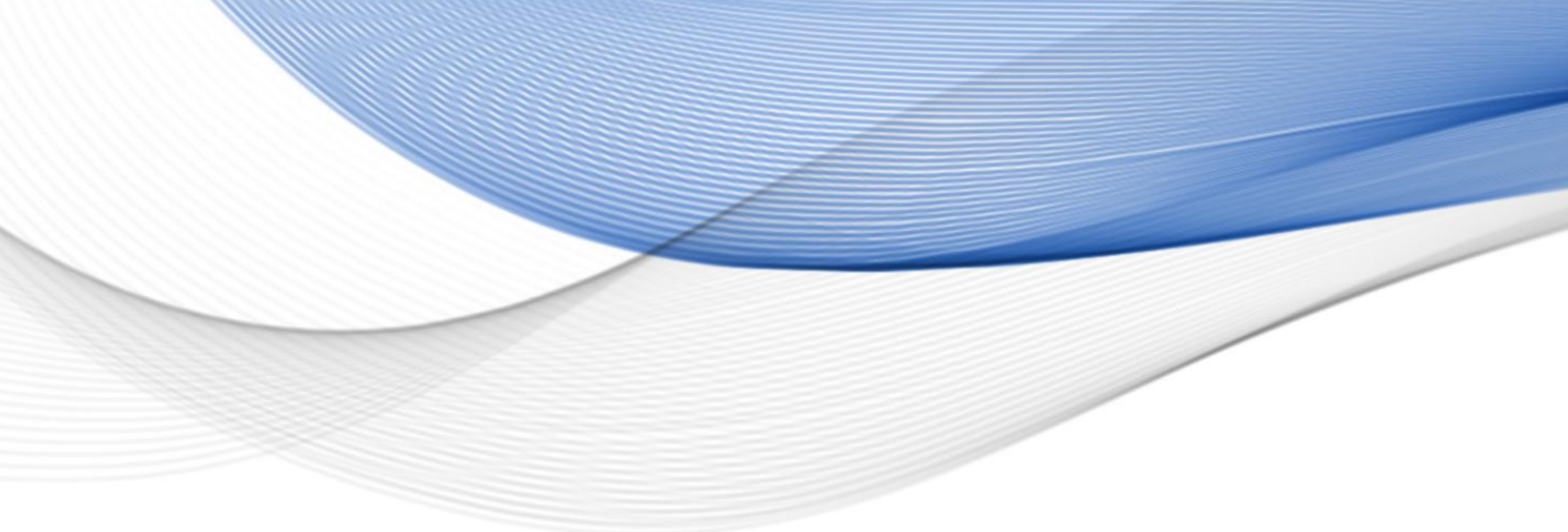




Embavi[®] (apiksaban) w leczeniu pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka

Analiza ekonomiczna

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]

Konsultanci

[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

EGIS Polska Sp. z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45D
02-146 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez EGIS Polska Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej.....	8
1.5 Perspektywa.....	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	9
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	10
1.9 Ustalanie ceny progowej	10
2 Metodyka analizy	12
2.1 Opis modelu	12
2.2 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu	12
2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty	12
2.3.1 Embavi®.....	13
2.3.2 Koszt technologii opcjonalnych	14
2.4 Zestawienie parametrów	15
2.5 Zakres analizy wrażliwości	15
2.5.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	15
2.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	17
2.6 Walidacja modelu	17
2.6.1 Walidacja wewnętrzna	17
2.6.2 Walidacja zewnętrzna	17
2.6.3 Walidacja konwergencji.....	17
3 Wyniki	18
3.1 Apiksaban vs dabigatran	18
3.1.1 Wyniki analizy podstawowej.....	18
3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości	21
3.2 Apiksaban vs riwaroksaban.....	25
3.2.1 Wyniki analizy podstawowej.....	25
3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości	28
3.3 Cena wynikająca art. 13.3 ustawy o refundacji.....	32
4 Ograniczenia	33
5 Dyskusja.....	34

6	Wnioski końcowe	35
Aneks 1.	Przegląd użyteczności	36
	Metodyka przeglądu	36
	Wyniki przeglądu	36
	Omówienie włączonych badań	38
Aneks 2.	Przegląd analiz ekonomicznych.....	40
	Metodyka przeglądu	40
	Wyniki przeglądu	41
	Omówienie włączonych badań	44
Aneks 3.	Zestawienie parametrów.....	54
Aneks 4.	Omówienie załączonych plików MS Excel.....	55
	Spis rysunków.....	57
	Spis tabel	58
	Bibliografia	59

Wykaz skrótów i akronimów

AC	antykoagulacja/leczenie przeciwzakrzepowe (ang. <i>anticoagulation</i>)
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
bd/BID	dwa razy dziennie (ang. <i>twice daily/bis in die</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CRB	klinicznie istotne krwawienie (ang. <i>clinically relevant bleeding</i>)
CRNM	klinicznie istotne krwawienie niemające charakteru dużego (ang. <i>clinically relevant non-major bleeding</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
CV	sercowo-naczyniowy/sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i>)
DOAC	bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (ang. <i>direct oral anticoagulant inhibitors</i>)
ECH	krwawienie pozaczaszkowe (ang. <i>extracranial hemorrhage</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D, opracowany przez grupę EuroQol
evLY	lata życia o równoważnej wartości (ang. <i>equal value life years</i>)
HYT	lata zdrowia łącznie (ang. <i>health years in total</i>)
ICER	przyrostowy współczynnik koszt-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICH	krwotok śródczaszkowy (ang. <i>intracranial hemorrhage</i>)
ICUR	przyrostowy współczynnik koszt-użyteczność (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
INR	międzynarodowy znormalizowany współczynnik krzepnięcia (ang. <i>international normalized ratio</i>)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
mg	miligram
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Health Service</i>)
NOAC	nowe doustne leki przeciwzakrzepowe/antykoagulanty (ang. <i>non-vitamin K oral anticoagulants/novel oral anticoagulants</i>)
NVAF	Niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. <i>non-valvular atrial fibrillation</i>)
od/OD	raz dziennie (ang. <i>once daily</i>)
OMB	inne duże krwawienie (ang. <i>other major bleeding</i>)
PLN	Polski Złoty
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)

RWD	dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world data</i>)
SE	zatorowość systemowa (ang. <i>systemic embolism</i>)
TIA	przemijający napad niedokrwieny (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
TTR	czas pozostawania w zakresie terapeutycznym INR (ang. <i>time in therapeutic range</i>)
UK	Zjednoczone Królestwo (ang. <i>United Kingdom</i>)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. <i>United States of America</i>)
VKA	antagoniści witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists</i>)
WTP	próg skłonności/gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness to pay</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Embavi® (apiksaban) w leczeniu dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zastoinowa niewydolność serca (wskazanie zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zlecniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Embavi®:

- Embavi®, 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201269;
- Embavi®, 5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201337.

Metodyka

W analizie założono finansowanie preparatu Embavi® (apiksaban) w katalogu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń) – refundacja w ramach grupy limitowej 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Embavi® może być stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zastoinowa niewydolność serca. Zgodnie z APD przyjęto, że komparatorami dla leku Embavi® będzie leczenie dabigatranem i riwaroksabanem. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię apiksabanem względem terapii dabigatranem i riwaroksabanem, przyjęto, że porównywane schematy leczenia charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej) oraz dodatkowo analizę kosztów konsekwencji. Analizę oparto na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia. W analizie osobno porównano dawki podstawowe ocenianych leków oraz dawki zredukowane. Dodatkowo, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono również oszacowanie ilorazu kosztu i efektu. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla populacji pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych DOAC. W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Ze względu na przyjęcie założenia porównywalnej skuteczności oraz porównywalnego profilu bezpieczeństwa, w analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. koszty monitorowania leczenia, kosztów leczenia działań niepożądanych, kosztów podania, etc.), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

Wyniki

[REDAKCE]

Analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku perspektywy NFZ koszty w scenariuszach B oraz D nie różnią się od kosztów w analizie podstawowej, w scenariuszu A, koszty terapii preparatem Embavi® dla prezentacji 2,5 mg pozostają [REDAKCE] od kosztów terapii dabigatranem 110 mg, a dla prezentacji 5 mg pozostają [REDAKCE] od kosztów terapii dabigatranem 150 mg, w scenariuszu C, koszty terapii preparatem Embavi® dla prezentacji 2,5 mg pozostają [REDAKCE] dabigatranem 110 mg, a dla prezentacji 5 mg [REDAKCE] w analizie podstawowej. Z kolei w przypadku perspektywy wspólnej, dla porównania z dabigatranem, warto podkreślić, że w scenariuszu zakładającym wyznaczanie ceny wnioskowanej terapii w oparciu o PDD a nie DDD, istotnie wzrosną koszty związane z terapią apiksabanem w dawce 2,5 mg, ale jednocześnie zmniejszają się również istotnie dodatkowe koszty związane z terapią apiksabanem 5 mg.

W kontekście porównania z riwaroksabanem, analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku perspektywy NFZ koszty w niemal wszystkich analizowanych scenariuszach koszty terapii apiksabanem pozostają [REDAKCE] od kosztów terapii riwaroksabanem. Wyjątkiem są: przyjęcie po stronie kosztów komparatora ceny najtańszego preparatu riwaroksabanu w dawce 20 mg oraz przyjęcie różnej CZN za DDD apiksabanu - w tych scenariuszach koszty terapii apiksabanem (5 mg w przypadku najtańszego riwaroksabanu 20 mg i 2,5 mg w przypadku różnej CZN za DDD) są [REDAKCE] od kosztów terapii riwaroksabanem. W przypadku perspektywy wspólnej, warto podkreślić, że w scenariuszu A, zakładającym wyznaczanie ceny wnioskowanej terapii w oparciu o PDD a nie DDD, wzrosną istotnie wydatki związane z terapią apiksabanem w dawce 2,5 mg, ale jednocześnie koszty związane z terapią apiksabanem w dawce 5 mg stają się niższe od kosztów terapii riwaroksabanem. Przyjęcie po stronie kosztów komparatora ceny najtańszych preparatów powoduje, że koszty terapii apiksabanem są [REDAKCE] od kosztów riwaroksabanu. W przypadku perspektywy NFZ tego scenariusza wzrosną istotnie wydatki związane z terapią apiksabanem w dawce 2,5 mg, a koszty związane z terapią apiksabanem w dawce 5 mg pozostaną bez zmian w stosunku do scenariusza podstawowego.

Podsumowanie

Podsumowując, z perspektywy płatnika publicznego wnioskowane prezentacje preparatu Embavi® są [REDAKCE] opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii preparatami riwaroksabanu. W porównaniu do dabigatranu, Embavi® 2,5 mg jest opcją [REDAKCE] z dabigatranem 110 mg a Embavi® 5 mg [REDAKCE] od dabigatranu 150 mg. Dla perspektywy wspólnej, Embavi® 2,5 mg jest [REDAKCE] opcją terapeutyczną niż dabigatran 110 mg i riwaroksaban 15 mg, a Embavi® 5 mg jest [REDAKCE] niż dabigatran 150 mg i riwaroksaban 20 mg.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Embavi® (apiksaban). Wnioskowana jest refundacja preparatu Embavi® (apiksaban) w leczeniu dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zastoinowa niewydolność serca (wskazanie zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zlecniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Embavi®:

- Embavi®, 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201269;
- Embavi®, 5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201337.

1.2 Komparatory

Wybór komparatorów dla preparatu Embavi® wraz z uzasadnieniem został opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Embavi]. Komparatorami dla leku Embavi® będzie leczenie dabigatranem i riwaroksabanem.

Wybór powyższego komparatora jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Populacja

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zastoinowa niewydolność serca.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Mimo braku badań bezpośrednio porównujących terapię apiksabanem względem terapii dabigatranem i riwaroksabanem, biorąc pod uwagę wyniki porównań pośrednich tych technologii, przyjęto, że porównywane schematy leczenia charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej).

1.5 Perspektywa

Zgodnie z obowiązującymi przepisami, [Rozporządzenie MZ 2023] analizę przeprowadzono dla perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz dla perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

W analizie przyjęto roczny horyzont analizy. Wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora. W niniejszej analizie zastosowano 365-dniowy horyzont, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, tj. 60-dniowy.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami [Rozporządzenie MZ 2023], jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W niniejszej analizie zastosowano horyzont nie dłuższy niż rok, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Embavi®:

- Embavi®, 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201269;
- Embavi®, 5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201337.

