.3.2
	Angiografia CT		
	Echokardiogram		
	Rentgen klatki piersiowej		
	D-dimer		
Koszty świadczeń w ramach leczenia ZP	USG Doppler		2.8.3.2
	Angiografia CT		
	Echokardiogram		

Parametr		Wartość	Rozdział
	Rentgen klatki piersiowej	██████	
	D-dimer	██████	
Koszty monitorowania VKA			
Liczba wizyt POZ	w pierwszym cyklu	██████	2.8.4
	w kolejnych cyklach	██████	
Liczba wizyt specjalistycznych	w pierwszym cyklu	██████	
	w kolejnych cyklach	██████	
Koszt wizyty	POZ	0 zł	
	specjalistycznej	31,90 zł	
Koszty krwawień			
Krwawienie śródczaszkowe	Koszt zdarzenia	3 274,10 zł	2.8.5.1
	Koszt leczenia po zdarzeniu w pierwszym cyklu	9 376,57 zł	
	Koszt leczenia po zdarzeniu w kolejnych cyklach	2 283,34 zł	
Krwawienie pozaczaszkowe	Koszt zdarzenia	4 044,24 zł	2.8.5.2
CRNMB	Koszt zdarzenia	██████	2.8.5.3
Inne koszty			
Koszty CTEPH	Koszt zdarzenia	██████	2.8.6
	Koszt leczenia po zdarzeniu w pierwszym cyklu (p. NFZ/p. wspólna)	████████████████	
	Koszt leczenia po zdarzeniu w kolejnych cyklach (p. NFZ/p. wspólna)	████████████████	
Koszty PTS w kolejnych cyklach	p. NFZ	161,63 zł	0
	p. wspólna	164,52 zł	

*Każda z wartości dotyczy osobnego opakowania.

2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie PKB wynosi 43 334 zł.⁶² Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 130 002 zł/QALY.

Z uwagi na fakt, że żadne z opakowań preparatu Eliquis® nie będzie stanowiło podstawy limitu koszt NFZ nie będzie zależał od ceny opakowań, a stanowił 70% stałego limitu finansowania ustalonego w oparciu o cenę hurtową brutto preparatu Neoparin® w przeliczeniu na DDD. W związku z tym nie liczono cen progowych z perspektywy NFZ.

W ramach oszacowania cen progowych zbytu netto za opakowanie z perspektywy wspólnej przyjęto założenie o proporcjonalności kosztów za mg substancji czynnej dla

opakowań Eliquisu zawierającego dawki 5 mg i 2,5 mg, zgodnie ze stosunkiem ich kosztów za mg w wariancie analizy podstawowej bez uwzględniania mechanizmu podziału ryzyka (RSS).

2.12 Analiza wrażliwości

2.12.1 Wariant 1

W wariancie 1. analizy wrażliwości rozważano możliwość uwzględnienia wyników o skuteczności terapii standardowej (LMWH/VKA) z metaanalizy sieciowej (por. Tab. 77). Wariant 1. rozważano wyłącznie w ramach porównania apiksabanu z terapią standardową.

Tab. 77 Zestawienie wyników o skuteczności terapii standardowej (LMWH/VKA) na podstawie metaanalizy sieciowej.

	Leczenie		Profilaktyka	
	RR (vs. apiksaban)	95% CI	RR (vs. apiksaban 2,5 mg)	95% CI
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	1,20	0,85-1,70	0,42	0,16-1,06
ryzyko wystąpienia poważnych krwawień	3,0	1,90-6,14	7,70	1,09-76,40
ryzyko wystąpienia klinicznie istotne mniejsze krwawienia	2,08	1,66-2,64	3,84	1,55-9,38
zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia	1,10	0,96-1,26	1,33	0,95-1,87

2.12.2 Wariant 2

W wariancie 2. analizy wrażliwości uwzględniono czas leczenia równy 6 miesięcy. W ten sposób zaimplementowano scenariusz opisujący wyłącznie fazę leczenia, bez uwzględniania profilaktyki.

2.12.3 Wariant 3

W wariancie 3. analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym w ramach II linii zamiast warfaryny nie stosowano żadnego leczenia. [REDACTED]

[REDACTED] W analizie wrażliwości przetestowano jej wpływ na końcowe wyniki.

2.12.4 Wariant 4

W wariantcie 4. analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz z odmiennymi wartościami i dekrementami użyteczności. W ramach scenariusza przyjęto pierwotnie zastosowane przez autorów modelu wartości użyteczności, z wyjątkiem użyteczności bazowej dla populacji. Miało to wpływ na zmianę wartości dla następujących stanów zdrowia: ZP, ZŻG, krwawienie pozaczaszkowe, CRNMB, PTS, terapia NOAC, terapia VKA (por. Tab. 78).

Tab. 78 Zestawienie wartości i dekrementów użyteczności uwzględnionych w scenariuszu analizy wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
Użyteczności		
Norma populacyjna	0,86	0,86
Krwawienie śródczaszkowe	0,33	0,33
CTEPH	0,65	0,65
Dekreментy użyteczności		
Zatorowość płucna (ZP)	-0,29	-0,32
Zakrzepica żył głębokich (ZŻG)	-0,10	-0,11
Krwawienie pozaczaszkowe	-0,27	-0,3
CRNMB	-0,018	-0,0054
Zespół pozakrzepowy (PTS)	-0,12	-0,07
Terapia NOAC	0,00	-0,002
Terapia VKA	-0,03	-0,013

2.12.5 Wariant 5

W wariantcie 5. analizy wrażliwości uwzględniono inne parametry dyskontowania. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto scenariusz z 0% dyskontowaniem dla kosztów i efektów.

2.12.6 Wariant 6 dodatkowy

W wariantcie 6. dodatkowym analizowano wariant związany ze zmianą sposobu finansowania preparatu Eliquis®, w którym będzie on finansowany w ramach poziomu odpłatności - ryczałt. Oszacowanie ceny wg powyższych założeń zamieszczono w Tab. 79.

Tab. 79 Koszt opakowań apixabanu (bez i z uwzględnieniem mechanizmu RSS) na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę (odpłatność - ryczałt).

Opakowanie	DDD [mg]	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]		Koszt pacjenta / opak.	Koszt NFZ / opak.	Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]
Bez RSS											
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	5										
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	5										
Z RSS											
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	5										
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	5										

2.12.7 Wariant 7 dodatkowy

Przygotowano dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w którym parametry kliniczne, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, zostały wykluczone z modelowania. W przypadku parametrów RR zaimplementowano wartość „1,00”, natomiast dla odsetków wprowadzono te same wartości dla komparatora, jakie uzyskano dla apiksabanu. W Tab. 80 zestawiono wprowadzone zmiany w parametrach modelu.

Tab. 80 Zestawienie parametrów zmienionych dla nowego wariantu analizy wrażliwości.

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
LMWH/VKA			
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ: leczenie	0-3 miesiące		
	3-6 miesięcy		
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ: profilaktyka	15-18 miesięcy		
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): leczenie	3-6 miesięcy		
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): profilaktyka	>6 miesięcy		
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: leczenie	3-6 miesięcy		
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: profilaktyka	>6 miesięcy		
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Leczenie		
Rywar oksaban			
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	Leczenie	RR=1,08 (0,69-1,70)	1,00
	Profilaktyka	RR=0,99 (0,37-2,52)	
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): leczenie	Leczenie	RR=1,82 (0,92-3,77)	1,00
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Leczenie	RR=0,91 (0,76-1,09)	1,00
	Profilaktyka	RR=1,38 (0,97-1,97)	
Dabigatran			
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	Leczenie	RR=1,31 (0,79-2,17)	1,00
	Profilaktyka	RR=0,56 (0,21-1,44)	
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): leczenie	Profilaktyka	RR=4,21 (0,55-44,26)	1,00
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: leczenie	Leczenie	RR=1,25 (0,89-1,75)	1,00
	Profilaktyka	RR=2,13 (0,89-5,13)	
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Leczenie	RR=1,18 (0,97-1,43)	1,00
	Profilaktyka	RR=1,27 (0,92-1,76)	

2.12.8 Wariant 8 dodatkowy

W ramach 8. dodatkowego wariantu analizy wrażliwości zrównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo apiksabanu oraz rywaroksabanu i dabigatranu (zaimplementowano wartość „1,00” dla parametrów RR). Wyniki dla tego wariantu zamieszczono wyłącznie dla porównania z rywaroksabanem i dabigatranem.

2.13 Analiza probabilistyczna

Analizę probabilistyczną przeprowadzono dla parametrów klinicznych wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii. Prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu ŻChZZ, poważnych krwawień, klinicznie istotnych mniejszych krwawień oraz przerwania leczenia z innych przyczyn były losowane zgodnie z rozkładami beta oraz gamma, przyjmując błąd standardowy na podstawie wyników zamieszczonych w modelu. Parametry RR dla wyników porównania apiksabanu z rywaroksabanem i dabigatranem losowano zgodnie z rozkładem logarytmiczno-normalnym.

W ramach analizy probabilistycznej wykonano 1000 symulacji. Wszystkie wyniki wygenerowano dla wariantu kosztów z RSS.

2.14 Dyskontowanie

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

W analizie wrażliwości przedstawiono brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%).

2.15 Walidacja

Walidacja wewnętrzna

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

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono porównanie wyników analizy (por. Rozdz. 3.1) z wynikami innych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (por. Rozdz. 5, Aneks 7.1).

W analizie ekonomicznej Elias 2016 porównywano apiksaban z terapią standardową LMWH/VKA dla 6 miesięcy leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie ekonomicznej Lanitis 2016 porównywano apiksaban z terapią standardową LMWH/VKA oraz z innymi lekami NOAC. W tym przypadku również zastosowano wariant 6 miesięcy leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie ekonomicznej Quon 2016 porównywano apiksaban z terapią standardową enoksaparyna/warfaryna oraz z innymi lekami NOAC. W tym przypadku zastosowano wariant 18 miesięcy leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach wniosku do agencji NICE apiksaban porównywano z terapią standardową enoksaparyna/warfaryna oraz z innymi lekami NOAC. Oceniano leki w wariacie 6 miesięcy leczenia oraz dla dożywotniego czasu trwania leczenia. Wyniki niniejszej analizy porównano zatem z wynikami dla leczenia 6-cio miesięcznego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań z danymi z dłuższej perspektywy wyników, w związku z czym nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz podstawowy

3.1.1 Porównanie z terapią standardową LMWH/VKA

Zestawienie ogólnych i szczegółowych wyników porównania apiksabanu z terapią standardową (LMWH/VKA), w perspektywie NFZ oraz wspólnej, w wariancie bez i z RSS, przedstawiono w Tab. 81, Tab. 82, Tab. 83, Tab. 84.

Tab. 81 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z LMWH/VKA - p. NFZ.

Kategoria	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 82 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z LMWH/VKA - p. wspólna.

Kategoria	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 83 Szczegółowe wyniki porównania apiksabanu z LMWH/VKA - p. NFZ.

Kategoria	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Efekty [n/kohortę*]			
Liczba nawrotów ŻChZZ i nawrotów związanych ze zgonem			
Liczba poważnych krwawień			
Koszty [zł/pacjenta]			
Koszty leków (bez RSS/z RSS)			
Koszty monitorowania			
Koszty związane z nawrotem			
Koszty poważnych krwawień			
Koszty CRNMB			
Koszty CTEPH			
Koszty PTS			

*Kohorta w modelu wynosi 1000 pacjentów.

Tab. 84 Szczegółowe wyniki porównania apiksabanu z LMWH/VKA - p. wspólna.

