

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

LUCIJA ŠUŠTERŠIČ

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

LJUBLJANA, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

LUCIJA ŠUŠTERŠIČ

**VREDNOTENJE FARMAKOEKONOMSKIH MODELOV ZA OCENO
STROŠKOVNE UČINKOVITOSTI DABIGATRANA**

**EVALUATION OF PHARMACOECONOMIC MODELS FOR
ESTIMATION OF COST-EFFECTIVENESS OF DABIGATRAN**

MAGISTRSKA NALOGA

LJUBLJANA, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, Katedri za socialno farmacijo, pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Zahvala

Ob tej priložnosti se iskreno zahvaljujem doc. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm. za vso strokovno pomoč, prijaznost in praktične nasvete pri pisanju. Posebno zahvalo izrekam asist. Andreju Janžiču, mag. farm. za vso pomoč in usmerjanje pri modeliranju ter napotke pri izdelavi magistrske naloge.

Hvala tudi družini in mojim najbližjim, ki so mi ves čas nudili oporo.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo izdelala samostojno, pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Ljubljana, 2017

Lucija Šušteršič

Mentor: doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

Predsednik komisije: prof. dr. Danijel Kikelj

Članica komisije: asist. dr. Meta Kokalj Ladan

Kazalo vsebine

POVZETEK	VII
ABSTRACT	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV	IX
1 UVOD	1
1.1 DABIGATRAN	2
1.2 ATRIJSKA FIBRILACIJA	4
1.2.1 Preprečevanje možganske kapi	5
1.2.2 Najnovejše smernice za preprečevanje možganske kapi	6
1.3 UMEŠČANJE NOVIH ZDRAVIL IN STROŠKOVNA UČINKOVITOST	6
1.3.1 Ključni parametri farmakoekonomske raziskav	7
1.3.2 Točkovnik CHEERS	9
1.3.3 Pomanjkljivosti in problemi farmakoekonomske raziskav	10
2 NAMEN DELA	12
3 MATERIALI IN METODE	13
3.1 DOLOČITEV ISKALNEGA PROFILA	13
3.2 VREDNOTENJE FARMAKOEKONOMSKIH MODELOV	14
3.2.1 Selekcija	14
3.2.2 Izgradnja modelov	14
3.2.3 Primerjava modelov	14
3.2.4 Vrednotenje modelov po točkovniku CHEERS	15
3.2.5 Stopenjsko poenotenje vhodnih podatkov	18
4 REZULTATI	20
4.1 PREGLED FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAV Z DABIGATRANOM	20
4.2 VREDNOTENJE FARMAKOEKONOMSKIH MODELOV	28
4.2.1 Selekcija	28
4.2.2 Izgradnja modelov	32
4.2.3 Primerjava modelov	34
4.2.4 Rezultati farmakoekonomskega vrednotenja po točkovniku CHEERS	40
4.2.5 Stopenjsko poenotenje vhodnih podatkov	42
5 RAZPRAVA	51
5.1 PREGLED FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAV ZA DABIGATRAN	51
5.2 VREDNOTENJE FARMAKOEKONOMSKIH MODELOV	52
5.2.1 Selekcija	52
5.2.2 Izgradnja modelov	53

5.2.3 Primerjava modelov.....	54
5.2.4 Vrednotenje modelov po točkovniku CHEERS.....	56
5.2.5 Stopenjsko poenotenje vhodnih podatkov	57
6 SKLEP	60
7 VIRI	61
8 PRILOGE	65

Kazalo Slik

SLIKA 1: KEMIJSKA STRUKTURA DABIGATRAN ETEKSILATA	2
SLIKA 3: RELATIVNA SPREMEMBA STROŠKOV PRI MODELIH 1-4.....	46
SLIKA 4: RELATIVNA SPREMEMBA QALY PRI MODELIH 1,5 IN 6..	46
SLIKA 5: RELATIVNA SPREMEMBA STROŠKOV – VMESNI MODEL 1, MODELI 7-10.....	47
SLIKA 6: RELATIVNA SPREMEMBA STROŠKOV – VMESNI MODEL 1, MODELI 11-13.....	47
SLIKA 7: RELATIVNA SPREMEMBA QALY – VMESNI MODEL 1, MODELI 7-10.	48
SLIKA 8: RELATIVNA SPREMEMBA QALY – VMESNI MODEL 1, MODELI 11-13..	48
SLIKA 9: ABSOLUTNE VREDNOSTI STROŠKOV – ZGRAJENI MODEL, MODEL 1, VM1, VM2, MODEL 14.....	49
SLIKA 10: ABSOLUTNE VREDNOSTI QALY – ZGRAJENI MODEL, MODEL 1, VM1, VM2, MODEL 14.....	49
SLIKA 11: ABSOLUTNE VREDNOSTI ICER – ZGRAJENI MODEL, MODEL 1, VM1, VM2, MODEL 14.....	50