Jak wyjaśniono szczegółowo w APD, w ramach analizy podstawowej uwzględniono opcję refundacji wnioskowanych prezentacji preparatu Embavi® w katalogu A1 w ramach grupy limitowej 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa [APD Embavi] przy odpłatności 30%. Wnioskowane prezentacje mają równy koszt za DDD substancji czynnej.

Według Komunikatu Ministra Zdrowia z 13.12.2024 r. refundacja doustnych antykoagulantów nowej generacji u chorych z migotaniem przedsionków nie została uwzględniona na wykazie bezpłatnych leków dla pacjentów po ukończeniu 65. roku życia (tzw. lista 65+) [Komunikat MZ]. W związku z tym założono, że apiksaban we wnioskowanym wskazaniu również nie znajdzie się na ww. liście.



Tab. 1. Ceny preparatów Embavi® - analiza podstawowa.

Kategoria	Embavi®, 2,5 mg, 60 tabl.	Embavi®, 5 mg, 60 tabl.
Cena zbytu netto [PLN]		
Urzędowa cena zbytu [PLN]		
Cena hurtowa brutto [PLN]		
Cena detaliczna [PLN]		
Wysokość limitu finansowania [PLN]		
Odpłatność (%)		
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]		
Koszt NFZ [PLN]		

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN -Polski złoty

Tab. 2. Ceny preparatów Embavi® - analiza wrażliwości.

Kategoria	Embavi®, 2,5 mg, 60 tabl.	Embavi®, 5 mg, 60 tabl.
Cena zbytu netto [PLN]		
Urzędowa cena zbytu [PLN]		
Cena hurtowa brutto [PLN]		
Cena detaliczna [PLN]		
Wysokość limitu finansowania [PLN]		
Odpłatność (%)		
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]		
Koszt NFZ [PLN]		

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN -Polski złoty

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka



1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (apiksaban), przy której całkowity koszt terapii wnioskowaną interwencją zrówna się z kosztem terapii dabigatranem lub riwaroksabanem.

W celu oszacowania ceny progowej należy uruchomić makro, tj. aktywować przycisk „Obliczanie cen progowych” umieszczony w arkuszu „Analiza podstawowa”.

Wnioskowane są dwie prezentacje preparatu Embavi®. Należy zwrócić uwagę, że przy istniejących regulacjach prawnych nie ma możliwości obliczenia ceny progowej dla preparatu Embavi® w analizie wykonywanej dla perspektywy płatnika publicznego, w przypadku gdy koszt terapii powyższym preparatem jest niższy od kosztów terapii dabigatranem lub riwaroksabanem, gdyż limit finansowania w takiej sytuacji nie zależy od

ceny zbytu netto preparatu Embavi®, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Embavi® może być (teoretycznie) dowolnie wysoka dla perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny).

W oparciu o powyższe informacje, w przypadku perspektywy wspólnej ceny progowe wyznaczono w przypadku wszystkich wariantów analizy, dla wszystkich wnioskowanych prezentacji leku Embavi®. Natomiast dla perspektywy płatnika publicznego wyznaczenie cen progowych nie jest możliwe jedynie w sytuacji, gdy koszt terapii preparatem wnioskowanym jest niższy niż koszt terapii z zastosowaniem technologii opcjonalnej.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę ilorazu kosztu i efektu (CUR). Ceny progowe wyznaczono jedynie w przypadku CMA. W przypadku CUR, ze względu na założenie porównywalnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii (co wpływa na uzyskanie jednakowej wartości QALY w przypadku obu porównywanych schematów leczenia), ceny progowe są tożsame jak w przypadku CMA.

2 Metodyka analizy

2.1 Opis modelu

Mimo braku badań bezpośrednio porównujących terapię apiksabanem względem terapii dabigatranem i riwaroksabanem, w oparciu o analizę kliniczną, przyjęto, że porównywane schematy leczenia charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). Dodatkowo przeprowadzono również analizę ilorazu kosztu i efektu, w której przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów. Szacunki ilorazu kosztu i efektu oparto na wartościach użyteczności specyficznych dla populacji pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych DOAC. W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. W analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. kosztów monitorowania leczenia, leczenia działań niepożądanych etc.), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

2.2 Założenia modelu analizy ilorazu kosztu i efektu

W niniejszej analizie wykorzystano wartości użyteczności dla pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych bezpośrednimi doustnymi inhibitorami krzepnięcia (DOAC) [REGUEIFA Registry]. Nie zastosowano podziału na poszczególne substancje czynne. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym wykorzystano alternatywną wartość użyteczności [Tsounis 2014].

W Tab. 3 podsumowano wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Tab. 3. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.

Wariant analizy	Wartość użyteczności	Źródło
Analiza podstawowa	0,85	REGUEIFA Registry
Analiza wrażliwości	0,586	Tsounis 2014

2.3 Struktura zużycia zasobów i koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Embavi®;
- koszt technologii opcjonalnych (refundowane preparaty dabigatranu i riwaroksabanu).

W niniejszej analizie uwzględniono koszt refundowanych preparatów dabigatranu i riwaroksabanu. Podsumowując, analizę oparto na oszacowanym koszcie za tabletkę preparatów dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg, riwaroksaban 15 mg, riwaroksaban 20 mg oraz koszcie za tabletkę wnioskowanych prezentacji preparatów Embavi®.

W modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Ze względu na przyjęcie założenia porównywalnej skuteczności oraz porównywalnego profilu bezpieczeństwa, w analizie nie uwzględniono innych kategorii kosztów (m.in. koszty monitorowania leczenia,

kosztów leczenia działań niepożądanych, kosztów podania, etc.), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

2.3.1 Embavi®

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Embavi®:

- Embavi®, 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201269;
- Embavi®, 5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201337.

Ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji preparatu Embavi® przyjęto zgodnie z założeniami wnioskodawcy. Jak przedstawiono w rozdziale 1.7. w ramach niniejszej analizy uwzględniono refundację preparatu Embavi® w ramach grupy limitowej 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa. Wnioskowane prezentacje mają równy koszt za DDD substancji czynnej.

Według Komunikatu Ministra Zdrowia z 13.12.2024 r. refundacja doustnych antykoagulantów nowej generacji u chorych z migotaniem przedsionków nie została uwzględniona na wykazie bezpłatnych leków dla pacjentów po ukończeniu 65. roku życia (tzw. lista 65+) [Komunikat MZ]. W związku z tym apiksaban we wnioskowanym wskazaniu nie znajdzie się na ww. liście.

Oszacowanie cen i odpłatności produktu Embavi®, w przypadku uwzględnienia refundacji w ramach grupy limitowej 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Embavi® - wariant podstawowy.

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za tabletkę, NFZ [PLN]	Koszt za tabletkę, wspólna [PLN]
Embavi®, 2,5 mg, 60 tabl.							
Embavi®, 5 mg, 60 tabl.							

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN - Polski Złoty

Tab. 5. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Embavi® - wariant testowany w analizie wrażliwości.

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za tabletkę, NFZ [PLN]	Koszt za tabletkę, wspólna [PLN]
Embavi®, 2,5 mg, 60 tabl.							

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty pacjenta [PLN]	Koszt za tabletkę, NFZ [PLN]	Koszt za tabletkę, wspólna [PLN]
Embavi®, 5 mg, 60 tabl.							

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN - Polski Złoty

2.3.2 Koszt technologii opcjonalnych

W analizie podstawowej ceny preparatów uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnych oszacowano na podstawie danych raportowanych w aktualnym obwieszczeniu MZ.

Według Komunikatu Ministra Zdrowia z 13.12.2024 r. refundacja doustnych antykoagulantów nowej generacji u chorych z migotaniem przedsionków nie została uwzględniona na wykazie bezpłatnych leków dla pacjentów po ukończeniu 65. roku życia (tzw. lista 65+) [Komunikat MZ]. W związku z tym udział dabigatranu i riwaroksabanu na liście 65+ nie został uwzględniony w niniejszej analizie.

W przypadku technologii opcjonalnych, w analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono minimalny koszt za tabletkę analizowanych substancji, zgodnie z danymi zawartymi w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

Podsumowując, w zakresie kosztu technologii opcjonalnych, w analizie podstawowej uwzględniono:

- średni ważony koszt za tabletkę analizowanych substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ i sprawozdaniu NFZ za listopad 2025 r.

W ramach analizy wrażliwości testowano następujący scenariusz:

- minimalny koszt za tabletkę analizowanych substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ.

2.3.2.1 Dabigatran

Koszt dabigatranu oszacowano oddzielnie dla dawki 110 mg oraz dawki 150 mg. Jak wspomniano w rozdziale 0, w analizie podstawowej koszt oszacowano na podstawie danych raportowanych w obwieszczeniu MZ i sprawozdaniu NFZ za listopad 2025 r.

W ramach analizy wrażliwości testowano następującą opcję:

- minimalny koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ.

W Tab. 6 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu dabigatranu (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

Tab. 6 Koszt dabigatranu (koszt za 1 tabletkę).

Perspektywa analizy	Dawka dabigatranu	
	110 mg	150 mg
Perspektywa NFZ		
Analiza podstawowa [PLN]	0,4263	0,5815
Minimalny koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,4263	0,5814
Perspektywa wspólna		
Analiza podstawowa [PLN]	0,9373	1,1625
Minimalny koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	0,8150	1,0888

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; MZ - Minister Zdrowia; PLN - Polski Złoty

2.3.2.2 Riwaroksaban

Koszt riwaroksabanu oszacowano oddzielnie dla dawki 15 mg oraz dawki 20 mg. W analizie podstawowej koszt oszacowano na podstawie danych raportowanych w obwieszczeniu MZ i sprawozdaniu NFZ za listopad 2025 r..

W ramach analizy wrażliwości testowano następującą opcję:

- minimalny koszt za tabletkę analizowanej substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w aktualnym obwieszczeniu MZ.

W Tab. 7 zestawiono wykorzystane w analizie szacunki kosztu riwaroksabanu (koszty wyrażono jako koszt 1 tabletki).

Tab. 7 Koszt riwaroksabanu (koszt za 1 tabletkę).

Perspektywa analizy	Dawka riwaroksabanu	
	15 mg	20 mg
Perspektywa NFZ		
Analiza podstawowa [PLN]	1,3046	1,7299
Minimalny koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	1,0907	1,4696
Perspektywa wspólna		
Analiza podstawowa [PLN]	1,8858	2,4528
Minimalny koszt za tabletkę w obwieszczeniu MZ [PLN]	1,5583	2,0996

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; MZ - Minister Zdrowia; PLN - Polski Złoty

2.4 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.5 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano, aby zbadać stabilność uzyskiwanych wyników w zależności od przyjętych założeń i wartości parametrów.

2.5.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały

krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obarczone największą niepewnością:

- parametry wpływające na koszt wnioskowanych prezentacji preparatu Embavi®, tj. testowano wariant cen na podstawie różnych cen zbytu netto za DDD apiksabanu;
- dane kosztowe dla uwzględnionych technologii opcjonalnych, tj. koszt za tabletkę dabigatranu oraz koszt za tabletkę riwaroksabanu;
- horyzont czasowy;
- wartości użyteczności – dane testowane w analizie ilorazu kosztu i efektu, tj. testowano alternatywną wartość użyteczności.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego. W Tab. 8 zestawiono parametry testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.

Tab. 8. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Cena zbytu netto za DDD apiksabanu	Równa cena zbytu netto za DDD apiksabanu dla obu prezentacji leku	Różna cena zbytu netto za DDD apiksabanu dla obu prezentacji leku	Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Wnioskodawcę, ceny przedstawiono w rozdziale 1.7
B	Parametry wpływające na koszt technologii opcjonalnej, tj. na koszt dabigatranu oraz riwaroksabanu	Średni ważony koszt za tabletkę analizowanych substancji wyznaczony w oparciu o dane raportowane w obwieszczeniu MZ i sprawozdaniu NFZ za sierpień 2025 r.	Minimalny koszt za tabletkę analizowanych substancji wyznaczony w oparciu o dane w aktualnym obwieszczeniu MZ	W analizie podstawowej ceny preparatów uwzględnionych w ramach technologii opcjonalnych oszacowano na podstawie danych raportowanych w obwieszczeniu MZ i sprawozdaniu NFZ za listopad 2025 r. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne źródło, tj. minimalny koszt za tabletkę wyznaczony w oparciu o dane z obwieszczenia MZ. Patrz rozdział 2.3.2.
C	Skrócenie horyzontu analizy do 60 dni	Horyzont 365-dniowy	Horyzont 60-dniowy	W analizie podstawowej przyjęto 365-dniowy horyzont analizy. W celu przetestowania krótszego horyzontu, w ramach analizy wrażliwości przedstawiono horyzont 60-dniowy.
D	Alternatywna wartość użyteczności	Wartość użyteczności równa 0,85 z REGUEIFA Registry.	Wartość użyteczności równa 0,586 z publikacji Tsounis 2014.	W analizie podstawowej przyjęto wartość użyteczności z REGUEIFA Registry. W celu przetestowania alternatywnej wartości, w ramach analizy wrażliwości zastosowano wartość z publikacji Tsounis 2014.