Kategoria	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Efekty [n/kohortę*]			
Liczba nawrotów ŻChZZ i nawrotów związanych ze zgonem			
Liczba poważnych krwawień			
Koszty [zł/pacjenta]			
Koszty leków (bez RSS/z RSS)			
Koszty monitorowania			
Koszty związane z nawrotem			
Koszty poważnych krwawień			
Koszty CRNMB			
Koszty CTEPH			
Koszty PTS			

*Kohorta w modelu wynosi 1000 pacjentów.

3.1.2 Porównanie z rywaroksabanem

Zestawienie ogólnych i szczegółowych wyników porównania apiksabanu z rywaroksabanem, w perspektywie NFZ oraz wspólnej, w wariantcie bez i z RSS, przedstawiono w Tab. 85, Tab. 86, Tab. 87, Tab. 88.

Tab. 85 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z rywaroksabanem - p. NFZ.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 86 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z rywaroksabanem - p. wspólna.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 87 Szczegółowe wyniki porównania apiksabanu z rywaroksabanem - p. NFZ

Kategoria	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Efekty [n/kohortę*]			
Liczba nawrotów żChZZ i nawrotów związanych ze			

Zestawienie ogólnych i szczegółowych wyników porównania apiksabanu z dabigatranem, w perspektywie NFZ oraz wspólnej, w wariantach bez i z RSS, przedstawiono w Tab. 89, Tab. 90, Tab. 91, Tab. 92.

Tab. 89 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z dabigatranem - p. NFZ.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 90 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z dabigatranem - p. wspólna.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 91 Szczegółowe wyniki porównania apiksabanu z dabigatranem - p. NFZ.

Kategoria	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Efekty [n/kohortę*]			
Liczba nawrotów żChZZ i nawrotów związanych ze zgonem			
Liczba poważnych krwawień			
Koszty			
Koszty leków (bez RSS/z RSS)			
Koszty monitorowania			
Koszty związane z nawrotem			
Koszty poważnych krwawień			
Koszty CRNMB			
Koszty CTEPH			
Koszty PTS			

*Kohorta w modelu wynosi 1000 pacjentów.

Tab. 92 Szczegółowe wyniki porównania apiksabanu z dabigatranem - p. wspólna.

Kategoria	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Efekty [n/kohortę*]			
Liczba nawrotów ŻChZZ i nawrotów związanych ze zgonem	■	■	■
Liczba poważnych krwawień	■	■	■
Koszty			
Koszty leków (RSS/bez RSS)	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■
Koszty związane z nawrotem	■	■	■
Koszty poważnych krwawień	■	■	■
Koszty CRNMB	■	■	■
Koszty CTEPH	■	■	■
Koszty PTS	■	■	■

*Kohorta w modelu wynosi 1000 pacjentów.

3.2 Wyniki analizy wrażliwości

3.2.1 Porównanie z terapią standardową LMWH/VKA

Wariant 1 - uwzględnienie wyników o skuteczności terapii standardowej (LMWH/VKA) z metaanalizy sieciowej

■
■
■
■

Tab. 93 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 1. - p. NFZ.

Scenariusz	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
Całkowite LY	■	■	■
ICUR [zł/QALY]	■	■	■
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■
Całkowite LY	■	■	■
ICUR [zł/QALY]	■	■	■

Tab. 94 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 1. - p. wspólna.

Scenariusz	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]	■	■	■
Całkowite QALY	■	■	■

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza ekonomiczna.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 2 – czas leczenia równy 6 miesięcy

Tab. 95 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. - p. NFZ.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 96 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. - p. wspólna.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 3 – brak leczenia w II linii

Tab. 97 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. - p. NFZ.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 98 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. - p. wspólna.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 4 – alternatywny zestaw użyteczności

Tab. 99 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. - p. NFZ.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 100 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. - p. wspólna.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 5 - 0% dyskontowanie dla kosztów i efektów

Tab. 101 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. - p. NFZ.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 102 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. - p. wspólna.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 6 dodatkowy - poziom odpłatności ryczałt

Tab. 103 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 6. dodatkowego - p. NFZ.

Kategoria	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 7 dodatkowy - brak uwzględniania parametrów, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie

Tab. 104 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego - p. NFZ.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 105 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego - p. wspólna.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza ekonomiczna.

	Apiksaban	LMWH/VKA	Wyniki inkrementalne
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

3.2.2 Porównanie z rywaroksabanem

Wariant 2 - czas leczenia równy 6 miesięcy

Tab. 106 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. - p. NFZ.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 107 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2 - p. wspólna.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 3 - brak leczenia w II linii

Tab. 108 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. - p. NFZ.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 109 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. - p. wspólna.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 4 - alternatywny zestaw użyteczności

Tab. 110 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. - p. NFZ.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 111 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. - p. wspólna.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza ekonomiczna.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 5 - 0% dyskontowanie dla kosztów i efektów

Tab. 112 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. - p. NFZ.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 113 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. - p. wspólna.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 6 dodatkowy - poziom odpłatności ryczałt

--

Tab. 114 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 6. dodatkowego - p. NFZ.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 7 dodatkowy - brak uwzględniania parametrów, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie

Tab. 115 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego - p. NFZ.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 116 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego - p. wspólna.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 8 dodatkowy - zrównanie skuteczności apiksabanu z rywaroksabanem i dabigatranem

Tab. 117 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 8. dodatkowego - p. NFZ.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza ekonomiczna.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 118 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 8. dodatkowego - p. wspólna.

	Apiksaban	Rywaroksaban	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

3.2.3 Porównanie z dabigatranem

Wariant 2 - czas leczenia równy 6 miesięcy

Tab. 119 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. - p. NFZ.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 120 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. - p. wspólna.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 3 - brak leczenia w II linii

Tab. 121 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. - p. NFZ.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 122 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. - p. wspólna.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 4 - alternatywny zestaw użyteczności

Tab. 123 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. - p. NFZ.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 124 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. - p. wspólna.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 5 - 0% dyskontowanie dla kosztów i efektów

Tab. 125 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. - p. NFZ.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 126 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. - p. wspólna.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz z RSS			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 6 dodatkowy - poziom odpłatności ryczałt

Tab. 127 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 6. dodatkowego - p. NFZ.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 7 dodatkowy - brak uwzględniania parametrów, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie

Tab. 128 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego - p. NFZ.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 129 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego - p. wspólna.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Wariant 8 dodatkowy - zrównanie skuteczności apiksabanu z rywaroksabanem i dabigatranem

Tab. 130 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 8. dodatkowego - p. NFZ.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

Tab. 131 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 8. dodatkowego - p. wspólna.

	Apiksaban	Dabigatran	Wyniki inkrementalne
Scenariusz bez RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			
Scenariusz z RSS			
Całkowite koszty [zł]			
Całkowite QALY			
Całkowite LY			
ICUR [zł/QALY]			

3.3 Ceny progowe

W poniższych tabelach zestawiono obliczone ceny progowe dla analizy podstawowej (Tab. 132) oraz analizy wrażliwości (Tab. 133).



Tab. 132 Ceny progowe zbytu netto za opakowanie dla porównania z terapią standardową (LMWH/VKA), rywaroksabanem i dabigatranem w ramach analizy podstawowej.

	Por. z LMWH/VKA	Por. z rywaroksabanem	Por. z dabigatranem
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	██████	██████	██████
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	██████	██████	██████

Tab. 133 Ceny progowe zbytu netto za opakowanie dla porównania z terapią standardową (LMWH/VKA), rywaroksabanem i dabigatranem w ramach analizy wrażliwości.

	Por. z LMWH/VKA	Por. z rywaroksabanem	Por. z dabigatranem
Wariant 1. analizy wrażliwości			
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	██████	██████	██████
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	██████	██████	██████
Wariant 3. analizy wrażliwości			
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	██████	██████	██████
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	██████	██████	██████
Wariant 3. analizy wrażliwości			
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	██████	██████	██████
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	██████	██████	██████
Wariant 4. analizy wrażliwości			
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	██████	██████	██████
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	██████	██████	██████
Wariant 5. analizy wrażliwości			
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	██████	██████	██████
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	██████	██████	██████

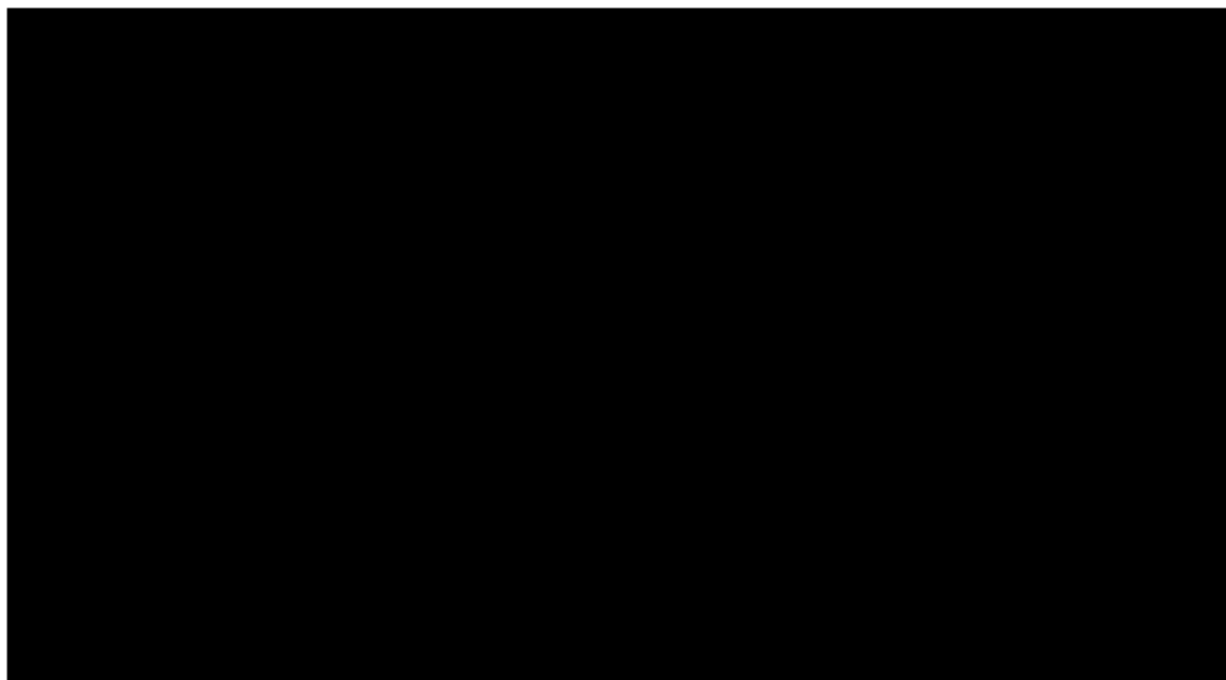
3.4 Wyniki analizy probabilistycznej

Na poniższych rycinach zamieszczono wyniki analizy probabilistycznej (por. Ryc. 2 - Ryc. 7).