Kazalo Preglednic

PREGLEDNICA I: OPIS PRIPOROČIL TOČKOVNIKA CHEERS	15
PREGLEDNICA II: OSNOVNE INFORMACIJE OBRAVNAVANIH ČLANKOV FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAV DABIGATRANA.....	21
PREGLEDNICA III: PREGLED ZGRADBE MODELOV OBRAVNAVANIH FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAV DABIGATRANA.....	26
PREGLEDNICA VI: FREEMAN - NEJASNOSTI IN NAŠE PREDPOSTAVKE.....	32
PREGLEDNICA VII: SORENSEN – NEJASNOSTI IN NAŠE PREDPOSTAVKE	33
PREGLEDNICA VIII: PRIMERJAVA REZULTATOV ANALIZE ZGRAJENIH MODELOV PROTI ČLANKOM	34

PREGLEDNICA IX: VHODNI PODATKI IZBRANIH MODELOV, OSNOVNE VERJETNOSTI DOGODKOV	35
PREGLEDNICA X: VHODNI PODATKI IZBRANIH MODELOV, STROŠKI	38
PREGLEDNICA X: VHODNI PODATKI IZBRANIH MODELOV, UTEŽI KAKOVOSTI ŽIVLJENJA	39
PREGLEDNICA XII: REZULTATI VREDNOTENJA PO TOČKOVNIKU CHEERS	40
PREGLEDNICA XIII : REZULTATI STOPENJSKE ANALIZE, PRVI DEL	43
PREGLEDNICA XIV: REZULTATI STOPENJSKE ANALIZE, DRUGI DEL	44
PREGLEDNICA XV: REZULTATI STOPENJSKE ANALIZE, TRETJI DEL	45

POVZETEK

Antikoagulacija je ključna za preventivo in zdravljenje tromboemboličnih zapletov. Uporablja se za različne indikacije, med drugim tudi za preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri pacientih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (AF). Trenutno je z AF na svetu diagnosticiranih že več kot 33 milijonov ljudi, število pa z vsakim letom narašča. V preteklosti so se v ta namen uporabljali predvsem antagonisti vitamina K, kot npr. varfarin. Zaradi velikega števila interakcij tako s hrano, kot tudi z zdravili, se je v zadnjih letih pospešil razvoj novih peroralnih antikoagulantov. Eden izmed prvih iz te skupine je bil s strani EMA in FDA odobren dabigatran.

Namen naloge je ovrednotiti strukturo, parametre in rezultate farmakoekonomskih modelov za stroškovno učinkovitost dabigatrana za preprečevanje možganske kapi pri pacientih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. Naredili smo literaturni pregled že obstoječih člankov na to temo in izbrali tri modele za nadaljnjo obravnavo. Osredotočili smo se na tri strategije zdravljenja – varfarin (INR 2,0-3,0), dabigatran 110 mg (dvakrat na dan) in dabigatran 150 mg (dvakrat na dan). Izbrane članke – Janzic in sod. (Slovenija), Freeman in sod. (Kanada) ter Sorensen in sod. (Združeno kraljestvo Velike Britanije in Severne Irske) smo ovrednotili po točkovniku CHEERS. Vsi trije članki so dosegli enak, maksimalni rezultat 24 točk. Z uporabo programa TreeAge Pro 2011 smo poskusili ponoviti rezultate podane v člankih. To je bilo zaradi pomanjkljivih opisov raziskav večkrat oteženo. Relativna razlika v letih zdravstveno kakovostnega življenja (QALY) je bila pri Freeman in sod. do 2 % in pri Sorensen in sod. do 6 % v primerjavi z originalnim člankom. Relativna razlika v stroških je bila pri Freeman in sod. do 42 % in pri Sorensen in sod. do 17 % v primerjavi z originalnim člankom. Napravili smo tudi stopenjsko poenotenje vhodnih podatkov in izgradnjo minimalnega modela, kjer smo izključili klinične dogodke, ki niso bili prisotni v vseh treh modelih. Ugotovili smo, da imajo pri izgradnji modelov največjo vlogo sprejete predpostavke. Te vključujejo izbor vhodne populacije pacientov, verjetnosti za smrt, prekinitve antikoagulacijskega zdravljenja in razporeditev verjetnosti za posledice kliničnih dogodkov. Iz rezultatov je razvidno, da je potreben razvoj boljših orodij za vrednotenje razlik med farmakoekonomskimi modeli.