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; MZ – Ministerstwo Zdrowia; DDD - definiowana dawka dobową (ang. *Daily Defined Dose*)

2.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Ze względu na wybrany typ analizy ekonomicznej, tj. minimalizację kosztów, odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

2.6 Walidacja modelu

2.6.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

2.6.2 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na uwzględnienie w modelu jedynie danych kosztowych, odstąpiono od przeprowadzania walidacji zewnętrznej. Niniejsza analiza stanowi analizę minimalizacji kosztów, w której przyjęto, że porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa. W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dotyczących skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa terapii apiksabanem oraz terapii za pomocą dabigatranu lub riwaroksabanu, a analizę oparto jedynie na danych kosztowych, tj. porównano koszty ponoszone na analizowane schematy leczenia.

2.6.3 Walidacja konwergencji

Ze względu na specyfikę niniejszej analizy (analiza minimalizacji kosztów) oraz specyfikę systemu wyznaczania cen i odpłatności dla leków aptecznych, nie zidentyfikowano analizy, która pozwala na walidację konwergencji. W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych zidentyfikowano 10 publikacji, w ramach których oceniano wnioskowaną interwencję i które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Populację analizowaną we wszystkich analizach stanowili pacjenci z migotaniem przedsionków, a stosowanymi terapiami były leki przeciwzakrzepowe - w analizie skupiono się na apiksabanie, dabigatranie i riwaroksabanie. W niemal wszystkich publikacjach wykazano, że leczenie apiksabanem jest opcją dominującą lub kosztowo-efektywną w porównaniu do komparatorów (szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 26 i Tab. 27).

Tab. 9. Wyniki analizy podstawowej, apiksaban vs dabigatran – perspektywa NFZ.

	Dawki	
	2,5 mg vs 110 mg	5 mg vs 150 mg
Analiza minimalizacji kosztów		
Koszt apiksabanu [PLN]	████	████
Koszt dabigatranu [PLN]	████	████
Różnica kosztów (apiksaban vs dabigatran) [PLN]	████	████
Analiza ilorazu kosztu i efektu		
QALY	████	████
CUR apiksabanu [PLN]	████	████
CUR dabigatranu [PLN]	████	████
Różnica CUR (apiksaban vs dabigatran) [PLN]	████	████
Cena progowa (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CUR)		
Cena progowa [PLN]	Nie dotyczy	33,44

CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*); PLN - Polski Złoty

Tab. 10. Wyniki analizy podstawowej, apiksaban vs dabigatran – perspektywa wspólna.

	Dawki	
	2,5 mg vs 110 mg	5 mg vs 150 mg
Analiza minimalizacji kosztów		
Koszt apiksabanu [PLN]	████	████
Koszt dabigatranu [PLN]	████	████
Różnica kosztów (apiksaban vs dabigatran) [PLN]	████	████
Analiza ilorazu kosztu i efektu		
QALY	████	████
CUR apiksabanu [PLN]	████	████
CUR dabigatranu [PLN]	████	████
Różnica CUR (apiksaban vs dabigatran) [PLN]	████	████
Cena progowa (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CUR)		
Cena progowa [PLN]	42,11	50,83

CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*).

3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że dla perspektywy NFZ, koszty terapii preparatem Embavi® dla prezentacji 2,5 mg pozostają [REDACTED] kosztów terapii dabigatranem 110 mg w niemal wszystkich scenariuszach analizy, a dla koszty prezentacji 5 mg [REDACTED] kosztów terapii dabigatranem 150 mg. W scenariuszu A, zakładającym wyznaczanie ceny wnioskowanej terapii w oparciu o PDD a nie DDD, w przypadku perspektywy NFZ istotnie [REDACTED] koszty związane z terapią apiksabanem w dawce 2,5 mg.

W przypadku perspektywy wspólnej, w niemal wszystkich scenariuszach koszty terapii preparatem Embavi® dla prezentacji 2,5 mg pozostają [REDACTED] od kosztów terapii dabigatranem 110 mg, wyjątkiem jest scenariusz A, w którym koszty apiksabanu są [REDACTED]. W przypadku prezentacji 5 mg koszty terapii preparatem Embavi® pozostają [REDACTED] od kosztów terapii dabigatranem 150 mg we wszystkich scenariuszach.

Warto podkreślić, że w scenariuszu A, zakładającym wyznaczanie ceny wnioskowanej terapii w oparciu o PDD a nie DDD, w przypadku perspektywy NFZ istotnie [REDACTED] koszty związane z terapią apiksabanem w dawce 2,5 mg, ale koszty związane z terapią apiksabanem 5 mg [REDACTED] w stosunku do scenariusza podstawowego. W przypadku perspektywy wspólnej istotnie [REDACTED] koszty związane z terapią apiksabanem w dawce 2,5 mg, ale jednocześnie [REDACTED] równie istotnie dodatkowe koszty związane z terapią apiksabanem 5 mg.

W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu, uzyskano adekwatne wyniki, jak w przypadku analizy minimalizacji kosztów. Szczegółowe dane z przeprowadzonych analiz wrażliwości podsumowano w Tab. 11 i Tab. 12.

Tab. 11. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA; apiksaban vs dabigatran.

Scenariusz	Preparaty	Koszt apiksabanu [PLN]	Koszt dabigatranu [PLN]	Różnica kosztów (apiksaban vs dabigatran) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Perspektywa NFZ						
Podstawowy	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	33,44	■
Scenariusz A (różna CZN za DDD apiksabanu)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	21,82	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	33,44	■
Scenariusz B (wartości minimalne kosztu komparatorów)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	33,43	■
Scenariusz C (horyzont czasowy 60 dni)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	33,44	■
Scenariusz D (alternatywna wartość użyteczności)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	33,44	■
Perspektywa wspólna						
Podstawowy	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	42,11	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	50,83	■
Scenariusz A (różna CZN za DDD apiksabanu)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	39,02	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	50,83	■
Scenariusz B (wartości minimalne kosztu komparatorów)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	35,70	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	46,97	■
Scenariusz C (horyzont czasowy 60 dni)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	42,11	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	50,83	■

Scenariusz	Preparaty	Koszt apiksabanu [PLN]	Koszt dabigatranu [PLN]	Różnica kosztów (apiksaban vs dabigatran) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Scenariusz D (alternatywna wartość użyteczności)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	42,11	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	50,83	■

CMA - analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); MZ – Ministerstwo Zdrowia; DDD- definiowana dawka dobową (ang. *Daily Defined Dose*)

Tab. 12. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR; apiksaban vs dabigatran.

Scenariusz	Preparaty	Różnica QALY	CUR apiksabanu [PLN]	CUR dabigatranu [PLN]	Różnica CUR (apiksaban vs dabigatran) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Perspektywa NFZ						
Podstawowy	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz A (różna CZN za DDD apiksabanu)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz B (wartości minimalne kosztu komparatorów)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C (horyzont czasowy 60 dni)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz D (alternatywna wartość użyteczności)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	■	■
Perspektywa wspólna						
Podstawowy	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	■	■

Scenariusz	Preparaty	Różnica QALY	CUR apiksabanu [PLN]	CUR dabigatranu [PLN]	Różnica CUR (apiksaban vs dabigatran) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Scenariusz A (różna CZN za DDD apiksabanu)	2,5 mg vs 110 mg					
	5 mg vs 150 mg					
Scenariusz B (wartości minimalne kosztu komparatorów)	2,5 mg vs 110 mg					
	5 mg vs 150 mg					
Scenariusz C (horyzont czasowy 60 dni)	2,5 mg vs 110 mg					
	5 mg vs 150 mg					
Scenariusz D (alternatywna wartość użyteczności)	2,5 mg vs 110 mg					
	5 mg vs 150 mg					

CUR - współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); MZ – Ministerstwo Zdrowia; PLN - Polski Złoty; CZN - cena zbytu netto; DDD - definiowana dawka dobową (ang. *Daily Defined Dose*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*); n.d. - nie dotyczy

3.2 Apiksaban vs riwaroksaban

3.2.1 Wyniki analizy podstawowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Cena zbytu netto, przy której koszty terapii preparatem Embavi® zrównują się z kosztami leczenia riwaroksabanem w przypadku perspektywy wspólnej dla prezentacji 2,5 mg jest [REDACTED] a w dla prezentacji 5 mg [REDACTED] od ceny wnioskowanej i wynoszą odpowiednio 42,40 PLN i 54,17 PLN.

Tab. 13. Wyniki analizy podstawowej, apiksaban vs riwaroksaban – perspektywa NFZ.

	Dawki	
	2,5 mg vs 15 mg	5 mg vs 20 mg
Analiza minimalizacji kosztów		
Koszt apiksabanu [PLN]	████	████
Koszt riwaroksabanu [PLN]	████	████
Różnica kosztów (apiksaban vs riwaroksaban) [PLN]	████	████
Analiza ilorazu kosztu i efektu		
QALY	████	████
CUR apiksabanu [PLN]	████	████
CUR riwaroksabanu [PLN]	████	████
Różnica CUR (apiksaban vs riwaroksaban) [PLN]	████	████
Cena progowa (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CUR)		
Cena progowa [PLN]	Nie dotyczy	Nie dotyczy

CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*); PLN - Polski Złoty

Tab. 14. Wyniki analizy podstawowej, apiksaban vs riwaroksaban – perspektywa wspólna.

	Dawki	
	2,5 mg vs 15 mg	5 mg vs 20 mg
Analiza minimalizacji kosztów		
Koszt apiksabanu [PLN]	████	████
Koszt riwaroksabanu [PLN]	████	████

	Dawki	
	2,5 mg vs 15 mg	5 mg vs 20 mg
Analiza minimalizacji kosztów		
Różnica kosztów (apiksaban vs riwaroksaban) [PLN]	■	■
Analiza ilorazu kosztu i efektu		
QALY	■	■
CUR apiksabanu [PLN]	■	■
CUR riwaroksabanu [PLN]	■	■
Różnica CUR (apiksaban vs riwaroksaban) [PLN]	■	■
Cena progowa (ze względu na brak różnic w QALY pomiędzy ocenianymi interwencjami, taka sama dla CMA i CUR)		
Cena progowa [PLN]	42,40	54,17

CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*).

3.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku perspektywy NFZ w niemal wszystkich analizowanych scenariuszach koszty terapii apiksabanem pozostają [REDACTED] od kosztów terapii riwaroksabanem. Wyjątkiem są: przyjęcie po stronie kosztów komparatora ceny najtańszego preparatu riwaroksabanu w dawce 20 mg oraz przyjęcie różnej CZN za DDD apiksabanu - w tych scenariuszach koszty terapii apiksabanem (5 mg w przypadku najtańszego riwaroksabanu 20 mg i 2,5 mg w przypadku różnej CZN za DDD) są [REDACTED] od kosztów terapii riwaroksabanem.

W przypadku perspektywy wspólnej, warto podkreślić, że w scenariuszu A, zakładającym wyznaczanie ceny wnioskowanej terapii w oparciu o PDD a nie DDD, wzrosną istotnie wydatki związane z terapią apiksabanem w dawce 2,5 mg, ale jednocześnie koszty związane z terapią apiksabanem w dawce 5 mg stają się [REDACTED] od kosztów terapii riwaroksabanem. Przyjęcie po stronie kosztów komparatora ceny najtańszych preparatów powoduje, że koszty terapii apiksabanem są [REDACTED] od kosztów riwaroksabanu. W przypadku perspektywy NFZ tego scenariusza wzrosną istotnie wydatki związane z terapią apiksabanem w dawce 2,5 mg, a koszty związane z terapią apiksabanem w dawce 5 mg pozostaną bez zmian w stosunku do scenariusza podstawowego.