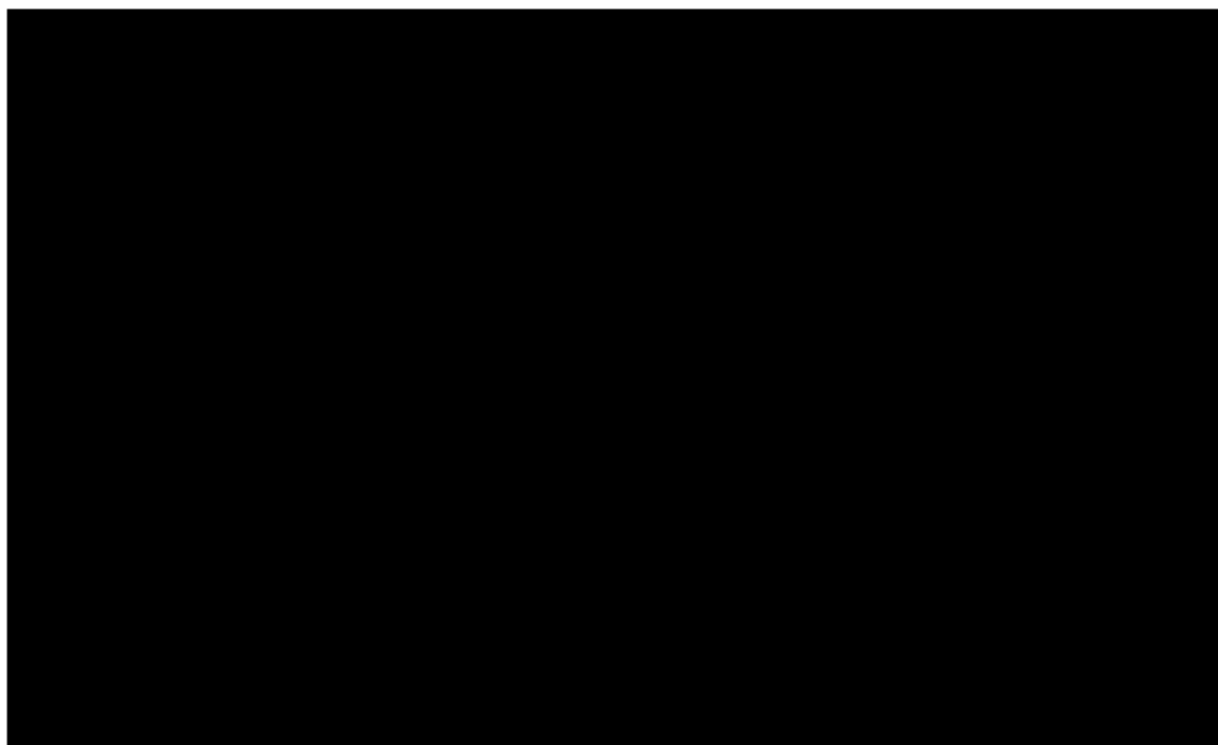


3.4.1 Perspektywa NFZ

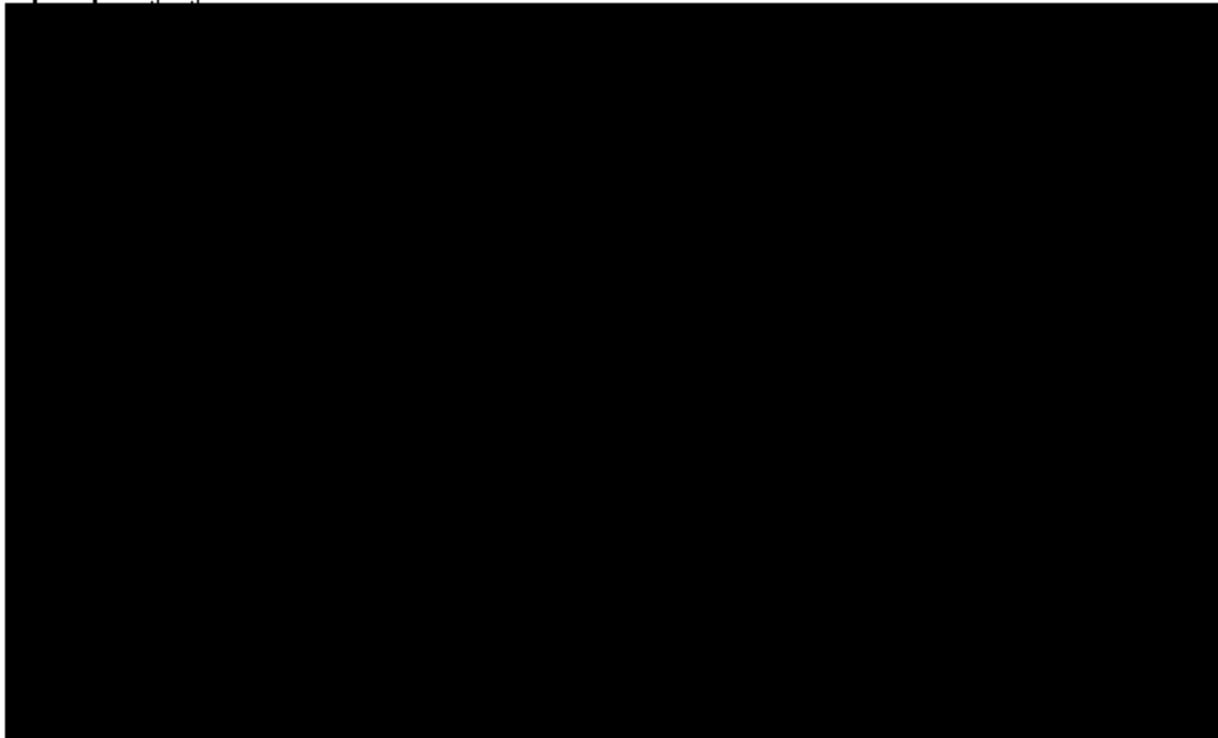
Ryc. 2 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z terapią standardową LMWH/VKA z perspektywy NFZ.



Ryc. 3 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z rywaroksabanem z perspektywy NFZ.



Ryc. 4 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z dabigatranem z perspektywy NFZ.

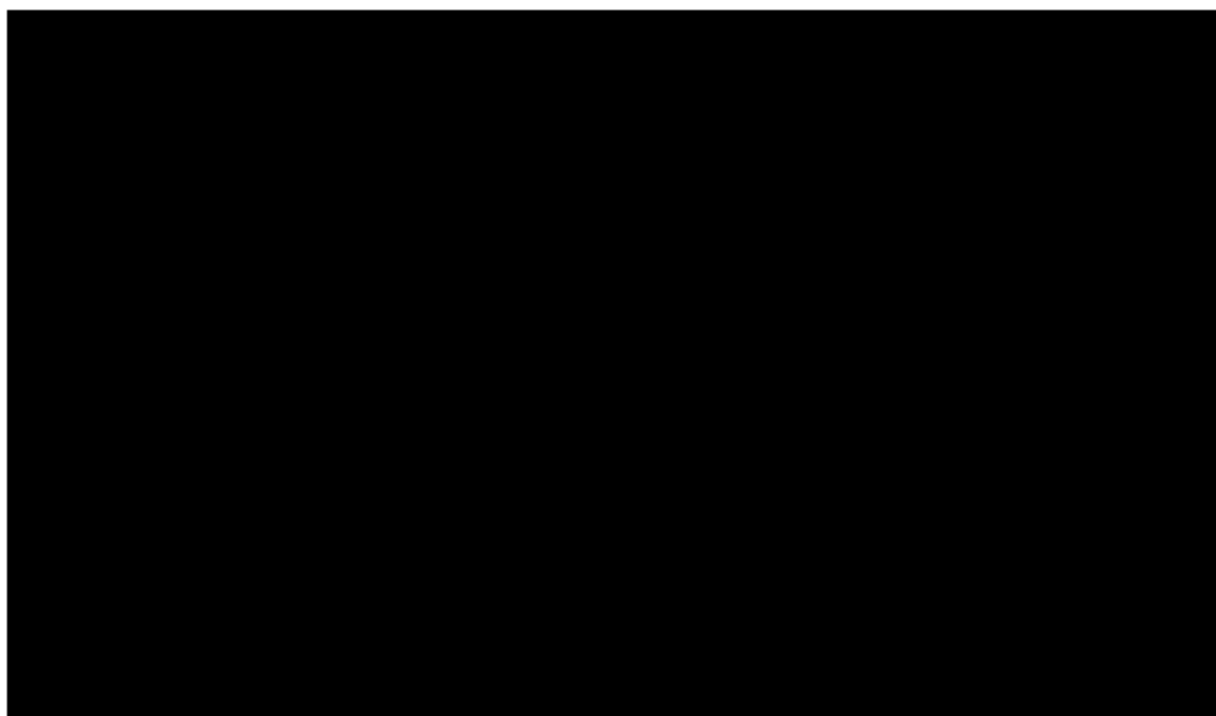


3.4.2 Perspektywa wspólna

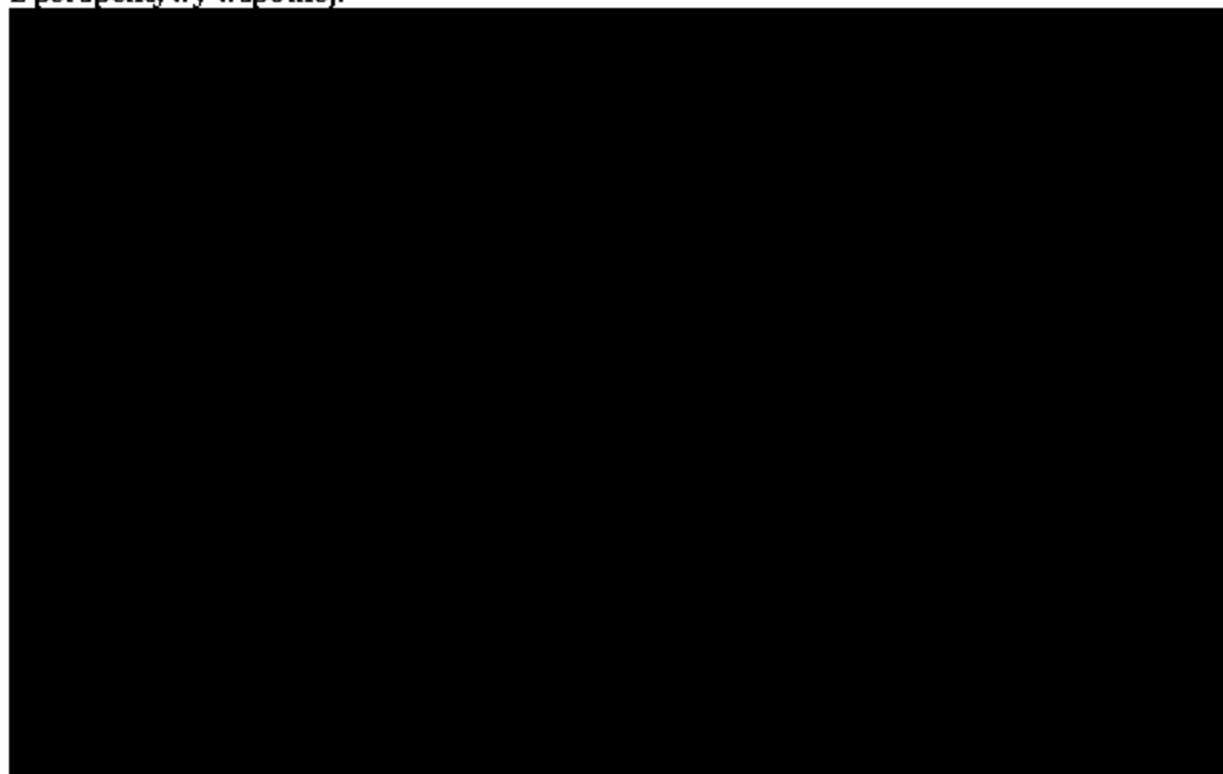
Ryc. 5 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z terapią standardową LMWH/YKA z perspektywy wspólnej.



Ryc. 6 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z rywaroksabanem z perspektywy wspólnej.



Ryc. 7 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z dabigatranem z perspektywy wspólnej.