Ključne besede: atrijska fibrilacija, farmakoekonomska raziskava, dabigatran, stroškovna učinkovitost

ABSTRACT

Anticoagulation is essential in prevention and treatment of thromboembolic complications. It is used for different indications, one of them being prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Currently there are more than 33 million people diagnosed with atrial fibrillation and the numbers keep rising every year. In the past vitamin K antagonists such as warfarin prevailed in use. Due to a number of interactions with both food and drugs, the research of new oral anticoagulants has seen a sharp increase in recent years. One of the first such drug to be approved by EMA as well as FDA was dabigatran.

The aim of this thesis is to evaluate structure, parameters and results of pharmacoeconomic models for cost-effectiveness of dabigatran for prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. We conducted a review of existing papers on this subject and chose three models for further evaluation. We focused on three key treatment strategies – warfarin (INR 2,0-3,0), dabigatran 110 mg (twice a day), and dabigatran 150 mg (twice a day). Selected papers – Janzic et al. (Slovenia), Freeman et al. (Canada), and Sorensen et al. (United Kingdom) were evaluated by CHEERS guidelines. All three papers obtained the maximum of 24 points. With the use of TreeAge Pro 2011 software we tried to replicate the results obtained from referenced papers, which proved difficult due to lacking descriptions of the conducted research. The obtained QALY relative difference in Freeman et al. was up to 2 %, whereas Sorensen et al. reached up to 6 % in comparison to the original paper results. Cost relative difference in Freeman et al. was up to 42 % and Sorensen et al. up to 17 % in comparison with the original paper. We conducted a multi-step consolidation of input data and constructed a minimal model where we excluded any event that wasn't included in all three models. Assumptions played the biggest role in building a pharmacoeconomic model. Namely, regarding the patient cohort, mortality tables, discontinuation and the disability probabilities after an event. Our results suggest a need for further development of tools for assessment of differences in pharmacoeconomic models.

Key words: atrial fibrillation, pharmacoeconomic research, dabigatran, cost-effectiveness

SEZNAM OKRAJŠAV

AF: atrijska fibrilacija

Apik: apiksaban

AS: acetilsalicilna kislina

CHADS₂: točkovnik za oceno tveganja za možgansko kap

CHEERS: točkovnik za oceno kakovosti poročanja zdravstveno-ekonomskih evaluacij
(ang. *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*)

D110: dabigatran 110 mg

D150: dabigatran 150 mg

DES: simulacija diskretnih dogodkov (ang. *discrete event simulation*)

Dseq: sekvenčno odmerjanje dabigatrana

ECH: zunajmožganska krvavitev (ang. *extracranial hemorrhage*)

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

GI: gastrointestinalno

HK: hemoragična možganska kap

ICER: razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti

ICH: znotrajmožganska krvavitev (ang. *intracranial hemorrhage*)

INE: ishemični nevrološki dogodek (ang. *ischemic neurologic event*)

INR: mednarodno umerjeno razmerje (ang. *International Normalised Ratio*)

IS: ishemična možganska kap (ang. *ischemic stroke*)

ISPOR: International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research

JAZMP: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

LYg: pridobljena leta življenja (ang. *life years gained*)

MI: miokardni infarkt

NHS: National Health Service

NICE: Nacionalni inštitut za zdravje in klinično odličnost

NOAC: novi peroralni antikoagulant (ang. *new oral anticoagulant*)

PE: pljučna embolija

PSA: verjetnostna občutljivostna analiza (ang. *probability sensitivity analysis*)

QALY: leto zdravstveno kakovostnega življenja

QALYg: pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja

RIND: reverzibilni ishemični nevrološki deficit (ang. *Reversible Ischemic Neurological Deficit*)

Riva: rivaroksaban

RR: relativno tveganje (ang. *relative risk*)

SE: sistemska embolija

SOC: standardi oskrbe (ang. *standard of care*)

TIA: prehodni ishemični napad (ang. *transient ischemic attack*)

ZD: zdravljenje

UK: Združeno kraljestvo Velike Britanije in Severne Irske (ang. *United Kingdom*)