W przypadku analizy ilorazu kosztu i efektu, uzyskano adekwatne wyniki, jak w przypadku analizy minimalizacji kosztów. Szczegółowe dane z przeprowadzonych analiz wrażliwości podsumowano w Tab. 15 i Tab. 16.

Tab. 15. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA; apiksaban vs riwaroksaban.

Scenariusz	Preparaty	Koszt apiksabanu [PLN]	Koszt riwaroksabanu [PLN]	Różnica kosztów (apiksaban vs riwaroksaban) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Perspektywa NFZ						
Podstawowy	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
Scenariusz A (różna CZN za DDD apiksabanu)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	38,74	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
Scenariusz B (wartości minimalne kosztu komparatorów)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	44,92	■
Scenariusz C (horyzont czasowy 60 dni)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
Scenariusz D (alternatywna wartość użyteczności)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	Nie dotyczy	■
Perspektywa wspólna						
Podstawowy	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	42,40	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	54,17	■
Scenariusz A (różna CZN za DDD apiksabanu)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	39,32	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	54,17	■
Scenariusz B (wartości minimalne kosztu komparatorów)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	33,82	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	44,92	■
Scenariusz C (horyzont czasowy 60 dni)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	42,40	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	54,17	■

Scenariusz	Preparaty	Koszt apiksabanu [PLN]	Koszt riwaroksabanu [PLN]	Różnica kosztów (apiksaban vs riwaroksaban) [PLN]	Cena progowa (zbytu netto) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Scenariusz D (alternatywna wartość użyteczności)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	42,40	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	54,17	■

CMA - analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*); MZ – Ministerstwo Zdrowia; DDD- definiowana dawka dobową (ang. *Daily Defined Dose*)

Tab. 16. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR; apiksaban vs riwaroksaban.

Scenariusz	Preparaty	Różnica QALY	CUR apiksabanu [PLN]	CUR riwaroksabanu [PLN]	Różnica CUR (apiksaban vs riwaroksaban) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Perspektywa NFZ						
Podstawowy	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz A (różna CZN za DDD apiksabanu)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz B (wartości minimalne kosztu komparatorów)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C (horyzont czasowy 60 dni)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz D (alternatywna wartość użyteczności)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	■	■
Perspektywa wspólna						
Podstawowy	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	■	■

Scenariusz	Preparaty	Różnica QALY	CUR apiksabanu [PLN]	CUR riwaroksabanu [PLN]	Różnica CUR (apiksaban vs riwaroksaban) [PLN]	Różnica względna vs scenariusz podstawowy
Scenariusz A (różna CZN za DDD apiksabanu)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz B (wartości minimalne kosztu komparatorów)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz C (horyzont czasowy 60 dni)	2,5 mg vs 15 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 20 mg	■	■	■	■	■
Scenariusz D (alternatywna wartość użyteczności)	2,5 mg vs 110 mg	■	■	■	■	■
	5 mg vs 150 mg	■	■	■	■	■

CUR - współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); MZ – Ministerstwo Zdrowia; PLN - Polski Złoty; CZN - cena zbytu netto; DDD - definiowana dawka dobową (ang. *Daily Defined Dose*); QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year*).

3.3 Cena wynikająca art. 13.3 ustawy o refundacji

Wyniki przedstawiono jedynie dla perspektywy wspólnej, co wynika z faktu, że biorąc pod uwagę wspólny limit finansowania w grupie 22.1, każda cena apiksabanu będzie spełniała wymogi art. 13.3 ustawy o refundacji. W analizowanych mniejszych oraz większych dawkach preparatów, w obu przypadkach dabigatran jest technologią opcjonalną o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów (patrz rozdział 3.1.1 i 3.2.1). Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii przy których zrównują się z kosztami leczenia dabigatranem wynoszą 42,11 PLN oraz 50,83 PLN, odpowiednio dla dawki 2,5 mg oraz 5 mg.

Tab. 17. Wyniki współczynników efektów zdrowotnych do kosztów.

	Dawki	
	Mniejsze	Większe
Perspektywa wspólna		
CUR dabigatranu [PLN]	804,97	998,41
CUR riwaroksabanu [PLN]	809,79	1 053,24
CZN apiksabanu wynikająca z art. 13.3 ustawy [PLN]	42,11	50,83

CUR – współczynnik kosztów użyteczności (ang. *cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; PLN - Polski Złoty

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących terapię apiksabanem względem terapii dabigatranem i riwaroksabanem, przyjęto, że porównywane schematy charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa i w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej). Przyjęte założenie ma odzwierciedlenie w wynikach porównania pośredniego oraz pozycjonowania DOAC w wytycznych klinicznych (wytyczne nie różnicują DOAC w zakresie skuteczności i nie wskazują na preferowany wybór którejkolwiek z interwencji). Warto również podkreślić, że w Polsce, wszystkie DOAC refundowane są w ramach wspólnej grupy limitowej 22.1, a zgodnie z ustawą refundacyjną „Do grupy limitowej kwalifikuje się: 1) lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;”.
- Roczny horyzont czasowy. NVAf jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 1 rok. Przy czym należy podkreślić, że wybór horyzontu obserwacji choć arbitralny, nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na nieróżnicowanie efektów zdrowotnych dla interwencji i komparatorów. W analizie wrażliwości przetestowano również 60-dniowy horyzont analizy.
- W ramach analizy ilorazu kosztu i efektu użyto wartości użyteczności dla pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych DOAC (wartość ogólna dla wszystkich DOAC). W ramach analizy scenariuszowej przetestowano alternatywną wartość użyteczności. Niniejsze ograniczenie nie ma praktycznego znaczenia, ponieważ analiza nie różnicuje efektów zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej (katalog A1) preparatu Embavi® (apiksaban) w leczeniu dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwieny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zastoinowa niewydolność serca.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Embavi®:

- Embavi®, 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201269;
- Embavi®, 5 mg, 60 tabletek powlekanych, EAN: 5995327201337..

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że dla perspektywy płatnika publicznego wnioskowane prezentacje preparatu Embavi® są [REDACTED] opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii preparatami riwaroksabanu. W porównaniu do dabigatranu, Embavi® 2,5 mg jest opcją porównywalną cenowo z dabigatranem 110 mg a Embavi® 5 mg [REDACTED] od dabigatranu 150 mg. Istotnym elementem wykazany w analizie jest fakt, że przyjęcie odmiennego od zwykle przyjmowanego przez MZ podejścia do wyznaczania ceny preparatów w grupie limitowej 22.1, opartego o DDD, tj. przyjęcie podejścia opartego o PDD, powoduje istotny wzrost kosztów apiksabanu w dawce 2,5 mg w porównaniu do obydwu komparatorów w wariancie perspektywy NFZ. Dodatkowo, powoduje to istotne zwiększenie wydatków w przypadku porównania z dabigatranem w dawce 110 mg oraz riwaroksabanem w dawce 15 mg, spadek wydatków w przypadku porównania z dabigatranem 150 mg, a także powstawanie oszczędności dla porównania z riwaroksabanem w dawce 20 mg w wariancie perspektywy wspólnej.

6 Wnioski końcowe

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że z perspektywy płatnika publicznego wnioskowane prezentacje preparatu Embavi® są [REDACTED] opcją terapeutyczną w porównaniu do terapii preparatami riwaroksabanu. W porównaniu do dabigatranu, Embavi® 2,5 mg jest opcją [REDACTED] z dabigatranem 110 mg a Embavi® 5 mg [REDACTED] od dabigatranu 150 mg. Dla perspektywy wspólnej, Embavi® 2,5 mg jest [REDACTED] opcją terapeutyczną niż dabigatran 110 mg i riwaroksaban 15 mg, a Embavi® 5 mg jest [REDACTED] niż dabigatran 150 mg i riwaroksaban 20 mg.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) i poszukiwano w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla migotania przedsionków;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełno tekstowe.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 26.11.2025.

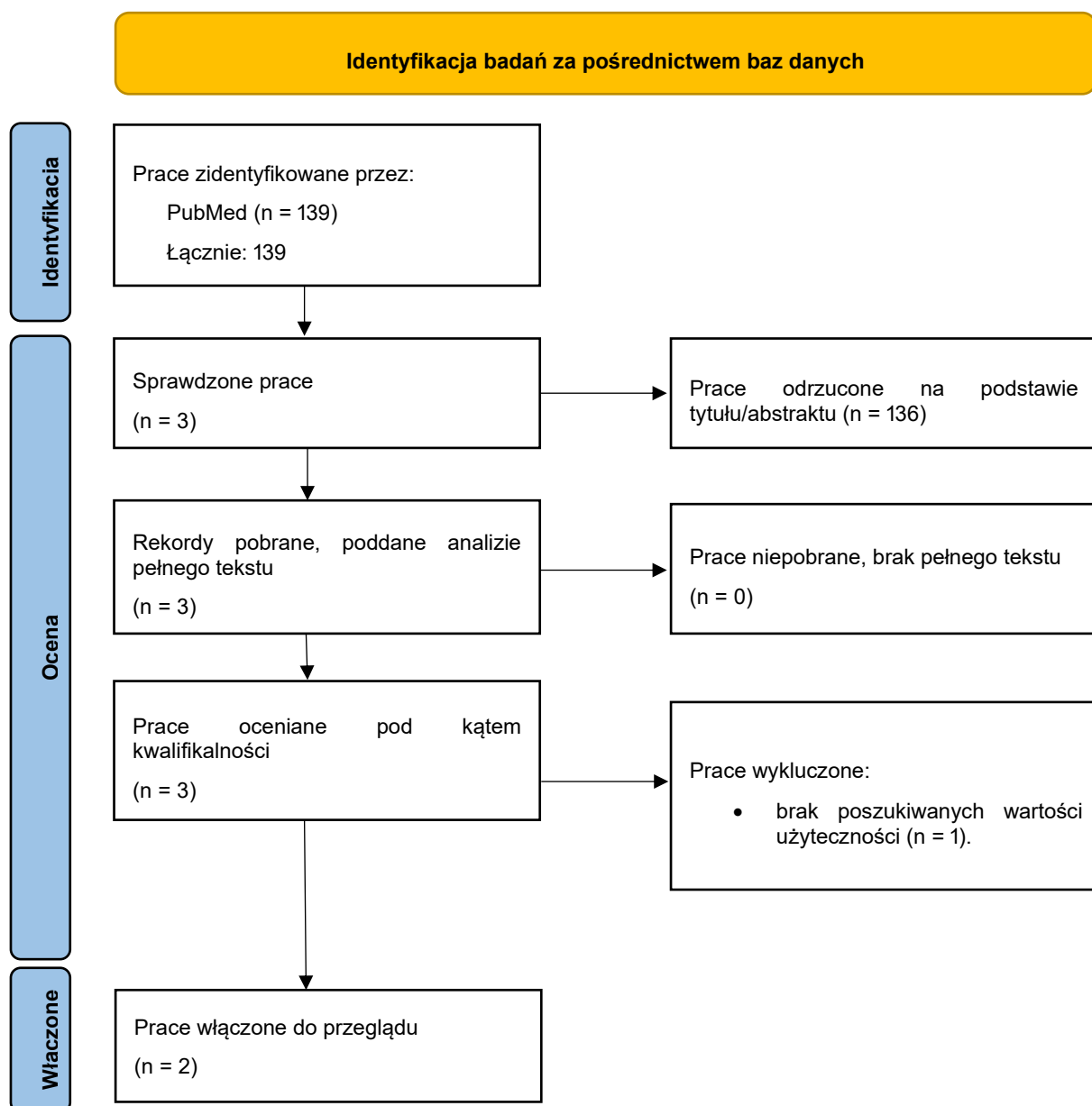
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Atrial Fibrillation [Mesh]	79 574
#2	atrial fibrillation* [text word]	12 449
#3	non-valvular atrial fibrillation [text word]	2 817
#4	NVAF [text word]	1 897
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	124 501
#6	Euroqol [Text Word]	10 281
#7	EQ-5D [Text Word]	16 221
#8	#6 OR #7	20 727
#9	#5 AND #8	139

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 139 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono 2 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W Tab. 19 oraz Tab. 20 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Tab. 19. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja
REGUEIFA Registry	Cabanas-Grandío P, González-Melchor L, Caamaño MV, Windcheid EF, Babarro EG, Bobín OD, Portela MP, Delgado OP, Teja JE, Feijoo MG, Freire E, Castro OD, García JM, García-Seara J, González-Juanatey C. Health-Related Quality of Life and Satisfaction in Atrial Fibrillation Patients on Anticoagulant Therapy: Differences between Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants; Results from the Multicentre REGUEIFA Registry. J Clin Med. 2024 Sep 6;13(17):5283.
Tsounis 2014	Tsounis D, Ioannidis A, Bouras G, Raikou M, Giannopoulos G, Deftereos S, Kossyvakis C, Toutouzas K, Tousoulis D, Synetos A, Pyrgakis V, Niakas D, Stefanadis C. Assessment of health-related quality of life in a greek symptomatic population with atrial fibrillation: correlation with functional status and echocardiographic indices. Hellenic J Cardiol. 2014 Nov-Dec;55(6):475-85.