4 OGRANICZENIA

Głównym ograniczeniem analizy jest oszacowanie parametrów klinicznych dla porównania apiksabanu z innymi lekami NOAC, tj. z rywaroksabanem oraz dabigatranem. Nie istnieją dane z bezpośredniego porównania tych leków, dlatego też wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zaczerpnięto z przeprowadzonej przez firmę Pfizer metaanalizy sieciowej. Wiązało się to z koniecznością uwzględnienia znacznej części wyników nieistotnych statystycznie (głównie dot. skuteczności). Oznacza to, że porównywane leki mogą nie różnić się w ocenie skuteczności, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa, tj. powikłań po leczeniu wskazują na korzyść po stronie apiksabanu. Ponieważ powikłania wiążą się ze znaczącymi kosztami, stąd przewaga w efektywności kosztowej apiksabanu nad pozostałymi lekami NOAC.

W analizie uwzględniono inne źródło wyników klinicznych dla porównania apiksabanu z terapią standardową i inne dla porównanie z lekami NOAC, tj. dla porównania z LMWH/VKA dane z bezpośredniego porównania w badaniu klinicznym, zaś dla leków NOAC dane z metaanalizy sieciowej. Wybór ten był podyktowany dostępnością danych i możliwością wykorzystania jak najbardziej wiarygodnych wyników dla poszczególnych komparatorów. W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym wykorzystano dane z metaanalizy sieciowej dla terapii standardowej.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest przyjęcie założenia o łącznym czasie leczenia tj. 6 miesięcy dla leczenia i 12 miesięcy dla profilaktyki. Na 6 miesięczny okres leczenia wskazują dane z badania klinicznego AMPLIFY oraz sposób dawkowania opisany w ChPL. Okres 12 miesięcy profilaktyki wynikał z kolei z długości obserwacji w badaniu AMPLIFY-EXT. Wydaje się zatem, że czas trwania terapii poparty jest wiarygodnymi wskazaniami. W analizie wrażliwości zdecydowano się jednak przetestować długość leczenia równą 6 miesięcy, a więc z wykluczeniem profilaktyki, na co częściowo wskazują dane z praktyki klinicznej w Polsce. Wyniki również wskazują na efektywność kosztową apiksabanu w porównaniu z poszczególnymi komparatorami w wariantcie bez profilaktyki.

Innym ograniczeniem analizy jest konieczność przyjęcia szeregu założeń przy okazji szacowania kosztów zdarzeń i powikłań. Są one jednak oparte na wiarygodnych badaniach klinicznych oraz ankiecie przeprowadzonej wśród ekspertów zajmujących się na co dzień problematyką ŻChZZ, aby jak najdokładniej oddać przebieg praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie w ramach szacowania kosztów leków niezbędne było uwzględnienie refundacyjnych danych NFZ w celu określenia ważonych kosztów za mg poszczególnych substancji czynnych. Uwzględniono dane za okres jednego roku (lipiec 2015 – czerwiec 2016), za wyjątkiem leku stosowanego w PL leczenia CTEPH, który nie był refundowany

w tym pełnym okresie (użyto danych refundacyjnych z 2016 r.). Pomimo faktu, iż do dnia składania wniosku udostępnione zostały dane refundacyjne dla kolejnych miesięcy, nie aktualizowano wyników analizy. Zdecydowano się przyjąć takie założenie, ponieważ różnice w wynikach ważonych kosztów za mg byłyby nieznaczne i nie wpłynęłyby to w istotny sposób na wyniki końcowe całego raportu.

Ograniczeniem analizy może być też fakt, że nie przeprowadzono przeglądu systematycznego badań, aby uzyskać wartości użyteczności dla stanów zdrowia. Zdecydowano się jednak na to, z uwagi na fakt, że opublikowany został przegląd dotyczący zagadnień w ŻChZZ, aktualny (daty wyszukiwania: 28.04.2016 r. i 05.05.2016 r.) i charakteryzujący wszystkie stany zdrowia obecne w modelu. Na podstawie jego wyników udało się dopasować wszystkie niezbędne wartości i dekrementy użyteczności do analizy. Takie postępowanie jest zgodne z zaleceniami wytycznych HTA 2016. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również nieco inny wariant dobranych parametrów. Mimo nieco gorszych uzyskanych wyników, nadal apiksaban był terapią dominującą w porównaniu z rywaroksabanem i dabigatranem, oraz poniżej progu efektywności kosztowej dla porównania z terapią standardową.

5 Dyskusja

Metody

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. Apiksaban porównano z lekami refundowanymi w Polsce: rywaroksabanem, dabigatranem oraz terapią z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych i/lub antagonistów witaminy K (LMWH/VKA). Kohortowy model Markova z opisanymi 13 stanami zdrowia oraz 3-miesięczną długością cyklu zaadaptowano do warunków polskich. Analiza w scenariuszu podstawowym wykonana została w dożywotnim horyzoncie czasowym. Takie założenie wynikało z przewlekłego stosowania profilaktyki zakrzepowo-zatorowej oraz celu profilaktyki, tj. zmniejszania śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz uwzględniający leczenie trwające 6 miesięcy (brak profilaktyki wtórnej).

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

Dane kliniczne do analizy dla porównania apiksabanu z terapią standardową zaczerpnięto z badań klinicznych apiksabanu tj. AMPLIFY oraz AMPLIFY-EXT, odpowiednio dla fazy leczenia oraz fazy profilaktyki wtórnej. Dla porównania z innymi lekami NOAC, tj. rywaroksabanem oraz dabigatranem wykorzystano dane z przeprowadzonej przez firmę Pfizer metaanalizy sieciowej, uwzględniającej badania wykorzystywane we wnioskach składanych dla poszczególnych leków. Ryzyko CTEPH oszacowano w oparciu o wyniki z badania *Miniati 2006*, natomiast ryzyko PTS w oparciu o wyniki z badania *Prandoni 1997*. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym wyniki dla porównania z terapią standardową pochodziły również z metaanalizy sieciowej.

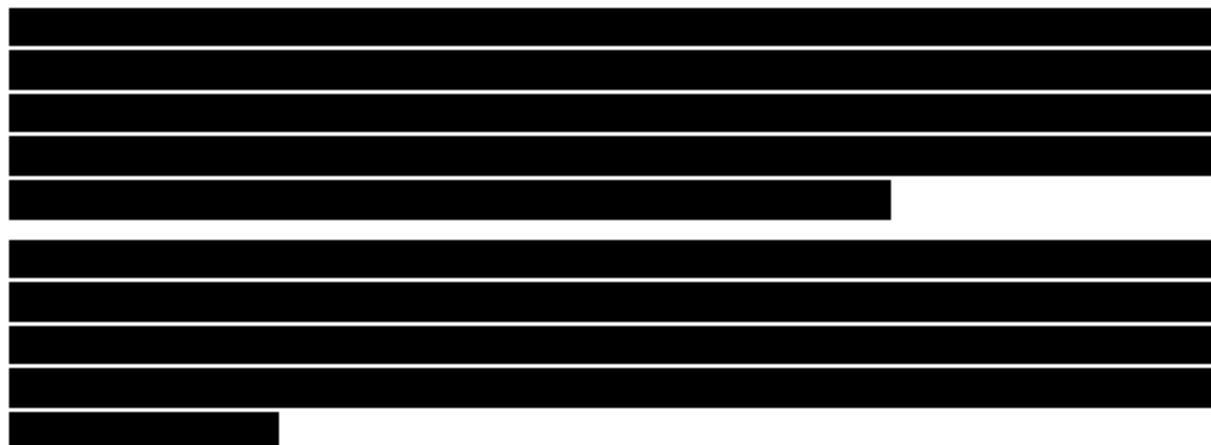
Parametry kosztowe określono w oparciu o informacje zamieszczone na stronach NFZ oraz Ministerstwa Zdrowia (MZ). Brano pod uwagę koszty leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oraz koszty powikłań ZZG i ZP. Zużycie zasobów oszacowano na podstawie wyników ankiet przeprowadzonych wśród czterech ekspertów klinicznych, aby w najbardziej wiarygodny sposób przedstawić rzeczywistą praktykę kliniczną.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie opublikowanego przeglądu systematycznego, zamieszczonego w raporcie AOTMiT dotyczącym oceny efektywności klinicznej edoksabanu w leczeniu i profilaktyce wtórnej ZChZZ. Większość wartości i dekrementów użyteczności pochodziła z jednego badania Locadia 2004, co zwiększa wiarygodność i spójność pozyskanych danych.

Przedstawiono dwa warianty oszacowań z uwzględnieniem zaproponowanego przez zleceniodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. Koszty dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Model poddano walidacji. Wykonano przegląd analiz ekonomicznych dotyczących stosowania apiksabanu w leczeniu i profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej.

Wyniki

Porównanie z terapią standardową (LMWH/VKA)



Porównanie z rywaroksabanem



Porównanie z dabigatranem



Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych

W toku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono 4 analizy dotyczące oceny efektywności kosztowej apiksabanu w populacji chorych z zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną (w fazie leczenia i profilaktyki). Poniżej zestawiono najważniejsze wyniki każdej z nich.

Elias 2016

Analizę ekonomiczną w dożywotnym horyzoncie czasowym wykonano w oparciu o model Markova opisujący 13 stanów zdrowia. Oceniano efektywność kosztową apiksabanu stosowanego w ramach 6 miesięcznej terapii po wystąpieniu epizodu zakrzepicy żył głębokich. Komparatorem dla terapii apiksabanem było zastosowanie schematu leczenia z LMWH/VKA. Parametry kliniczne do analizy zaczerpnięto z badań klinicznych apiksabanu tj. AMPLIFY i AMPLIFY-EXT. Koszty i zużycie zasobów scharakteryzowano w oparciu o dane hiszpańskiego systemu ochrony zdrowia (2014). Koszty i efekty dyskontowano na poziomie 3%.

Wyniki analizy (Tab. 134) wskazują, że stosowanie apiksabanu wiąże się z dodatkowymi korzyściami zdrowotnymi (QALY) oraz mniejszymi kosztami (terapia dominująca). Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w 89% symulacji potwierdziły efekt terapii dominującej.

Tab. 134 Wyniki analizy ekonomicznej Elias 2016.⁶³

	Apiksaban	LMWH/VKA	Δ koszty/QALY
koszty [PLN]	60 032,34	61 664,36	-1 632,02
koszty [€]	13 374,70	13 738,30	-363,60
QALY	5,865	5,838	0,027
		ICUR	Terapia dominująca

1 € = 4,4885 PLN (średni kurs NBP z dnia 02.12.2016)

Lanitis 2016

W pracy Lanitis 2016 przeprowadzono analizę efektywności kosztowej apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem oraz schematami LMWH/dabigatran i LMWH/VKA w ramach leczenia pacjentów z ZZG. W analizie wykorzystano kohortowy model Markova z opisanymi 7 stanami zdrowia. Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym, przy cyklach w modelu trwających 3 miesiące. Czas leczenia w modelu wynosił 6 miesięcy. Parametry kliniczne zaczerpnięto z metaanalizy sieciowej badań klinicznych ocenianych leków. Analiza została przeprowadzona z perspektywy brytyjskiego systemu ochrony zdrowia.

Wyniki analizy (Tab. 135, Tab. 136, Tab. 137) wskazują, że stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem oraz schematem LMWH/dabigatran wiąże się z dodatkowymi korzyściami zdrowotnymi (QALY) oraz mniejszymi kosztami (terapia dominująca). Z kolei w ramach porównania apiksabanu z LMWH/VKA wskaźnik ICUR oceniono na równowartość 13 384,98 zł/QALY, co daje wynik znacznie poniżej progu efektywności, uwzględniając polską perspektywę.

Tab. 135 Wyniki porównania apiksaban vs. rywaroksaban w analizie ekonomicznej Lanitis 2016.⁶⁴

	Apiksaban	Rywaroksaban	Δ koszty/QALY
koszty [PLN]	24 942,80	25 128,71	-185,91
koszty [£]	4 696	4 731	-35
QALY	8,400	8,388	0,012
ICUR			Terapia dominująca

1 £ = 5,3115 PLN (średni kurs NBP z dnia 02.12.2016)

Tab. 136 Wyniki porównania apiksaban vs. LMWH/dabigatran w analizie ekonomicznej Lanitis 2016.⁶⁴

	Apiksaban	LMWH/dabigatran	Δ koszty/QALY
koszty [PLN]	24 942,80	25 452,71	-509,91
koszty [£]	4 696	4 792	-96
QALY	8,400	8,372	0,028
ICUR			Terapia dominująca

1 £ = 5,3115 PLN (średni kurs NBP z dnia 02.12.2016)

Tab. 137 Wyniki porównania apiksaban vs. LMWH/VKA w analizie ekonomicznej Lanitis 2016.⁶⁴

	Apiksaban	LMWH/VKA	Δ koszty/QALY
koszty [PLN]	24 942,80	24 459,46	483,34
koszty [£]	4 696	4 605	91
QALY	8,400	8,364	0,036
ICUR (£/QALY)			2 520
ICUR (PLN/QALY)			13 384,98

1 £ = 5,3115 PLN (średni kurs NBP z dnia 02.12.2016)

Quon 2016

W analizie ekonomicznej Quon 2016 oceniano efektywność kosztową apiksabanu w porównaniu z terapią enoksaparyna/warfaryna oraz innymi lekami z grupy NOAC. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, uwzględniając w tym 18-miesięczną terapię składającą się z leczenia (6 miesięcy) i profilaktyki (12 miesięcy). Parametry kliniczne zaczerpnięto z badań apiksabanu (AMPLIFY i AMPLIFY-EXT) oraz metaanalizy sieciowej dla oceny skuteczności leków z grupy NOAC. Koszty i zużycie zasobów scharakteryzowano w oparciu o dane kanadyjskiego systemu ochrony zdrowia (2014).

Wyniki analizy (Tab. 138, Tab. 139, Tab. 140) wskazują, że stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem oraz dabigatranem wiąże się z dodatkowymi korzyściami zdrowotnymi (QALY) oraz mniejszymi kosztami (terapia dominująca). Z kolei w ramach porównania apiksabanu ze schematem enoksaparyna/warfaryna wskaźnik ICUR oceniono na równowartość 15 301,65 zł/QALY, co daje wynik znacznie poniżej progu efektywności, uwzględniając polską perspektywę.

Tab. 138 Wyniki porównania apiksaban vs. enoksaparyna/warfaryna w analizie ekonomicznej Quon 2016.⁶⁵

	Apiksaban	Enoksaparyna/warfaryna	Δ koszty/QALY
koszty [PLN]	23 711,03	21 967,33	1 743,7
koszty [\$]	7 481,00	6 930,85	550,15
QALY	7,938	7,824	0,114
		ICUR (\$/QALY)	4 827,78
		ICUR (PLN/QALY)	15 301,65

1 CAD = 3,1695 PLN (średni kurs NBP z dnia 02.12.2016)

Tab. 139 Wyniki porównania apiksaban vs. rywaroksaban w analizie ekonomicznej Quon 2016.⁶⁵

	Apiksaban	Rywaroksaban	Δ koszty/QALY
koszty [PLN]	23 711,03	25 226,05	-1 515,02
koszty [\$]	7 481,00	7 959,00	-478,00
QALY	7,938	7,819	0,119
		ICUR (\$/QALY)	Terapia dominująca

1 CAD = 3,1695 PLN (średni kurs NBP z dnia 02.12.2016)

Tab. 140 Wyniki porównania apiksaban vs. dabigatran w analizie ekonomicznej Quon 2016.⁶⁵

	Apiksaban	Dabigatran	Δ koszty/QALY
koszty [PLN]	23 711,03	25 033,66	-1 322,63
koszty [\$]	7 481,00	7 898,30	-417,30
QALY	7,938	7,910	0,028
		ICUR (\$/QALY)	Terapia dominująca

1 CAD = 3,1695 PLN (średni kurs NBP z dnia 02.12.2016)

NICE 2015

Apiksaban otrzymał pozytywną rekomendację NICE dotyczącą zastosowania do leczenia i profilaktyki wtórnej dorosłych chorych z ZZG i/lub ZP. W ramach wniosku do agencji wykonano analizę ekonomiczną w oparciu o model Markova z 3-miesięcznymi cyklami w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono dwie oceny w ramach analizy podstawowej: z 6 miesięcznym oraz dożywotnym czasem trwania leczenia. Apiksaban porównywano z terapią standardową (enoksaparyna/warfaryna) oraz z innymi lekami NOAC: rywaroksabanem oraz dabigatranem. Parametry kliniczne do modelu zaczerpnięto z badań klinicznych apiksabanu (AMPLIFY, AMPLIFY-EXT) oraz z metaanalizy sieciowej szacując ryzyka zdarzeń dla rywaroksabanu oraz dabigatranu. Użyteczności zidentyfikowano w ramach wykonanego przeglądu systematycznego. Koszty i zużycie zasobów szacowano w oparciu o dane brytyjskiego systemu ochrony zdrowia.

Wyniki analizy (Tab. 141) wskazują, że stosowanie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem oraz dabigatranem wiąże się z dodatkowymi korzyściami zdrowotnymi (QALY) oraz mniejszymi kosztami (terapia dominująca). Z kolei w ramach porównania apiksabanu ze schematem enoksaparyna/warfaryna wskaźnik ICER oceniono na równowartość 12 779,47 zł/QALY w perspektywie 6 miesięcy leczenia, co daje wynik znacznie poniżej progu efektywności, uwzględniając polską perspektywę.

Nawet w skrajnym przypadku, tj. kiedy czas leczenia byłby dożywotni, choć nie jest to zgodne z praktyką kliniczną w Polsce, równowartość wskaźnika ICER znajdowałaby się poniżej proggu efektywności kosztowej.

Wniosek o rekomendację został poddany ocenie przez Evidence Review Group. W ramach 6 miesięcznego czasu trwania leczenia wszystkie analizowane warianty dały wynik ICER poniżej 3 000 £/QALY dla porównania ze schematem enoksaparyna/warfaryna, a apiksaban był terapią dominującą w porównaniu w rywaroksabanem i dabigatranem. Różne warianty analizy dla dożywotniego czasu trwania miały nieznaczny wpływ na wynik ICER.

Tab. 141 Wyniki ICER analizy ekonomicznej dla NICE (2015).²

	ICER (£/QALY)	ICER (PLN/QALY)
6 miesięcy trwania leczenia		
Apiksaban vs. Enoksaparyna/warfaryna	2 406	12 779,47
Apiksaban vs. Rywaroksaban	Terapia dominująca	Terapia dominująca
Apiksaban vs. Dabigatran	Terapia dominująca	Terapia dominująca
Dożywotni czas trwania leczenia		
Apiksaban vs. Enoksaparyna/warfaryna	16 676	88 574,57
Apiksaban vs. Rywaroksaban	Terapia dominująca	Terapia dominująca
Apiksaban vs. Dabigatran	Terapia dominująca	Terapia dominująca

1 £ = 5,3115 PLN (średni kurs NBP z dnia 02.12.2016)

6 WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (wartości ICUR znajdują się istotnie poniżej progu opłacalności wynoszącym w Polsce 130 002 zł/QALY).

Wyniki oszacowań w analizie wrażliwości wskazują na wiarygodność przyjętych założeń, gdyż zmiana parametrów modelu nie zmienia w znaczący sposób wyników analizy.

[REDACTED]

7 ANEKS

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania apiksabanu we wnioskowanej populacji:

- MEDLINE (PubMed): do 1.12.2016;
- Cochrane Library: do 1.12.2016.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (K.M.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 142, Tab. 143). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (K.M., D.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 8).

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

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	pacjenci z zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną (żylna choroba zakrzepowo zatorowa)
<i>Rodzaj interwencji:</i>	apiksaban
<i>Porównanie:</i>	Rywaroksaban, dabigatran, standardowa terapia (LMWH/VKA)
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Tab. 142 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych apixabanu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 1.12.2016.

1	Apixaban [Supplementary Concept]	801
2	Apixaban [tw]	1838
3	Eliquis [tw]	35
4	" B01AF02" [tw]	0
5	B01AF02 [tw]	0
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1840
7	"Models, Economic"[Mesh]	11943
8	"economic analysis" [tw]	3840
9	"economic" [tw]	183942
10	"cost" [tw]	397897
11	"costs" [tw]	217953
12	"pharmacoeconomic" [tw]	2509
13	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	622713
14	„Thromboembolism” [tw]	45016
15	„lung embolism” [tw]	305
16	„Pulmonary Embolism” [tw]	44662
17	„Thrombosis Venous” [tw]	48
18	„Vein Thrombosis” [tw]	21321
19	„Deep-Vein Thrombosis” [tw]	13446
20	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	93879
21	#6 and #13 and #20	78

Tab. 143 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych apixabanu w bazie Cochrane w dniu 1.12.2016.

1	Apixaban:ti,ab,kw	340
2	Eliquis:ti,ab,kw	1
3	B01AF02:ti,ab,kw	0
4	#1 or #2 or #3	340

5	MeSH descriptor: [Models, Economic] explode all trees	2008
6	(Models, Economic):ti,ab,kw	2300
7	(economic analysis):ti,ab,kw	8081
8	economic:ti,ab,kw	11483
9	cost:ti,ab,kw	45388
10	costs:ti,ab,kw	22486
11	pharmacoeconomic:ti,ab,kw	504
12	#5 or #6 or #7 or #8 #9 or #10 or #11	27399
13	Thromboembolism:ti,ab,kw	4417
14	(lung embolism):ti,ab,kw	1496
15	(Pulmonary Embolism):ti,ab,kw	2302
16	(Thrombosis Venous):ti,ab,kw	3549
17	(Vein Thrombosis):ti,ab,kw	3980
18	(Deep-Vein Thrombosis):ti,ab,kw	3088
19	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	10164
20	#4 and #12 and #19	4
21	#20 in Clinical Trials	3
22	#20 in Economic Evaluations	1