Tab. 20. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Benzimra 2018	Benzimra M, Bonnamour B, Duracinsky M, Lalanne C, Aubert JP, Chassany O, Aubin-Auger I, Mahé I. Real-life experience of quality of life, treatment satisfaction, and adherence in patients receiving oral anticoagulants for atrial fibrillation. Patient Prefer Adherence. 2018 Jan 4;12:79-87.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 2 badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych wartości użyteczności. W jednym badaniu raportowano wartość użyteczności dla pacjentów z migotaniem przedsionków po terapii DOAC. W drugim badaniu raportowano wartość użyteczności dla pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy zgłosili się na oddział ratunkowy lub zostali przyjęci na oddział kardiologiczny.

W Tab. 21 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Tab. 21. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności $\pm$ SD
REGUEIFA Registry	W badaniu dokonano pomiarów jakości życia w zależności od zastosowanego leczenia, VKA lub DOAC. Niniejsze badanie przeprowadzono w hiszpańskiej populacji. Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W badaniu uwzględniono 904 pacjentów z migotaniem przedsionków.	Wartość użyteczności dla pacjentów z migotaniem przedsionków po terapii DOAC: $0,85 \pm 0,2$

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności $\pm$ SD
Tsounis 2014	W badaniu dokonano pomiarów jakości życia w zależności od stanu funkcjonalnego i wskaźnika echokardiograficznego. Niniejsze badanie przeprowadzono w greckiej populacji. Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. W badaniu uwzględniono 108 pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy zgłosili się na oddział ratunkowy lub zostali przyjęci na oddział kardiologiczny.	Wartość użyteczności dla pacjentów z migotaniem przedsionków: $0,586 \pm 0,231$

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); VKA - antagoniści witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*); DOAC - doustne antykoagulanty o bezpośrednim działaniu (ang. *direct oral anticoagulants*).

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania apiksabanu w populacji dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zastoinowa niewydolność serca. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania apiksabanu z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. terapii dabigatranem i riwaroksabanem;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 22 i Tab. 23.

Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 01.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	apixaban [Supplementary Concept]	2 821
#2	Apixaban [text word]	6 696
#3	Eliquis [text word]	111
#4	#1 OR #2 OR #3	6 715

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#5	Economics[MeSH Terms]	763 889
#6	Economic*[Text Word]	892 171
#7	cost*[Text Word]	1 056 915
#8	#5 OR #6 OR #7	1 924 921
#9	#4 AND #8	569

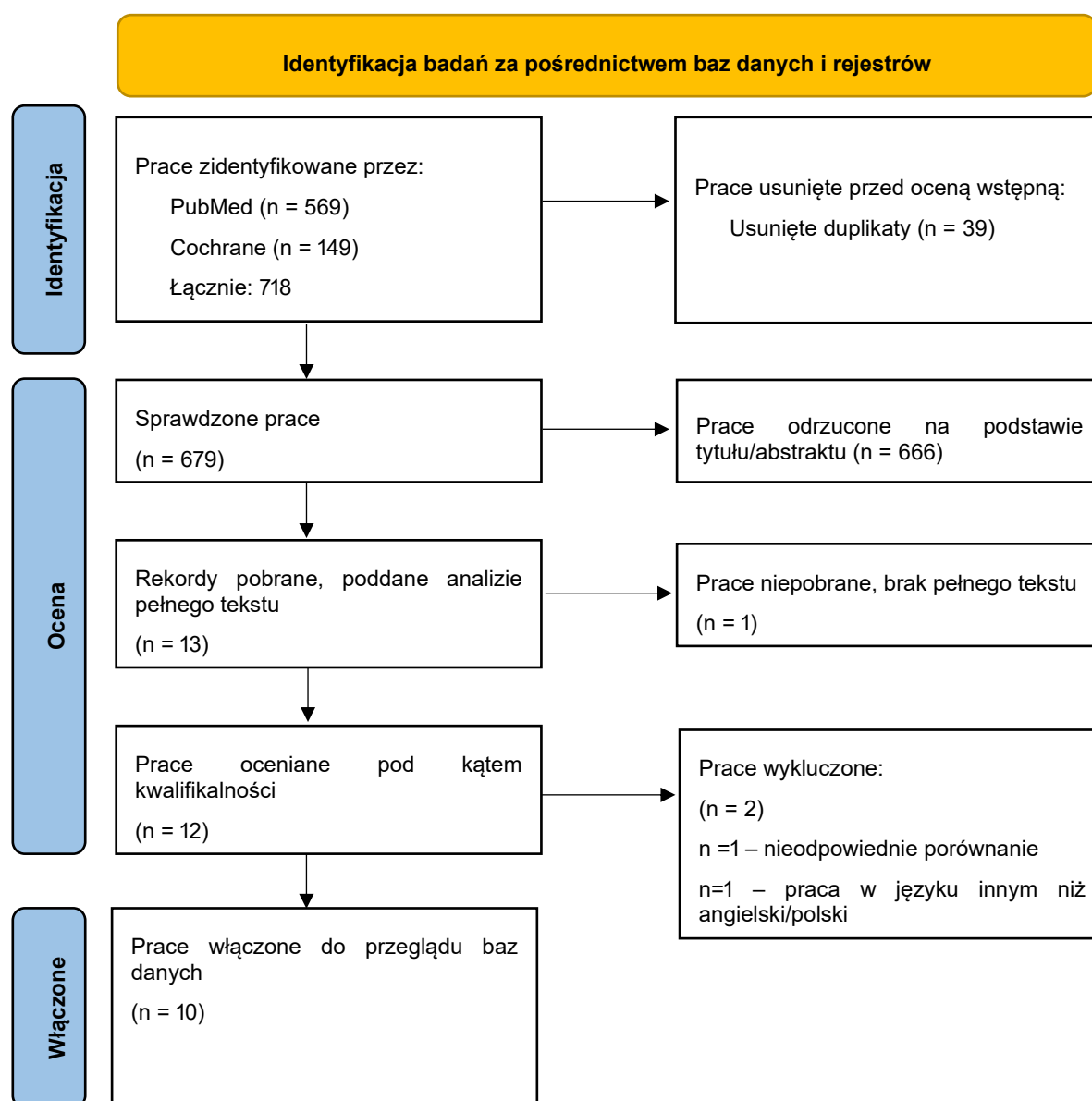
Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 01.12.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	apixaban	1 500
#2	Eliquis	102
#3	#1 OR #2	1 505
#4	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	21 655
#5	Economic*	46 402
#6	cost*	116 677
#7	#4 OR #5 OR #6	137 154
#8	#3 AND #7	149

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 718 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Dziesięć ze zidentyfikowanych prac spełniło kryteria włączenia do analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.

W Tab. 24 oraz Tab. 25 zestawiono prace włączone oraz wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 24. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Zheng 2014	Zheng Y, Sorensen SV, Gonschior AK, Noack H, Heinrich-Nols J, Sunderland T, Kansal AR. Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. Clin Ther. 2014 Dec 1;36(12):2015-2028.e2.

Kod badania	Publikacja
de Jong 2019	de Jong LA, Groeneveld J, Stevanovic J, Rila H, Tieleman RG, Huisman MV, Postma MJ, van Hulst M. Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the real-world and trial settings. PLoS One. 2019 Sep 17;14(9):e0222658.
Lip 2014	Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H, Kuznik A, Lanitis T, Liu LZ, Iloeje U, Hernandez L, Dorian P. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. Clin Ther. 2014 Feb 1;36(2):192-210.e20.
Peng 2023	Peng K, Li Y, Chan EW, Wong ICK, Li X. Cost-Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Hong Kong. Value Health Reg Issues. 2023 Jul;36:51-57.
Atreja 2025	Atreja N, Johannesen K, Subash R, Bektur C, Hagan M, Hines DM, Dunnett I, Stawowczyk E. US cost-effectiveness analysis of apixaban compared with warfarin, dabigatran and rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation, focusing on equal value of life years and health years in total. J Comp Eff Res. 2025 Jan;14(1):e240163.
Hallinen 2021	Hallinen T, Soini E, Asseburg C, Linna M, Eloranta P, Sintonen S, Kosunen M. Cost-Effectiveness of Apixaban versus Other Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in the Prevention of Thromboembolic Complications Among Finnish Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. Clinicoecon Outcomes Res. 2021 Aug 13;13:745-755.
Verhoef 2014	Verhoef TI, Redekop WK, Hasrat F, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings. Am J Cardiovasc Drugs. 2014 Dec;14(6):451-62.
Aoudia 2017	Aoudia Y, Kongnakorn T, Merinopoulou E, Bettayeb MS, Kherraf SA. Cost-effectiveness of Apixaban for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Algeria. J Health Econ Outcomes Res. 2017 May 5;5(1):39-54.
Tajik 2024	Tajik A, Abbasi A, Goudarzi Z, Izadi-Moud A, Varmaghani M. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis of Apixaban and Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation (NVAf) in Iran. Clin Cardiol. 2024 Jun;47(6):e24311.
Limone 2013	Limone BL, Baker WL, Kluger J, Coleman CI. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. PLoS One. 2013 Apr 23;8(4):e62183.

Tab. 25. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Mohan 2025	Mohan A, Damgacioglu H, Deshmukh AA, Chen H, Wanat M, Essien EJ, Paranjpe R, Fatima B, Abughosh S. Impact of adherence on the cost-effectiveness of apixaban and rivaroxaban in stroke prevention among patients with atrial fibrillation in the United States. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2025 Jan;25(1):63-70.	Brak pełnego tekstu.

Kod badania	Publikacja	Powód odrzucenia
Costa 2015	Costa J, Fiorentino F, Caldeira D, Inês M, Lopes Pereira C, Pinheiro L, Vaz-Carneiro A, Borges M, Gouveia M. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation in Portugal. Rev Port Cardiol. 2015 Dec;34(12):723-37. English, Portuguese.	Publikacja w języku portugalskim.
Krejczy 2014	Krejczy M, Harenberg J, Marx S, Obermann K, Frölich L, Wehling M. Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries. J Thromb Thrombolysis. 2014 May;37(4):507-23.	Porównanie z warfaryną.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 10 analiz ekonomicznych, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 26. i Tab. 27.

Tab. 26. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne.

Parametr	Zheng 2014	Verhoef 2014	Aoudia 2017	Atreja 2025	de Jong 2019
Wskazanie	Prewencja udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) wymagających doustnej antykoagulacji.	Prewencja udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków wymagających przewlekłej antykoagulacji doustnej.	Prewencja udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF).	Prewencja udaru mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) wymagających doustnej antykoagulacji.	Prewencja udaru niedokrwinnego i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) wymagających przewlekłej doustnej antykoagulacji.
Kraj	Wielka Brytania	Holandia i Wielka Brytania (oddzielne analizy z użyciem specyficznych tabel przeżycia, kosztów i jakości opieki przeciwzakrzepowej).	Algieria	Stany Zjednoczone	Holandia
Porównanie	Dabigatran (150/110 mg BID wg wieku) vs riwaroksaban 20 mg OD vs apiksaban 5 mg BID vs warfaryna (standardowa opieka).	Apiksaban, riwaroksaban i dabigatran vs pochodne kumaryny (acenokumarol/fenprokumon w Holandii, warfaryna w UK).	Apiksaban vs acenokumarol; Apiksaban vs riwaroksaban; Apiksaban vs aspiryna.	Apiksaban 5 mg dwa razy dziennie (bd) vs warfaryna, dabigatran 150 mg bd i riwaroksaban 20 mg od jako leczenie pierwszej linii; dodatkowy scenariusz: apiksaban vs riwaroksaban (HR z Ray 2021).	Analiza oparta na danych z badań klinicznych: • apiksaban vs VKA (warfaryna), • apiksaban vs dabigatran 110 mg, • apiksaban vs dabigatran 150 mg, • apiksaban vs riwaroksaban, • apiksaban vs edoksaban. Analiza oparta na danych rzeczywistych: • apiksaban vs VKA, • apiksaban vs dabigatran, • apiksaban vs riwaroksaban.