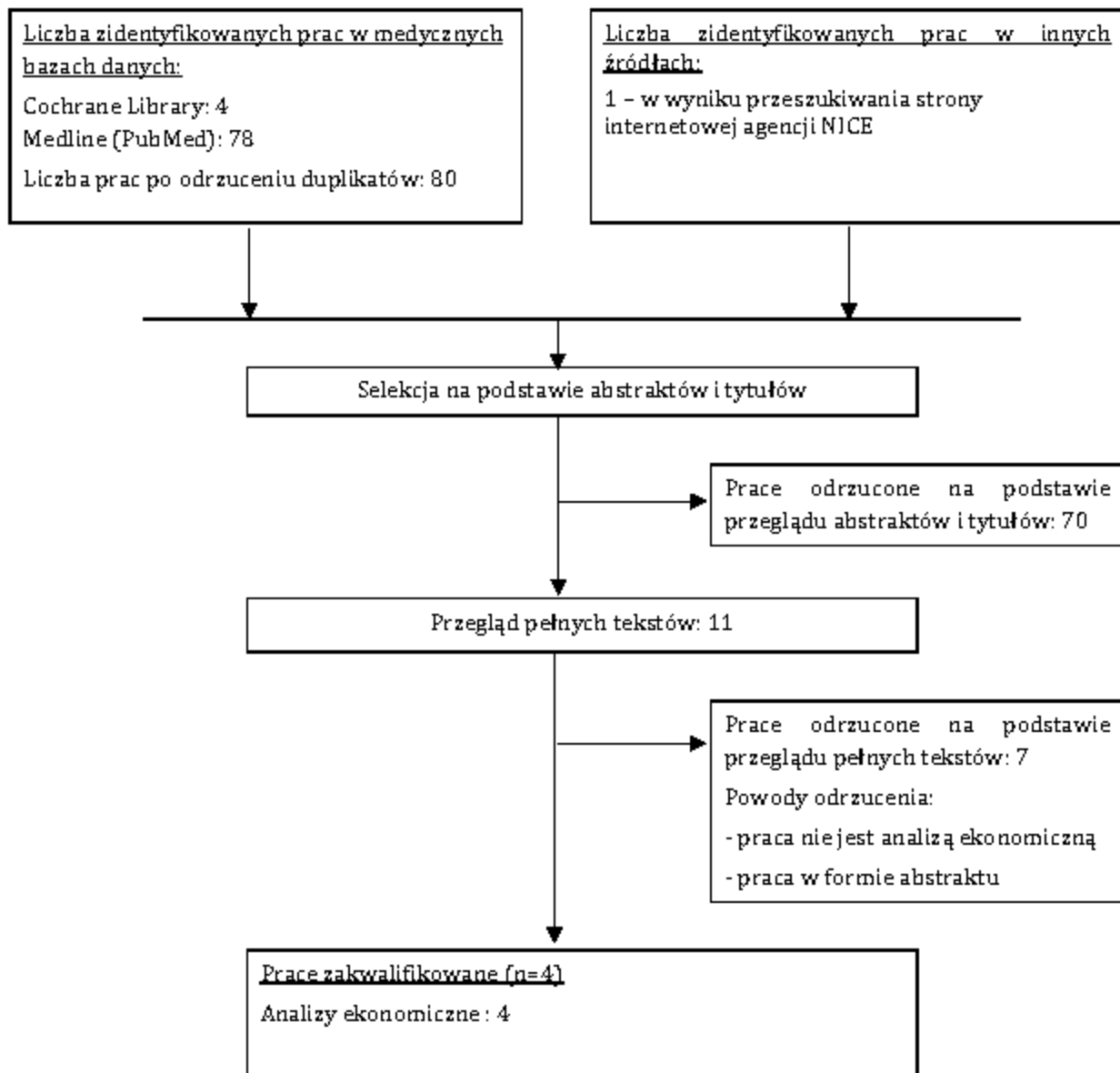
Tab. 144 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Kod badania	Referencja
1	Elias 2016	Elias, I., et al. (2016). "Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-molecularweight heparins and vitamin k antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism." <i>Farm Hosp</i> 40(3): 187-208.
2	Lanitis 2016	Lanitis, T., et al. (2016). "Cost-effectiveness of Apixaban Versus Other Oral Anticoagulants for the Initial Treatment of Venous Thromboembolism and Prevention of Recurrence." <i>Clin Ther</i> 38(3): 478-493.e471-416.
3	Quon 2016	Quon, P., et al. (2016). "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> 19(6): 557-567.
4	NICE 2015	NICE Technology appraisal guidance 2015. Apixaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism (TA341).

Tab. 145 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Nr	Kod badania	Powód odrzucenia
1	Amin 2015 ⁶⁶	Wyłącznie szacowanie kosztów. Praca nie jest analizą ekonomiczną.
2	Amin 2016 ⁶⁷	Wyłącznie szacowanie kosztów. Praca nie jest analizą ekonomiczną.
3	Amin 2014 ⁶⁸	Wyłącznie szacowanie kosztów. Praca nie jest analizą ekonomiczną.
4	Amin 2015a ⁶⁹	Wyłącznie szacowanie kosztów. Praca nie jest analizą ekonomiczną.
5	Browne 2016 ⁷⁰	Praca nie jest analizą ekonomiczną.
6	Rosselli 2014 ⁷¹	Publikacja w formie abstraktu.
7	Stern 2015 ⁷²	Publikacja w formie abstraktu.

Ryc. 8 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych apiksabanu (diagram PRISMA).



7.2 Wycena punktów rozliczeniowych na podstawie danych NFZ

Tab. 146 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - kardiologia.

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. JANA MIKULICZA-RADECKIEGO WE WROCŁAWIU	9,20
Kujawsko-Pomorski	SPECJALISTYCZNA PRZYCHODNIA PRZEMYSŁOWA "PROF- MED" SPÓŁKA Z O.O. WE WŁOCŁAWKU	8,80
Lubuski	WOJEWÓDZKI SZPITAL KLINICZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W ZIEŁONEJ GÓRZE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,50
Małopolski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. HENRYKA KLIMONTOWICZA W GORLICACH	9,00
Opolski	SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	10,00
Śląski	SOSNOWIECKI SZPITAL MIEJSKI SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,20
Świętokrzyski	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KIELCACH	9,09
Średnia arytmetyczna		9,11

Tab. 147 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: leczenie chorób naczyń.

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. JANA MIKULICZA-RADECKIEGO WE WROCŁAWIU	9,20
Kujawsko-Pomorski	SZPITAL UNIWERSYTECKI NR 2 IM. DR JANA BIZIELA W BYDGOSZCZY	8,50
Lubuski	WOJEWÓDZKI SZPITAL KLINICZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W ZIEŁONEJ GÓRZE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,50
Małopolski	SPECJALISTYCZNY SZPITAL IM. E. SZCZEKLIKA W TARNOWIE	9,30
Opolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "ŚRÓDMIEŚCIE" W OPOLU	9,20
Śląski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY NR 3 W RYBNIKU	8,90
Świętokrzyski	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KIELCACH	8,64
Średnia arytmetyczna		8,89

Tab. 148 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - hematologia.

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. JANA MIKULICZA-RADECKIEGO WE WROCŁAWIU	9,20
Kujawsko-Pomorski	SPZOZ SPECJALISTYCZNY SZPITAL MIEJSKI IM. M. KOPERNIKA	9,70
Lubuski	WOJEWÓDZKI SZPITAL KLINICZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W ZIEŁONEJ GÓRZE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,80

Małopolski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. J. DIETLA W KRAKOWIE	9,30
Opolski	SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	10,20
Śląski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY NR 3 W RYBNIKU	10,20
Świętokrzyski	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KIELCACH	10,00
Średnia arytmetyczna		9,77

Tab. 149 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - chirurgia ogólna.

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. JANA MIKULICZA-RADECKIEGO WE WROCŁAWIU	9,20
Kujawsko-Pomorski	NZOZ BYDGOSKA MEDYCZNA PRZYCHODNIA "CENTRUM"	8,50
Lubuski	WOJEWÓDZKI SZPITAL KLINICZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W ZIELONEJ GÓRZE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,50
Małopolski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. HENRYKA KLIMONTOWICZA W GORLICACH	9,10
Opolski	SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,30
Śląski	SOSNOWIECKI SZPITAL MIEJSKI SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,70
Świętokrzyski	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KIELCACH	8,99
Średnia arytmetyczna		8,90

Tab. 150 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - ortopedia.

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY IM. JANA MIKULICZA-RADECKIEGO WE WROCŁAWIU	9,20
Kujawsko-Pomorski	SPECJALISTYCZNA PRZYCHODNIA PRZEMYSŁOWA "PROF- MED" SPÓŁKA Z O.O. WE WŁOCŁAWKU	8,50
Lubuski	WOJEWÓDZKI SZPITAL KLINICZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W ZIELONEJ GÓRZE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,85
Małopolski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. HENRYKA KLIMONTOWICZA W GORLICACH	9,30
Opolski	SZPITAL WOJEWÓDZKI W OPOLU SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,30
Śląski	SOSNOWIECKI SZPITAL MIEJSKI SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,90
Świętokrzyski	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KIELCACH	8,99
Średnia arytmetyczna		9,01

Tab. 151 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - ginekologia.

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena
---------	------------------------	--------

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza ekonomiczna.

		punktu [zł]
Dolnośląski	M- MED MIGRA SP. Z O.O.	8,90
Kujawsko-Pomorski	SZPITAL UNIWERSYTECKI NR 2 IM. DR JANA BIZIELA W BYDGOSZCZY	8,50
Lubuski	NZOZ "ZDROWIE KOBIETY"	8,00
Małopolski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. STEFANA ŻEROMSKIEGO SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W KRAKOWIE	9,00
Opolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ MINISTERSTWA SPRAW WEWNĘTRZNYCH I ADMINISTRACJI W OPOLU	9,30
Śląski	CENTRUM MEDYCZNE "ŻWAKÓW" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,20
Świętokrzyski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ "GEMELLI" SZATKO MARIA	8,86
Średnia arytmetyczna		8,68

Tab. 152 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - otolaryngologia.

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	AMA VITA - AMBULATORYJNE ŚWIADCZENIA Z DROWOTNE	9,00
Kujawsko-Pomorski	SZPITAL UNIWERSYTECKI NR 2 IM. DR JANA BIZIELA W BYDGOSZCZY	8,50
Lubuski	CENTRUM MEDYCZNE DORMED PIOTROWSKA DOROTA	8,50
Małopolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI Z DROWOTNEJ CENTRUM MEDYCZNE PIAST SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	9,00
Opolski	NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI Z DROWOTNEJ "GALEN MED"	8,50
Śląski	NZOZ MULTIMED J.MARKOWSKI - SPÓŁKA JAWNA	8,20
Świętokrzyski	"ARTIMED" NIEPUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ W KIELCACH	8,42
Średnia arytmetyczna		8,59

Tab. 153 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: badanie tomografii komputerowej.

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	UNIWERSYTECKI SZPITAL KLJNICZNY IM. JANA MIKULICZA-RADECKIEGO WE WROCLAWIU	9,00
Kujawsko-Pomorski	SZPITAL UNIWERSYTECKI NR 2 IM. DR JANA BIZIELA W BYDGOSZCZY	8,80
Lubuski	WOJEWÓDZKI SZPITAL KLJNICZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W ZIELONEJ GÓRZE SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,60
Małopolski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. HENRYKA KLIMONTOWICZA W GORLICACH	8,60
Opolski	HELIMED DIAGNOSTIC IMAGING SP. Z O.O. SPÓŁKA KOMANDYTOWA	8,50
Śląski	SOSNOWIECKI SZPITAL MIEJSKI SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	8,50
Świętokrzyski	WOJEWÓDZKI SZPITAL ZESPOLONY W KIELCACH	8,60
Średnia arytmetyczna		8,66

7.3 Arkusz ankiety przygotowanej dla ekspertów klinicznych

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

7.4 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 154 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Leki zgodnie z obwieszczeniem z dnia 25.10.2016
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdziały 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały 0 i 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1 i rozdział 5
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdziały 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdziały 3.1
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie 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;	Nie dotyczy
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Dane wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2 „Metody”
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 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 (...).	Nie dotyczy
§ 5.4 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.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<p>§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Uwzględniono (patrz rozdział 3.1)
<ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. 	
<p>§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...); 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. 	Nie dotyczy
<p>§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	Rozdział 2.13
<p>§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	Rozdział 2.9
<p>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań; 	Rozdział 0
<ul style="list-style-type: none"> • uzasadnienie zakresów zmienności; 	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. 	Rozdział 3.2
<p>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. 	
<p>§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	Rozdział 2.3

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądu w aneksie 7.1
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none">• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none">• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	13
Tab. 2 Rozkład w populacji pacjentów z ZZG oraz ZP.....	15
Tab. 3 Charakterystyka populacji z badania AMPLIFY.....	15
Tab. 4 Porównanie ścieżek terapii pacjentów w modelu.....	16
Tab. 5 Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ po 90 dniach oraz 6 miesiącach badania (AMPLIFY).....	22
Tab. 6 Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ po 9, 12, 15 i 18 miesiącach badania (AMPLIFY-EXT).....	22
Tab. 7 Wyniki metaanalizy sieciowej dla punktu końcowego: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ. ~	23
Tab. 8 Rozkład pacjentów w stanie nawrotu na: nawrót z powodu ZZG, z powodu ZP, nawrót zakończony zgonem.....	23
Tab. 9 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienia (AMPLIFY).....	23
Tab. 10 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: poważne krwawienia (AMPLIFY-EXT).....	24
Tab. 11 Wyniki metaanalizy sieciowej dla punktu końcowego: ryzyko wystąpienia poważnych krwawień.~.....	24
Tab. 12 Udziały krwawień na podstawie publikacji <i>Linkins 2010</i>	24
Tab. 13 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: klinicznie istotne mniejsze krwawienia (AMPLIFY).....	25
Tab. 14 Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: klinicznie istotne mniejsze krwawienia (AMPLIFY-EXT).....	25
Tab. 15 Wyniki metaanalizy sieciowej dla punktu końcowego: ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień.~	25
Tab. 16 Częstość zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia z przyczyn innych niż nawrót choroby lub wystąpienie krwawienia (faza leczenia, AMPLIFY).....	26
Tab. 17 Częstość zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia z przyczyn innych niż nawrót choroby lub wystąpienie krwawienia (faza profilaktyki, AMPLIFY-EXT).....	26
Tab. 18 Wyniki metaanalizy sieciowej dla punktu końcowego: zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia.~.....	26

Tab. 19 Schemat dawkowania apiksabanu na podstawie danych z ChPL.....	29
Tab. 20 Koszt opakowań apiksabanu (bez i z uwzględnieniem mechanizmu RSS) na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę.....	30
Tab. 21 Koszt za mg substancji czynnych (komparatorów) na podstawie danych z obwieszczenia MZ oraz danych refundacyjnych za okres od lipca 2015 do czerwca 2016 r.....	34
Tab. 22 Koszt za mg HDCz na podstawie danych z obwieszczenia MZ oraz danych refundacyjnych za okres od lipca 2015 do czerwca 2016.....	35
Tab. 23 Średni ważony koszt za dawkę dobową HDCz.....	37
Tab. 24 Koszt hospitalizacji ZZG i ZP.....	38
Tab. 25 Koszt i ilość wizyt specjalistycznych.....	39
Tab. 26 Średni ważony koszt wizyty specjalistycznej w ramach leczenia ambulatoryjnego ZZG.....	39
Tab. 27 Średni ważony koszt wizyty specjalistycznej w ramach leczenia ambulatoryjnego ZP.....	40
Tab. 28 Zestawienie kosztów poszczególnych świadczeń w ramach wizyty specjalistycznej.....	40
Tab. 29 Udziały poradni specjalistycznych w ramach świadczenia opieki ambulatoryjnej leczenia ZZG i ZP.....	40
Tab. 30 Ilość wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem VKA na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych.....	41
Tab. 31 Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu) w poradni kardiologicznej.....	41
Tab. 32 Koszt hospitalizacji z powodu krwawienia śródczaszkowego.....	43
Tab. 33 Podsumowanie oszacowań kosztów ponoszonych na kontynuację leczenia krwawień śródczaszkowych.....	44
Tab. 34 Koszt hospitalizacji z powodu poważnego krwawienia pozaczaszkowego.....	44
Tab. 35 Koszt hospitalizacji klinicznie istotnych mniejszych krwawień.....	47
Tab. 36 Koszt świadczeń zabiegowych wykonywanych w ramach leczenia ambulatoryjnego klinicznie istotnych mniejszych krwawień.....	48
Tab. 37 Oszacowanie średniego ważonego kosztu leczenia CRNMB.....	48
Tab. 38 Koszt hospitalizacji pacjentów związanej z wykonaniem endarterektomii płucnej.....	49
Tab. 39 Koszt endarterektomii płucnej w modelu.....	49
Tab. 40 Podsumowanie kosztów leczenia w pierwszym i kolejnych cyklach.....	50

Tab. 41 Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego.....	50
Tab. 42 Koszt monitorowania przebiegu choroby w ramach programu lekowego leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.....	51
Tab. 43 Podsumowanie oszacowanie kosztu 3-miesięcznego cyklu leczenia riocyguatem w PL.....	52
Tab. 44 Koszt hospitalizacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym.....	53
Tab. 45 Koszt hospitalizacji zamieszczony w modelu.....	53
Tab. 46 Koszt osobodnia tlenoterapii w warunkach domowych.....	53
Tab. 47 Koszty tlenoterapii wśród pacjentów leczonych w PL zamieszczony w modelu.....	53
Tab. 48 Wycena punktu w tlenoterapii domowej na podstawie 7 losowo wybranych ośrodków.....	54
Tab. 49 Podsumowanie kosztu leczenia w PL w pierwszym i kolejnych cyklach.....	54
Tab. 50 Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu) w poradni kardiologicznej.....	55
Tab. 51 Koszt porady ambulatoryjnej (świadczenie 1-typu i 2-typu) w poradni kardiologicznej.....	55
Tab. 52 Oszacowanie średniego ważonego kosztu 3-miesięcznego leczenia CTEPH terapią standardową.....	56
Tab. 53 Koszt dawki dobowej antagonistów witaminy K, furosemidu, digoksyny na podstawie obwieszczenia MZ z 25 października 2016.....	57
Tab. 54 Koszt hospitalizacji zamieszczony w modelu.....	58
Tab. 55 Koszty tlenoterapii wśród pacjentów leczonych poza PL zamieszczony w modelu.....	58
Tab. 56 Podsumowanie kosztu leczenia poza PL w pierwszym i kolejnych cyklach.....	58
Tab. 57 Podsumowanie kosztu leczenia zespołu pozakrzepowego.....	59
Tab. 58 Podsumowanie kosztów łagodnego/umiarkowanego PTS w kolejnych latach leczenia.....	60
Tab. 59 Koszty jednostkowe porad i badań diagnostycznych.....	60
Tab. 60 Podsumowanie kosztów ciężkiego PTS w kolejnych latach leczenia.....	61
Tab. 61 Koszty hospitalizacji. ³⁵	61
Tab. 62 Koszty stosowania leków: hydrokortyzon, cyprofloksacyna.....	62
Tab. 63 Wyniki użyteczności dla krwawień śródczaszkowych z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.....	64
Tab. 64 Wyniki użyteczności dla CTEPH z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.....	65

Tab. 65 Wyniki użyteczności dla zatorowości płucnej z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.....	66
Tab. 66 Wyniki użyteczności dla zakrzepicy żył głębokich z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.....	68
Tab. 67 Wyniki użyteczności dla krwawień pozaczaszkowych z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.....	71
Tab. 68 Wyniki użyteczności dla CRNMB z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.	72
Tab. 69 Wyniki użyteczności dla zespołu pozakrzepowego z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.....	73
Tab. 70 Wyniki użyteczności dla terapii NOAC z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.	75
Tab. 71 Wyniki użyteczności dla terapii VKA z badań pierwotnych odnalezionych w przeglądzie systematycznym.	76
Tab. 72 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – ogólne.....	76
Tab. 73 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – parametry kliniczne zależne od terapii.	76
Tab. 74 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – pozostałe parametry kliniczne.....	78
Tab. 75 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – użyteczności.....	78
Tab. 76 Zestawienie parametrów modelu w analizie podstawowej – koszty.	79
Tab. 77 Zestawienie wyników o skuteczności terapii standardowej (LMWH/VKA) na podstawie metaanalizy sieciowej.....	81
Tab. 78 Zestawienie wartości i dekrementów użyteczności uwzględnionych w scenariuszu analizy wrażliwości.....	82
Tab. 79 Koszt opakowań apiksabanu (bez i z uwzględnieniem mechanizmu RSS) na podstawie danych przekazanych przez zleceniodawcę (odpłatność – ryczałt).	83
Tab. 80 Zestawienie parametrów zmienionych dla nowego wariantu analizy wrażliwości.....	84
Tab. 81 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z LMWH/VKA – p. NFZ.....	87
Tab. 82 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z LMWH/VKA – p. wspólna.....	88
Tab. 83 Szczegółowe wyniki porównania apiksabanu z LMWH/VKA – p. NFZ.....	88
Tab. 84 Szczegółowe wyniki porównania apiksabanu z LMWH/VKA – p. wspólna.....	88
Tab. 85 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z rywaroksabanem – p. NFZ.....	89
Tab. 86 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z rywaroksabanem – p. wspólna.....	89

Tab. 87 Szczegółowe wyniki porównania apiksabanu z rywaroksabanem – p. NFZ.....	89
Tab. 88 Szczegółowe wyniki porównania apiksabanu z rywaroksabanem – p. wspólna.....	90
Tab. 89 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z dabigatranem – p. NFZ.....	91
Tab. 90 Ogólne wyniki porównania apiksabanu z dabigatranem – p. wspólna.....	91
Tab. 91 Szczegółowe wyniki porównania apiksabanu z dabigatranem – p. NFZ.....	91
Tab. 92 Szczegółowe wyniki porównania apiksabanu z dabigatranem – p. wspólna.....	92
Tab. 93 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 1. – p. NFZ.....	92
Tab. 94 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 1. – p. wspólna.....	92
Tab. 95 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. – p. NFZ.....	93
Tab. 96 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. – p. wspólna.....	93
Tab. 97 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. – p. NFZ.....	94
Tab. 98 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. – p. wspólna.....	94
Tab. 99 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. – p. NFZ.....	94
Tab. 100 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. – p. wspólna.....	95
Tab. 101 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. – p. NFZ.....	95
Tab. 102 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. – p. wspólna.....	95
Tab. 103 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 6. dodatkowego – p. NFZ.....	96
Tab. 104 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego – p. NFZ.....	96
Tab. 105 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego – p. wspólna.....	96
Tab. 106 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. – p. NFZ.....	97
Tab. 107 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2 – p. wspólna.....	97
Tab. 108 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. – p. NFZ.....	97
Tab. 109 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. – p. wspólna.....	98
Tab. 110 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. – p. NFZ.....	98
Tab. 111 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. – p. wspólna.....	98
Tab. 112 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. – p. NFZ.....	99
Tab. 113 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. – p. wspólna.....	99
Tab. 114 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 6. dodatkowego – p. NFZ.....	99
Tab. 115 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego – p. NFZ.....	100
Tab. 116 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego – p. wspólna.....	100
Tab. 117 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 8. dodatkowego – p. NFZ.....	100

Tab. 118 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 8. dodatkowego - p. wspólna.	101
Tab. 119 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. - p. NFZ.	101
Tab. 120 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 2. - p. wspólna.	101
Tab. 121 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. - p. NFZ.	102
Tab. 122 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 3. - p. wspólna.	102
Tab. 123 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. - p. NFZ.	103
Tab. 124 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 4. - p. wspólna.	103
Tab. 125 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. - p. NFZ.	103
Tab. 126 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 5. - p. wspólna.	103
Tab. 127 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 6. dodatkowego - p. NFZ.	104
Tab. 128 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego - p. NFZ.	104
Tab. 129 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 7. dodatkowego - p. wspólna.	105
Tab. 130 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 8. dodatkowego - p. NFZ.	105
Tab. 131 Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu 8. dodatkowego - p. wspólna.	105
Tab. 132 Ceny progowe zbytu netto za opakowanie dla porównania z terapią standardową (LMWH/VKA), rywaroksabanem i dabigatranem w ramach analizy podstawowej.	106
Tab. 133 Ceny progowe zbytu netto za opakowanie dla porównania z terapią standardową (LMWH/VKA), rywaroksabanem i dabigatranem w ramach analizy wrażliwości.	106
Tab. 134 Wyniki analizy ekonomicznej Elias 2016.	115
Tab. 135 Wyniki porównania apiksaban vs. rywaroksaban w analizie ekonomicznej Lanitis 2016.	116
Tab. 136 Wyniki porównania apiksaban vs. LMWH/dabigatran w analizie ekonomicznej Lanitis 2016.	116
Tab. 137 Wyniki porównania apiksaban vs. LMWH/VKA w analizie ekonomicznej Lanitis 2016.	116
Tab. 138 Wyniki porównania apiksaban vs. enoksaparyna/warfaryna w analizie ekonomicznej Quon 2016.	117
Tab. 139 Wyniki porównania apiksaban vs. rywaroksaban w analizie ekonomicznej Quon 2016.	117
Tab. 140 Wyniki porównania apiksaban vs. dabigatran w analizie ekonomicznej Quon 2016.	117
Tab. 141 Wyniki ICER analizy ekonomicznej dla NICE (2015). ²	118