Parametr	Zheng 2014	Verhoef 2014	Aoudia 2017	Atreja 2025	de Jong 2019
Perspektywa	Płatnik publiczny - National Health Service (NHS); uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej.	Perspektywa systemu ochrony zdrowia - koszty medyczne, bez kosztów pośrednich.	Płatnik publiczny	Główna analiza: perspektywa płatnika publicznego - Medicare. Dodatkowo scenariusz z perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów pośrednich i opieki społecznej).	Perspektywa społeczna- uwzględniono koszty medyczne bezpośrednie oraz koszty pośrednie (m.in. opieka nieformalna, koszty podróży). W scenariuszu 1 dodatkowo perspektywa płatnika systemu ochrony zdrowia.
Źródło danych klinicznych	Dane z badań III fazy: RE-LY (dabigatran), ARISTOTLE (apiksaban), ROCKET-AF (riwaroksaban); pośrednie porównanie z wykorzystaniem warfaryny jako wspólnego komparatora i korektą na różnice w kontroli INR.	Współczynniki zdarzeń klinicznych dla NOAC z badań III fazy ARISTOTLE (apiksaban), ROCKET-AF (riwaroksaban), RE-LY (dabigatran); dla kumaryn - na podstawie czasu w zakresie terapeutycznym INR (TTR) i metaanalizy Oake i wsp.	ARISTOTLE, AVERROES; pośrednie porównanie dla riwaroksabanu; warfaryna = acenokumarol.	Bazowe roczne prawdopodobieństwa zdarzeń (udar, krwawienia, MI, ICH, SE, TIA, zgon) z Lopez-Lopez 2017; współczynniki HR dla DOAC vs warfaryna dla udaru, CRB, ICH i śmiertelności całkowitej z badania kohortowego Graham 2019; HR dla MI, SE, TIA i scenariusz alternatywny apiksaban vs riwaroksaban z Ray 2021.	Dla analizy badań klinicznych: - ryzyka zdarzeń (udar, krwawienia, MI, SE itd.) dla apiksabanu i VKA z badania ARISTOTLE, - hazard ratios dla dabigatranu 110/150 mg, riwaroksabanu i edoksabanu z network meta-analysis (Lip et al.) łączącej RCT: ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE-AF. Dla analizy danych rzeczywistych: - częstości zdarzeń i HR dla apiksabanu, VKA, dabigatranu i riwaroksabanu z badania obserwacyjnego Lip et al. (dobór najlepszej pracy RWD po przeglądzie systematycznym).

Parametr	Zheng 2014	Verhoef 2014	Aoudia 2017	Atreja 2025	de Jong 2019
Stany wyróżnione w modelu	Model Markowa obejmujący: AF bez powikłań, udar niedokrwienno, zator systemowy, TIA, zawał serca, krwotok śródczaszkowy (w tym udar krwotoczny), poważne krwawienia pozakranialne, drobne krwawienia, różne poziomy niesprawności po udarze/ICH (niezależny, umiarkowanie i całkowicie zależny) oraz zgon.	Model decyzyjno-Markowowski z 9 stanami: AF bez powikłań, udar niedokrwienno, TIA, zawał serca, zator systemowy, krwotok śródczaszkowy, krwawienie pozaczaskowe (ECH), stan niepełnosprawności poudarowej oraz zgon.	Model Markowa obejmujący: AF, udar niedokrwienno/krwotoczny, ICH, MI, SE, OMB, CRNM, hospitalizacje CV, zgon.	Model Markowa z 17 stanami zdrowia: AF-well (NVAF bez powikłań); pojedyncze zdarzenia (udar, CRB, MI, ICH); kombinacje 2-4 zdarzeń (np. udar+MI, udar+CRB, MI+ICH itd.); przejściowe zdarzenia TIA i SE; stan zgonu jako stan pochłaniający.	Model Markowa obejmujący: AF (z antykoagulacją), AF bez leczenia przeciwwzakrzepowego (po odstawieniu AC), udar niedokrwienno (łagodny, umiarkowany, ciężki, zgon), udar krwotoczny / ICH (łagodny, umiarkowany, ciężki, zgon), inne duże krwawienie (other MB), klinicznie istotne krwawienie niemające charakteru dużego (CRNMB), zawał serca (MI), zator systemowy (SE), inne zgony, odstawienie leczenia AC niezwiązane z powikłaniami.
Źródło wartości użyteczności	Opublikowane wartości dla populacji z AF w warunkach brytyjskich: bazowa użyteczność 0,81 dla AF oraz ubytki użyteczności dla zdarzeń ostrych (udar, TIA, SE, ICH/ECH, zawał, drobne krwawienia) i stanów przewlekłych po udarze/zawałach.	Bazowa użyteczność dla AF 0,81; ubytki użyteczności dla kumaryn (-0,013) i NOAC (-0,006) oraz dla poszczególnych zdarzeń (udar, TIA, SE, MI, ICH, ECH, niepełnosprawność) wg opublikowanych badań jakości życia w AF.	EQ-5D (dane UK); dekrementy dla NOAC/VKA.	Użyteczności stanu zdrowia pochodzą z: Harrington 2013 (koszt-efektywność NOAC w AF), Joundi 2022 (przegląd użyteczności po udarze) oraz Sullivan 2006 (EQ-5D dla przewlekłych stanów w populacji USA). Dla części zdarzeń (np. udar, ICH) zastosowano wartości z opublikowanych analiz jakości życia, przy czym nie wszystkie były specyficzne dla populacji USA.	Bazowa użyteczność dla AF oraz użyteczności dla udaru, MI i SE z katalogu EQ-5D dla UK - Sullivan et al. Dekrementy użyteczności dla ICH, innych dużych krwawień, CRNMB, hospitalizacji CV oraz dla leczenia VKA i NOAC zaczerpnięte z wcześniej opublikowanych analiz ekonomicznych (m.in. Stevanović i wsp.).
Horyzont obserwacji	Dożywotni	Dożywotni	Dożywotni	Dożywotni	Dożywotni
Długość cyklu	3 miesiące	1 miesiąc	3 miesiące	3 miesiące	6 tygodni

Parametr	Zheng 2014	Verhoef 2014	Aoudia 2017	Atreja 2025	de Jong 2019
Wyniki (ICUR/ICER)	Dabigatran: 7,68 QALY; koszt życia £23 342 - najniższy spośród NOAC. Apiksaban: 7,63 QALY; £24 014. Riwaroksaban: 7,47 QALY; £25 220. Warfaryna: 7,36 QALY; £24 680. Dabigatran jest strategią dominującą wobec apiksabanu, riwaroksabanu oraz warfaryny (niższe koszty, wyższe QALY).	Holandia: przy progowym WTP 20 000 €/QALY dabigatran ma ICER ok. 82 292€/QALY w porównaniu z apiksabanem i nie jest uznany za opłacalny.	Apiksaban: 5,199 QALY; 978 530. Riwaroksaban: 5,157 QALY; 1 031 387. Apiksaban dominuje nad riwaroksabanem.	W analizie bazowej (perspektywa Medicare): apiksaban generował więcej efektów zdrowotnych (QALY, LY, evLY, HYT) od wszystkich komparatorów. Inkrementalne evLY: +1,08 vs dabigatran, +1,72 vs riwaroksaban; inkrementalne HYT: odpowiednio +1,08, +1,73. ICER/evLYG: 7809 USD vs dabigatran, 775 USD vs riwaroksaban; ICER/HYTG: 7769 USD, 768 USD. Przy uwzględnieniu perspektywy społecznej apiksaban dominuje riwaroksaban (niższe koszty, wyższe efekty) i pozostaje kosztowo-efektywny wobec dabigatranu.	Analiza RCT: apiksaban vs dabigatran 110 mg, dabigatran 150 mg, riwaroksaban, edoksaban - apiksaban dominujący (niższe koszty i więcej QALY). Analiza RWD: apiksaban vs dabigatran, riwaroksaban - apiksaban dominujący (niższe koszty i większa liczba QALY). Scenariusze: Perspektywa płatnika - apiksaban pozostaje dominujący. Przy założeniu równych wskaźników odstawienia AC dla wszystkich NOAC - apiksaban nadal dominuje nad dabigatranem 110 mg i riwaroksabanem, natomiast vs dabigatran 150 mg ICER rośnie do ok. €244 079/QALY (brak opłacalności przy progu 20 000 €/QALY).

AF - migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*); NVAF - niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation*); NHS - Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. *National Health Service*); INR - międzynarodowy znormalizowany współczynnik krzepnięcia (ang. *international normalized ratio*); TTR - czas pozostawania w zakresie terapeutycznym INR (ang. *time in therapeutic range*); NOAC - nowe doustne leki przeciwzakrzepowe / antykoagulanty (ang. *non-vitamin K oral anticoagulants / novel oral anticoagulants*); DOAC - bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. *direct oral anticoagulants*); VKA - antagoniści witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); ICH - krwotok śródczaszkowy (ang. *intracranial hemorrhage*); SE - zatorowość systemowa (ang. *systemic embolism*); TIA - przemijający napad niedokrwienności (ang. *transient ischemic attack*); CRB - klinicznie istotne krwawienie (ang. *clinically relevant bleeding*); ECH - krwawienie pozaczaszkowe (ang. *extracranial hemorrhage*); OMB - inne duże krwawienie (ang. *other major bleeding*); CRNM - klinicznie istotne krwawienie niemające charakteru dużego (ang. *clinically relevant non-major bleeding*); CV - sercowo-naczyniowy / sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*); EQ-5D - kwestionariusz jakości życia EQ-5D (ang. *EQ-5D health-related quality of life questionnaire*); QALY - lata życia skorygowane jakością (ang. *quality-adjusted life years*); LY - lata życia (ang. *life years*); evLY - lata życia o równoważnej wartości (ang. *equal value life years*); HYT - lata zdrowia łącznie (ang. *health years in total*); ICER - przyrostowy współczynnik koszt-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - przyrostowy współczynnik koszt-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); WTP - próg skłonności / gotowości do zapłaty (ang. *willingness to pay*); RCT - randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); RWD - dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world data*); AC - antykoagulacja / leczenie przeciwzakrzepowe (ang. *anticoagulation*); bd - dwa razy dziennie (ang. *twice daily*); BID - dwa razy dziennie (ang. *twice daily - bis in die*); od / OD - raz dziennie (ang. *once daily*); USA - Stany Zjednoczone Ameryki (ang. *United States of America*); UK - Zjednoczone Królestwo (ang. *United Kingdom*).

Tab. 27. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne c.d.

Parametr	Hallinen 2021	Limone 2013	Lip 2014	Peng 2023	Tajik 2024
Wskazanie	Prewencja udaru niedokrwiennego, zatorowości systemowej i innych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), wymagających doustnej antykoagulacji.	Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych oceniających stosowanie nowych doustnych antykoagulantów (NOAC: dabigatran, riwaroksaban, apiksaban) w prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków. Opis i wyniki modelu ekonomicznego Wells 2012 uwzględnionego w przeglądzie.	Prewencja udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), kwalifikujących się do leczenia antagonistami witaminy K.	Prewencja udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) wymagających przewlekłej doustnej antykoagulacji.	Prewencja udaru mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) w warunkach klinicznej praktyki w Iranie.
Kraj	Finlandia	Kanada	Wielka Brytania	Hongkong	Iran
Porównanie	Apiksaban vs warfaryna, dabigatran i riwaroksaban (porównania parami - apiksaban jako leczenie referencyjne wobec każdego z komparatorów).	W modelu Wells porównywano: warfarynę (standardowy VKA, dawkowanie wg INR) z czterema NOAC: dabigatran 110 mg dwa razy na dobę, dabigatran 150 mg dwa razy na dobę, riwaroksaban 20 mg raz na dobę, apiksaban 5 mg dwa razy na dobę.	Apiksaban 5 mg BID jako leczenie pierwszego wyboru vs dabigatran 110 mg BID, dabigatran wg europejskiej Charakterystyki Produktu (150 mg BID z przejściem na 110 mg BID po 80. r.ż.), oraz riwaroksaban 20 mg OD; w analizach probabilistycznych uwzględniono również warfarynę i ASA.	Warfaryna (VKA, dawkowanie wg INR) vs apiksaban 5 mg dwa razy na dobę, dabigatran 110 mg dwa razy na dobę, dabigatran 150 mg dwa razy na dobę, riwaroksaban 20 mg raz na dobę.	Apiksaban vs riwaroksaban vs warfaryna w prewencji udaru u pacjentów z NVAF; dodatkowo analiza wpływu na budżet (BIA) przy różnych udziałach rynkowych tych leków.