Tab. 142 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych apiksabanu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 1.12.2016.	121
Tab. 143 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych apiksabanu w bazie Cochrane w dniu 1.12.2016.	121
Tab. 144 Zestawienie publikacji zakwalifikowanych w przeglądzie analiz ekonomicznych.....	122
Tab. 145 Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.	123
Tab. 146 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - kardiologia.	125
Tab. 147 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: leczenie chorób naczyń.	125
Tab. 148 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - hematologia.	125
Tab. 149 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - chirurgia ogólna.	126
Tab. 150 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - ortopedia.....	126
Tab. 151 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - ginekologia.	126
Tab. 152 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: porada ambulatoryjna - otolaryngologia.	127
Tab. 153 Wycena punktów dla świadczenia ambulatoryjnego: badanie tomografii komputerowej.	127
Tab. 154 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	133

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Charakterystyka struktury modelu ekonomicznego.....	21
Ryc. 2 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z terapią standardową LMWH/VKA z perspektywy NFZ.....	107
Ryc. 3 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z rywaroksabanem z perspektywy NFZ.....	108
Ryc. 4 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z dabigatranem z perspektywy NFZ.....	108
Ryc. 5 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z terapią standardową LMWH/VKA z perspektywy wspólnej.....	109
Ryc. 6 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z rywaroksabanem z perspektywy wspólnej.....	109
Ryc. 7 Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania apiksabanu z dabigatranem z perspektywy wspólnej.....	110
Ryc. 8 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych apiksabanu (diagram PRISMA).....	124

PIŚMIENNICTWO

¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.

² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Apixaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. NICE technology appraisal guidance (TA341). 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta341/resources/apixaban-for-the-treatment-and-secondary-prevention-of-deep-vein-thrombosis-and-or-pulmonary-embolism-82602602803141> [dostęp: 21.11.2016]

³ Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; PLIFY-EXT Investigators.. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699-708.

⁴ Wyniki badania klinicznego AMPLIFY zamieszczone na stronie *clinicaltrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00643201> [dostęp: 21.11.2016]

⁵ [Redacted text]

⁶ Abacus. Meta-analysis of the clinical evidence for treatment and secondary prevention of thromboembolic events in patients with an index venous thromboembolism (VTE). 2014.

⁷ Cohen AT, Batson S, Hamilton M, Masseria C, Mitchell S, Phatak H. Comparison of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and edoxaban in the acute treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis. *Value in health* 2015;18:A132.

⁸ Abacus. Meta-analysis of the clinical evidence for extended treatment and secondary prevention of thromboembolic events in patients with an index venous thromboembolism (VTE). 2014.

⁹ Cohen AT, Hamilton M, Bird A et al. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11:e0160064.

¹⁰ Linkins L, O'Donnell M, Julian JA, Kearon C. Intracranial and fatal bleeding according to indication for long-term oral anticoagulant therapy. *J. Thromb. Haemost*. 2010;8(10):2201-2207.

¹¹ Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(5):253-262.

¹² Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*. 1997;82(4):423-428.

¹³ Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Cannegieter SC, Rosendaal FR. Long-term survival in a large cohort of patients with venous thrombosis: incidence and predictors. *PLoS Med*. 2012;9(1):e1001155.

¹⁴ Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E, et al. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J. Thromb. Haemost*. 2010;8(11):2575-2577.

¹⁵ Ng AC, Chung T, Yong AS, et al. Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2011;4(1):122-128.

¹⁶ Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199-205.

¹⁷ Ariesen M, Claus S, Rinkel G, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060-2065.

¹⁸ Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych ([REDACTED]).

¹⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Eliquis®. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf) [dostęp: 7.11.2016]

²⁰ WHO Dane o zmianie wartości DDD dla dabigatranu, rywaroksabanu oraz apiksabanu. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/updates_included_in_the_atc_ddd_index/atc_ddd_alterations_2016/ [dostęp: 9.11.2016]

²¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.

²² Komunikat DGL dotyczący refundacji: od stycznia do grudnia 2015 r., od stycznia do czerwca 2015 r. oraz od stycznia do czerwca 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6839.html>, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6918.html> [dostęp: 7.11.2016]

²³ WHO Dane o wartości DDD dla dabigatranu. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=B01AE07&showdescription=yes [dostęp: 7.11.2016]

²⁴ Pradaxa®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf) [dostęp: 8.11.2016]

²⁵ Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-772.

²⁶ [REDACTED]

²⁷ WHO Dane o wartości DDD dla rywaroksabanu. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=B01AE01&showdescription=yes [dostęp: 7.11.2016]

²⁸ Xarelto®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - Product Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf) [dostęp: 8.11.2016]

²⁹ WHO Dane o wartości DDD dla acenokumarolu. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=B01AA07&showdescription=yes [dostęp: 8.11.2016]

³⁰ WHO Dane o wartości DDD dla warfaryny. http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=B01AA03&showdescription=yes [dostęp: 8.11.2016]

³¹ Warfin®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Warfin_tabl_dwiedawki.pdf [dostęp: 8.11.2016]

- ³² National Institute of Clinical Excellence (NICE), Venous thromboembolism (treatment and long term secondary prevention) - rivaroxaban: manufacturer submission; 13 March 2012.
- ³³ National Institute of Clinical Excellence (NICE), Pulmonary embolism (acute treatment, VTE prevention) - rivaroxaban: evaluation report; 02 - Submission from the technology manufacturer - Bayer; 19 April 2013.
- ³⁴ Statystyki JGP 2015. Narodowy Fundusz Zdrowia <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> [dostęp: 24.10.2016]
- ³⁵ Załącznik 1a do Zarządzenia Prezesa NFZ 71/2016/DSOZ z 30 czerwca 2016 r.
- ³⁶ 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. *Eur Heart J*, 2012; 33 (22): 2865-2872.
- ³⁷ Główny Urząd Statystyczny, GUS. Roczne wskaźniki makroekonomiczne. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/> [dostęp: 24.10.2016]
- ³⁸ Średni kurs euro w NBP na dzień 31 października 2011 roku. <http://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&ce=/ascx/taharcb.ascx&n=a211z111031> [dostęp: 24.10.2016]
- ³⁹ Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):799-808.
- ⁴⁰ Załącznik 1 do Zarządzenia Prezesa NFZ 100/2016/DGL z 21 września 2016 r.
- ⁴¹ Załącznik 2 do Zarządzenia Prezesa NFZ 100/2016/DGL z 21 września 2016 r.
- ⁴² Caprini JA, Botteman MF, Stephens JM, Nadipelli V, Ewing MM, Brandt S, Pashos CL, Cohen AT. Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States. *Value Health*. 2003 Jan-Feb;6(1):59-74.
- ⁴³ Załącznik 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ 62/2016/DSOZ z 29 czerwca 2016 r.
- ⁴⁴ Załącznik 5a do Zarządzenia Prezesa NFZ 62/2016/DSOZ z 29 czerwca 2016 r.
- ⁴⁵ Raport AOTMiT 190/2016. Lixiana® (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza ekonomiczna. 2016
- ⁴⁶ Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- ⁴⁷ 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. *Med Decis Making*. 2004;24(6):625-33.
- ⁴⁸ Locadia M, Bossuyt PM, Stalmeier PF, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thromb. Haemost.* 2004;92(6):1336-1341.
- ⁴⁹ Hogg K, Kimpton M, Carrier M, Coyle D, Forgie M, Wells P. Estimating quality of life in acute venous thrombosis. *JAMA Intern Med*. 2013 ;173(12):1067-72.
- ⁵⁰ 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. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1513-9.

- ⁵¹ 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. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319-29.
- ⁵² 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. *Value in Health.* 2014;17:A323-A686.
- ⁵³ Hogg K, Shaw J, Coyle D, Fallah P, Carrier M, Wells P. Validity of standard gamble estimated quality of life in acute venous thrombosis. *Thromb Res* 2014;134(4):819-25.
- ⁵⁴ Tavoly M, Wik HS, Nori F, Ghanima W. Health-related quality of life after pulmonary embolism-a case-control study. *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).*
- ⁵⁵ 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. *JTH* 2013;11:29-30.
- ⁵⁶ 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. *Lancet Haematol.* 2016;3(2):e64-71.
- ⁵⁷ Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med. Decis. Making.* 2011;31(6):800-804.
- ⁵⁸ 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. *N Engl J Med.* 1994;330(26):1864-9.
- ⁵⁹ 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.
- ⁶⁰ Gage BF, Cardinalli 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.
- ⁶¹ 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. *Am J Med.* 2001;111(2):130-9.
- ⁶² Komunikat Prezesa GUS nt. wartości szacunków Produktu Krajowego Brutto. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3.281.3.html> [dostęp: 13.02.2017]
- ⁶³ Elias, I., et al. (2016). "Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-molecularweight heparins and vitamin k antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism." *Farm Hosp* 40(3): 187-208.
- ⁶⁴ Lanitis, T., et al. (2016). "Cost-effectiveness of Apixaban Versus Other Oral Anticoagulants for the Initial Treatment of Venous Thromboembolism and Prevention of Recurrence." *Clin Ther* 38(3): 478-493.e471-416.
- ⁶⁵ Quon, P., et al. (2016). "Clinical and economic benefits of extended treatment with apixaban for the treatment and prevention of recurrent venous thromboembolism in Canada." *J Med Econ* 19(6): 557-567.

⁶⁶ Amin, A., et al. (2015). "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." *J Med Econ* 18(6): 399-409.

⁶⁷ Amin, A., et al. (2016). "Real-World Medical Cost Avoidance When New Oral Anticoagulants are Used Versus Warfarin for Venous Thromboembolism in the United States." *Clin Appl Thromb Hemost* 22(1): 5-11.

⁶⁸ Amin, A., et al. (2014). "Evaluation of medical costs associated with use of new oral anticoagulants compared with standard therapy among venous thromboembolism patients." *J Med Econ* 17(11): 763-770.

⁶⁹ Amin, A., et al. (2015). "Evaluation of medical costs avoided when new oral anticoagulants are used for extended treatment of venous thromboembolism based on clinical trial results." *J Thromb Thrombolysis* 40(2): 131-138.

⁷⁰ Browne, C., et al. (2016). "Impact of apixaban vs low molecular weight heparin/vitamin k antagonist on hospital resource use in patients with venous thromboembolism." *J Med Econ*: 1-9.

⁷¹ Rosselli, D., et al. (2014). "Cost-Effectiveness Of Dabigatran Compared With Warfarin, Apixaban, Rivaroxaban And Low Molecular Weight Heparins For The Treatment And Secondary Prevention Of Venous Thromboembolism In Colombia." *Value Health* 17(7): A486.

⁷² Stern, S., et al. (2015). "Cost-Utility Analysis Of Apixaban In The Acute Treatment And Prevention Of Venous Thromboembolism In France." *Value Health* 18(7): A395.