Parametr	Hallinen 2021	Limone 2013	Lip 2014	Peng 2023	Tajik 2024
		Porównania między NOAC oparte są na pośrednim porównaniu z użyciem warfaryny jako wspólnego komparatora.			
Perspektywa	Perspektywa płatnika systemu opieki zdrowotnej	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego - NHS; uwzględniono bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej, koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych i krwawień.	Perspektywa instytucji publicznej	Perspektywa społeczna - uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (leki, hospitalizacje, procedury, diagnostyka), bezpośrednie koszty niemedyce (transport, opieka nieformalna, sprzęt medyczny, adaptacja mieszkania) oraz koszty pośrednie (utrata produktywności pacjentów i opiekunów, przedwczesna śmierć).
Źródło danych klinicznych	Ryzyka zdarzeń dla apiksabanu oparte na fińskich badaniach rzeczywistych z warfaryną jako punktem wyjścia (AF pacjenci leczeni warfaryną) oraz danych z badań klinicznych, a względne skuteczności i bezpieczeństwo komparatorów względem apiksabanu z dużego badania RWE NAXOS (HR dla udaru, krwawień, MI, SE, zgonu).	Skuteczność i bezpieczeństwo leków oparto na wynikach badań III fazy: RE-LY - dabigatran vs warfaryna, ROCKET-AF - riwaroksaban vs warfaryna, ARISTOTLE - apiksaban vs warfaryna. Relacje między NOAC uzyskano przez pośrednie porównanie z warfaryną jako ramieniem wspólnym.	Bezwzględne częstości zdarzeń dla apiksabanu z badania ARISTOTLE; względne ryzyko dla dabigatranu (RE-LY) i riwaroksabanu (ROCKET-AF) uzyskane z pośredniego porównania (metoda Buchera) względem warfaryny. Dla pacjentów po odstawieniu NOAC przyjęto ryzyko zdarzeń oparte na badaniu AVERROES (apiksaban vs ASA).	Wyjściowe ryzyka zdarzeń (udar niedokrwienny i krwotoczny, inne duże krwawienia, CRNMB, zawał serca, zatorowość systemowa, zgon) oszacowane na podstawie kohorty 71 705 pacjentów z NVAF z bazy CDARS (Hongkong). Względne skuteczności DOAC vs warfaryna (współczynniki HR) zaczerpnięto z przeglądu systematycznego i metaanalizy Mitchell 2013, opartej na badaniach ARISTOTLE, ROCKET-AF i RE-LY. Dodatkowe ryzyko zgonu dla AF oraz po udarze, ICH, MI i SE wzięto z opublikowanych badań kohortowych (Friberg, Bronnum-Hansen, Huybrechts i in.).	Dane kliniczne i ryzyka zdarzeń (udar niedokrwienny, ICH, inne duże krwawienia, CRNMB, MI, SE, hospitalizacje sercowo-naczyniowe) dla apiksabanu, riwaroksabanu i VKA oparto na opublikowanych badaniach i wytycznych dotyczących leczenia NVAF (m.in. Kirchhof 2016, Ruff 2014, Lip 2016, de Jong 2019). Częstości zdarzeń wyrażone jako liczba zdarzeń na 100 pacjentolat (np. dla apiksabanu: IS 0,95; ICH 0,348; inne duże krwawienia 1,898; CRNMB 2,083; MI 0,53; SE 0,09). Rozkład ciężkości udaru i krwotoku zaczerpnięto z literatury międzynarodowej.

Parametr	Hallinen 2021	Limone 2013	Lip 2014	Peng 2023	Tajik 2024
Stany wyróżnione w modelu	Model Markowa obejmujący: AF bez powikłań, udar niedokrwienny (IS), udar krwotoczny/ICH (w tym HS), inne duże krwawienia (oddzielnie krwawienia z przewodu pokarmowego i pozaprzwodowe), klinicznie istotne krwawienia niemające charakteru dużych (CRNMB), zawał serca (MI), zatorowość systemowa (SE), inne hospitalizacje sercowo-naczyniowe oraz zgon.	Model markowowski z typowymi dla AF stanami zdrowia, m.in.: AF bez powikłań, udar niedokrwienny (z różnym stopniem niesprawności), krwotok śródczaszkowy / udar krwotoczny (ICH/HS), inne duże krwawienia pozaczaszkowe, drobne krwawienia, zawał serca (MI), zatorowość systemowa (SE), zgon. Kluczowe założenie: po wystąpieniu ICH lub dużego krwawienia pozaczaszkowego (major ECH) pacjent przechodzi z leczenia VKA/NOAC na samą aspirynę (ASA) jako leczenie przewlekłe.	Model Markowa z obejmujący: NVAF bez powikłań, udar niedokrwienny (IS) i krwotoczny (HS) z rozróżnieniem na łagodny, umiarkowany, ciężki i zgon; inne krwotoki śródczaszkowe (ICH), inne duże krwawienia (GI i poza-GI), klinicznie istotne krwawienia niemające charakteru dużych (CRNMB), zawał serca (MI), zator systemowy (SE), inne hospitalizacje sercowo-naczyniowe, odstawienie antykoagulantu i stan NVAF leczony ASA, oraz zgon.	Model markowowski obejmujący: stan wyjściowy „NVAF”, udar niedokrwienny (łagodny, umiarkowany, ciężki, zgon), udar krwotoczny/ICH (łagodny, umiarkowany, ciężki, zgon), inne duże krwawienia (w tym krwawienia z przewodu pokarmowego), krwawienia klinicznie istotne niemające charakteru dużych (CRNMB), zatorowość systemową (SE), zawał serca (MI), inne hospitalizacje sercowo-naczyniowe oraz zgon. Uwzględniono również stany „NVAF bez antykoagulacji” po odstawieniu leczenia.	Indywidualny model symulacyjny typu Markowa, obejmujący stany: AF, udar niedokrwienny, zatorowość systemową (SE), krwawienia (ICH, inne duże krwawienia - other MB, krwawienia klinicznie istotne niemające charakteru dużych - CRNMB), zawał serca (MI), inne hospitalizacje sercowo-naczyniowe, inne zgony oraz odstawienie leczenia przeciwzakrzepowego niezwiązane bezpośrednio ze zdarzeniem. Po zdarzeniach pacjenci mogli przejściowo pozostać w odpowiednim stanie, wrócić do AF lub przejść do zgonu.

Parametr	Hallinen 2021	Limone 2013	Lip 2014	Peng 2023	Tajik 2024
Źródło wartości użyteczności	Użyteczności i dekrementy dla AF i poszczególnych zdarzeń (udar, HS/ICH, duże krwawienia, CRNMB, MI, SE) zaczerpnięto z wcześniejszej fińskiej analizy koszt-efektywności apiksabanu vs warfaryny (Hallinen 2016) opartej na EQ-5D, aktualizując koszty do wartości z 2019 r.	Użyteczności stanów zdrowia przejęto z wcześniejszego modelu i z badań jakości życia z użyciem EQ-5D w AF oraz po udarze i innych zdarzeniach sercowo-naczyniowych. Uwzględniono osobne wartości/ujemne dekrementy dla: AF, stanów poudarowych, ICH, innych dużych krwawień, MI, SE oraz dla samego leczenia przeciwzakrzepowego	Użyteczności dla AF, stanów poudarowych, MI i SE z brytyjskiego katalogu EQ-5D; dekrementy dla ICH, innych dużych krwawień, CRNMB, hospitalizacji CV oraz dla leczenia NOAC/ASA zaczerpnięto z opublikowanych analiz (m.in. Freeman 2011) i skalibrowano do populacji UK.	Wyjściowa użyteczność dla NVAF pochodzi z lokalnego badania Ho i wsp. (EQ-5D). Dekrementy użyteczności związane z poszczególnymi zdarzeniami (udar, ICH, inne duże krwawienia, CRNMB, MI, SE) oraz z przyjmowaniem doustnych antykoagulantów zaczerpnięto z brytyjskiego katalogu EQ-5D (Sullivan i wsp. 2011).	Użyteczności uzyskano z badania jakości życia pacjentów z NVAF w Iranie z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D; pomiar przeprowadzano telefonicznie lub podczas wizyt (na początku obserwacji i po 6 miesiącach). QALY wyliczono jako iloczyn użyteczności i czasu przebywania w danym stanie. W przypadku braku danych lokalnych dla niektórych stanów wsparto się danymi z literatury międzynarodowej.
Horyzont obserwacji	Dożywotni	40 lat - długi horyzont analizy, traktowany jako przybliżenie horyzontu życia	Dożywotni	Dożywotni	30 lat (przyjęty jako przybliżenie horyzontu życia dla 50-letniego pacjenta z NVAF); model prowadzono aż do zgonu lub zakończenia 30-letniej symulacji.
Długość cyklu	6 tygodni	3 miesiące	6 tygodni	6 tygodni	1 miesiąc

Parametr	Hallinen 2021	Limone 2013	Lip 2014	Peng 2023	Tajik 2024
Wyniki (ICUR/ICER)	Apiksaban zwiększał oczekiwaną długość życia i QALY oraz obniżał koszty całkowite w porównaniu z dabigatranem i riwaroksabanem. W analizie bazowej apiksaban był strategią dominującą: vs dabigatran Δ QALY +0,11, Δ koszty -404 EUR; vs riwaroksaban Δ QALY +0,03, Δ koszty -43 EUR. Prawdopodobieństwo koszt-efektywności apiksabanu przy progu 35 000 EUR/QALY wynosiło odpowiednio 100%, 92,7% i 64%.	Dabigatran 150 mg był dominującym lekiem vs riwaroksaban, apiksaban, dabigatran 110 mg. Apiksaban był dominującym lekiem vs riwaroksaban, dabigatran 110 mg.	W analizie bazowej apiksaban zwiększał oczekiwaną długość życia (LY) i QALY względem wszystkich NOAC: LY 11,14 vs 10,96 (dabigatran 110 mg), 11,02 (dabigatran 150 mg), 11,06 (riwaroksaban); QALY 6,26 vs 6,16, 6,19 i 6,21. Całkowite zdyskontowane koszty na pacjenta: 9078 £ (apiksaban), 8614 £ (dabigatran 110 mg), 8424 £ (dabigatran 150 mg), 8832 £ (riwaroksaban). ICER apiksabanu: 4497 £/QALY vs dabigatran 110 mg, 9611 £/QALY vs dabigatran 150 mg, 5305 £/QALY vs riwaroksaban - wszystkie poniżej progu 20 000 £/QALY. W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo, że apiksaban jest najkorzystniejszy kosztowo względem wszystkich opcji, przy progu $\geq$ 15 000 £/QALY, było najwyższe spośród ocenianych strategii.	Zdyskontowane koszty całkowite i QALY na pacjenta: riwaroksaban 8088 USD i 5,870 QALY; apiksaban 8240 USD i 6,017 QALY; dabigatran 150 mg 8566 USD i 6,022 QALY; dabigatran 110 mg 8653 USD i 5,980 QALY. W porównaniu z najtańszym riwaroksabanem apiksaban dawał dodatkowo 0,147 QALY przy wzroście kosztów o 152 USD (ICER 1034 USD/QALY, znacznie poniżej progu opłacalności 46 091 USD/QALY). Dabigatran 150 mg miał marginalnie wyższe QALY niż apiksaban, ale dużo wyższy koszt (ICER 67 633 USD/QALY, powyżej progu), a dabigatran 110 mg były strategią zdominowaną. Apiksaban uznano za najbardziej koszt-efektywną opcję.	W analizie bazowej, w horyzoncie 30 lat, całkowite koszty i QALY na pacjenta wynosiły odpowiednio: apiksaban 126,18 USD i 0,134 QALY, riwaroksaban 109,99 USD i 0,133 QALY. W bezpośrednim porównaniu apiksabanu z riwaroksabanem apiksaban dawał nieco więcej QALY (0,134 vs 0,133) przy wyższym koszcie, co przełożyło się na ICER 9947,8 USD/QALY - poniżej progu opłacalności 11 134 USD/QALY zalecanego w Iranie. Analizy wrażliwości deterministycznej i probabilistycznej potwierdziły ok. 51% szans, że apiksaban jest opłacalny względem riwaroksabanu.

AF - migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*); NVAf - niezastawkowe migotanie przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation*); NOAC - nowe doustne leki przeciwzakrzepowe / antykoagulanty (ang. *non-vitamin K oral anticoagulants / novel oral anticoagulants*); DOAC - bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. *direct oral anticoagulants*); VKA - antagoniści witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*); INR - międzynarodowy znormalizowany współczynnik krzepnięcia (ang. *international normalized ratio*); BID - dwa razy na dobę (ang. *twice daily, bis in die*); OD - raz na dobę (ang. *once daily*); ASA - kwas acetylosalicylowy (aspiryna) (ang. *acetylsalicylic acid*); NHS - Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. *National Health Service*); RWE - dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world evidence*); HR - współczynnik hazardu (ang. *hazard ratio*); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); SE - zatorowość systemowa (ang. *systemic embolism*); IS - udar niedokrwienny (ang. *ischemic stroke*); ICH - krwotok śródczaszkowy (ang. *intracranial hemorrhage*); HS - udar krwotoczny (ang. *hemorrhagic stroke*); CRNMB - klinicznie istotne krwawienie niemające charakteru dużego (ang. *clinically relevant non-major bleeding*); GI - przewód pokarmowy / żołądkowo-jelitowy (ang. *gastrointestinal*); MB - duże krwawienie (ang. *major bleeding*); CV - sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); EQ-5D / EQ5D - kwestionariusz jakości życia EQ-5D (ang. *EQ-5D health-related quality-of-life questionnaire*); QALY - lata życia skorygowane jakością (ang. *quality-adjusted life-years*); LY - lata życia (ang. *life-years*); BIA - analiza wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis*); CDARS - system danych Klinicznego Systemu Analiz Danych i Sprawozdawczości w Hongkongu (ang. *Clinical Data Analysis and Reporting System*); USD - dolar amerykański (ang. *United States dollar*); EUR - euro (ang. *euro*); UK - Zjednoczone Królestwo (ang. *United Kingdom*).

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Tab. 28. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Rozporządzenie MZ 2023, rozdział 1.5
Dyskontowanie kosztów i efektów	Brak dyskontowanie ze względu na krótki horyzont, tj. horyzont 1 roku	Nie	Rozporządzenie MZ 2023, rozdział 1.6
Horyzont czasowy analizy	365 dni	Tak	Wybór horyzontu obserwacji jest arbitralny i nie ma wpływu na wyniki analizy ze względu na charakter interwencji i komparatora, rozdział 1.6
Populacja	Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejszy udar, przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub zastoinowa niewydolność serca.	Nie	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, rozdział 1.3
Wartości użyteczności			
Wartość użyteczności dla populacji leczonej	0,85	Tak	Wartość wyznaczona na podstawie publikacji dotyczącej pacjentów z migotaniem przedsionków po terapii DOAC, rozdział 2.2
Zużycie zasobów i koszty			
Koszt preparatu Embavi® (cena za tabletkę)		Tak	Dane przekazane przez producenta, refundacja w ramach grupy limitowej 22.1, Leki przeciwzakrzepowe - bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa, rozdział 2.3.1
Koszt dabigatranu (cena za tabletkę)	Perspektywa NFZ: 110 mg: 0,4263 PLN, 150 mg: 0,5815 PLN. Perspektywa wspólna: 110 mg: 0,9373 PLN, 150 mg: 1,1625 PLN.	Tak	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w obwieszczeniu MZ, 2.3.2.1
Koszt riwaroksabanu (cena za tabletkę)	Perspektywa NFZ: 15 mg: 1,3046 PLN, 20 mg: 1,7299 PLN. Perspektywa wspólna: 15 mg: 1,8858 PLN, 20 mg: 2,4528 PLN.	Tak	Koszty wyznaczone na podstawie danych raportowanych w obwieszczeniu MZ, 2.3.2.2

MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; DOAC - bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (ang. *direct oral anticoagulant inhibitors*)

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel.

Wykorzystany w analizie model umożliwia oszacowanie kosztów terapii apiksabanem względem dabigatranu i riwaroksabanu.

Model zawiera arkusze podzielone na 5 głównych grup:

- arkusze wprowadzające (oznaczone kolorem białym):
 - „Start” – arkusz startowy;
 - „Wprowadzenie” – arkusz zawierający skrócony opis modelu, informacje na temat kodowania kolorów komórek, tj. informacje dotyczące tego, które komórki są modyfikowalne oraz informacje odnośnie do sposobu nawigacji po całym modelu;
- arkusze zawierające dane wejściowe (oznaczone kolorem szarym):
 - „Parametry” – podsumowanie wszystkich parametrów wejściowych uwzględnionych w modelu, w niniejszym arkuszu można wprowadzać własne wartości dla poszczególnych parametrów;
 - „Dane kosztowe” – kalkulacja kosztów ponoszonych na technologie opcjonalne;
 - „Kalkulator ceny” – kalkulacja kosztów ponoszonych na wnioskowane prezentacje preparatu Embavi®;
 - „Użyteczności” – podsumowanie wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu;
- arkusze obliczeniowe (oznaczone kolorem fioletowym):
 - „Obecne ceny duże op.”, „Obecne ceny małe op.” – arkusze zawierające wyliczenia cen interwencji wykorzystanych w analizie wrażliwości;
- arkusze wynikowe (oznaczone kolorem niebieskim):
 - „Analiza podstawowa” – wyniki analizy podstawowej minimalizacji kosztów oraz analizy podstawowej ilorazu kosztu i efektu;
 - „Analiza scenariuszy” – wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów oraz dla analizy ilorazu kosztu i efektu;
- arkusze pomocnicze (oznaczone kolorem granatowym):
 - „DGL” – arkusz zawierający dane ze sprawozdań NFZ;
 - „Pomocniczy” – arkusz z danymi źródłowymi do list rozwijanych.

W modelu uwzględniono również arkusz „Referencje”, w którym podsumowano publikacje, które wykorzystano w celu oszacowania parametrów wejściowych modelu.

W modelu uwzględniono również dwa makra:

- makro do generowania cen progowych;
- makro do generowania wyników scenariuszowej analizy wrażliwości.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony literami „SA”) umieszczono w arkuszu „Analiza scenariuszy”. Kluczowymi arkuszami, na których działa to makro są arkusze: „Parametry” oraz „Pomocniczy” – dostawianie lub usuwanie wierszy albo kolumn w tym arkuszu uniemożliwi działanie makra. Czas takiej analizy to około minuty.

Analizę wrażliwości można także przeprowadzić dla dowolnego scenariusza indywidualnie, zmieniając parametry w arkuszu „Parametry”.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	37
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	42

Spis tabel

Tab. 1. Ceny preparatów Embavi® - analiza podstawowa.	10
Tab. 2. Ceny preparatów Embavi® - analiza wrażliwości.	10
Tab. 3. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie.	12
Tab. 4. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Embavi® - wariant podstawowy.	13
Tab. 5. Koszt poszczególnych prezentacji preparatu Embavi® - wariant testowany w analizie wrażliwości.	13
Tab. 6 Koszt dabigatranu (koszt za 1 tabletkę).	15
Tab. 7 Koszt riwaroksabanu (koszt za 1 tabletkę).	15
Tab. 8. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	16
Tab. 9. Wyniki analizy podstawowej, apiksaban vs dabigatran – perspektywa NFZ.	19
Tab. 10. Wyniki analizy podstawowej, apiksaban vs dabigatran – perspektywa wspólna. ..	20
Tab. 11. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA; apiksaban vs dabigatran.	22
Tab. 12. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR; apiksaban vs dabigatran.	23
Tab. 13. Wyniki analizy podstawowej, apiksaban vs riwaroksaban – perspektywa NFZ.	26
Tab. 14. Wyniki analizy podstawowej, apiksaban vs riwaroksaban – perspektywa wspólna.	26
Tab. 15. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CMA; apiksaban vs riwaroksaban.	29
Tab. 16. Scenariuszowa analiza wrażliwości dla CUR; apiksaban vs riwaroksaban.	30
Tab. 17. Wyniki współczynników efektów zdrowotnych do kosztów.	32
Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 26.11.2025.	36
Tab. 19. Prace włączone do przeglądu wartości użyteczności.	38
Tab. 20. Prace wykluczone z przeglądu wartości użyteczności.	38
Tab. 21. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.	38
Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 01.12.2025.	40
Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 01.12.2025.	41
Tab. 24. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	42
Tab. 25. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	43
Tab. 26. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne.	45
Tab. 27. Zidentyfikowane analizy ekonomiczne c.d.	49
Tab. 28. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	54

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- Aoudia 2017** Aoudia Y, Kongnakorn T, Merinopoulou E, Bettayeb MS, Kherraf SA. Cost-effectiveness of Apixaban for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Algeria. *J Health Econ Outcomes Res.* 2017 May 5;5(1):39-54.
- APD Embavi** Embavi® (apiksaban) w leczeniu pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- Atreja 2025** Atreja N, Johannesen K, Subash R, Bektur C, Hagan M, Hines DM, Dunnett I, Stawowczyk E. US cost-effectiveness analysis of apixaban compared with warfarin, dabigatran and rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation, focusing on equal value of life years and health years in total. *J Comp Eff Res.* 2025 Jan;14(1):e240163.
- de Jong 2019** de Jong LA, Groeneveld J, Stevanovic J, Rila H, Tieleman RG, Huisman MV, Postma MJ, van Hulst M. Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the real-world and trial settings. *PLoS One.* 2019 Sep 17;14(9):e0222658.
- Hallinen 2021** Hallinen T, Soini E, Asseburg C, Linna M, Eloranta P, Sintonen S, Kosunen M. Cost-Effectiveness of Apixaban versus Other Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in the Prevention of Thromboembolic Complications Among Finnish Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2021 Aug 13;13:745-755.
- Komunikat MZ** <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-refundacji-lekow-z-riwaroksabanem-i-dabigatranem-w-leczeniu-pacjentow-z-migotaniem-przedsionkow> [dostęp: 28.11.2025]
- Limone 2013** Limone BL, Baker WL, Kluger J, Coleman CI. Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review of cost-effectiveness models. *PLoS One.* 2013 Apr 23;8(4):e62183.
- Lip 2014** Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H, Kuznik A, Lanitis T, Liu LZ, Iloeje U, Hernandez L, Dorian P. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther.* 2014 Feb 1;36(2):192-210.e20.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.
- Peng 2023** Peng K, Li Y, Chan EW, Wong ICK, Li X. Cost-Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Hong Kong. *Value Health Reg Issues.* 2023 Jul;36:51-57.
- REGUEIFA Registry** Cabanas-Grandío P, González-Melchor L, Caamaño MV, Windcheid EF, Babarro EG, Bobín OD, Portela MP, Delgado OP, Teja JE, Feijoo MG, Freire E, Castro OD, García JM, García-Seara J, González-Juanatey C. Health-Related Quality of Life and Satisfaction in Atrial Fibrillation Patients on Anticoagulant Therapy: Differences between Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants; Results from the Multicentre REGUEIFA Registry. *J Clin Med.* 2024 Sep 6;13(17):5283.
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka

- spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Sprawozdanie NFZ** <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8890.html> [dostęp: 23.02.2026]
- Tajik 2024** Tajik A, Abbasi A, Goudarzi Z, Izadi-Moud A, Varmaghani M. Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis of Apixaban and Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation (NVAf) in Iran. *Clin Cardiol.* 2024 Jun;47(6):e24311.
- Tsounis 2014** Tsounis D, Ioannidis A, Bouras G, Raikou M, Giannopoulos G, Deftereos S, Kossyvakis C, Toutouzas K, Tousoulis D, Synetos A, Pyrgakis V, Niakas D, Stefanadis C. Assessment of health-related quality of life in a greek symptomatic population with atrial fibrillation: correlation with functional status and echocardiographic indices. *Hellenic J Cardiol.* 2014 Nov-Dec;55(6):475-85.
- Verhoef 2014** Verhoef TI, Redekop WK, Hasrat F, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014 Dec;14(6):451-62.
- Zheng 2014** Zheng Y, Sorensen SV, Gonschior AK, Noack H, Heinrich-Nols J, Sunderland T, Kansal AR. Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. *Clin Ther.* 2014 Dec 1;36(12):2015-2028.e2.