VKA: antagonisti vitamina K

VM: vmesni model

W: varfarin

Wgg: varfarin uveden na osnovi genotipizacije

ZDA: Združene države Amerike

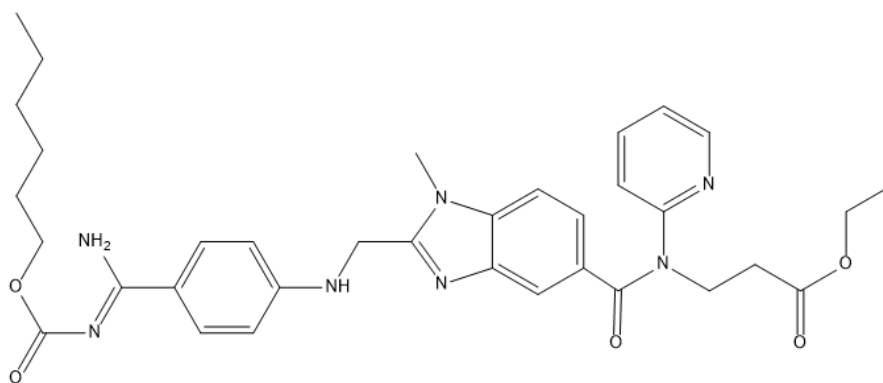
ZZZS: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

1 UVOD

Antikoagulacija in antiagregacija sta ključni za preventivo in zdravljenje tromboemboličnih zapletov. Antiagregacijske učinkovine, kot so na primer acetilsalicilna kislina, klopidogrel, dipiridamol in tiklodipin, na različne načine zavirajo medsebojno združevanje trombocitov, medtem ko antikoagulanti vplivajo na koagulacijske faktorje v krvi. Antikoagulante lahko razdelimo na antagoniste vitamina K (VKA) ter nove peroralne antikoagulante (ang. *New Oral Anticoagulants* - NOAC), ki so direktni inhibitorji trombina oz. inhibitorji koagulacijskega faktorja Xa. V uporabi so za dolgoročno terapijo še vedno prevladujoči predstavniki prve skupine - varfarin ter v nekaterih državah acenokumarol in fenprokumon. V zadnjem desetletju je zaradi velikega števila interakcij in potrebe po nadzoru odmerjanja varfarina velik poudarek na razvoju NOAC. Na trgu so trenutno odobrene učinkovine dabigatran, apiksaban, edoksaban in rivaroksaban. Med antikoagulante spadajo tudi heparini, ki se za razliko od prej naštetih učinkovin odmerjajo parenteralno. Antikoagulacija se uporablja za različne indikacije, kot so preprečevanje možganske kapi in sistemske embolije pri pacientih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo (AF), miokardni infarkt (MI), preprečevanje venske tromboembolije po ortopedski operaciji, zdravljenje globoke venske tromboze in pljučne embolije (PE) in preprečevanje njihove ponovitve pri odraslih, antifosfolipidnem sindromu in nestabilni angini pectoris. Poleg tega se uporablja tudi za preprečevanje tromboemboličnih zapletov pri pacientih z boleznijo srčnih zaklopk in zapletov pri pacientih z umetnimi srčnimi zaklopkami. Paciente z nizkim tveganjem za tromboembolične zaplete in paciente, ki niso primerni za antikoagulacijsko zdravljenje, zdravimo z antiagregacijskimi zdravili. Antiagregacijska zdravila so prav tako učinkovita za začetno obvladovanje akutnega koronarnega sindroma in dolgoročno obvladovanje srčne, možganske in periferne arterijske bolezni. Kombinacije obeh terapij so v uporabi, vendar so tveganja za zaplete pogosto večja od prednosti. V določenih primerih so smiselne kombinacije različnih antiagregacijskih učinkovin, na primer acetilsalicilne kisline in klopidogrela pri pacientih z vstavljenimi srčnimi stenti. Za razliko od prej naštetih učinkovin, ki so v uporabi tako preventivno, kot tudi za zdravljenje, se le ob akutni ishemični možganski kapi uporablja zdravljenje s trombolizo. Z intravenoznim vbrizganjem tkivnega plazminogen aktivatorja tako v prvih nekaj urah po nastopu nevroloških znakov možganske kapi poskusimo raztopiti strdek in zmanjšati njegove posledice (1)(2).

1.1 Dabigatran

Dabigatran je bil eden izmed prvih nove generacije peroralnih antikoagulantov, ki je bil odobren s strani Evropske agencije za zdravila (ang. *European Medicines Agency – EMA*) kot tudi Administracije za hrano in zdravila v Združenih državah Amerike (ang. *Food and Drug Administration - FDA*). Indiciran je za preprečevanje tromboembolije po ortopedskih operacijah in preprečevanje možganske kapi pri nevalvularni AF. Razvit je bil kot alternativa varfarinu. V randomizirani klinični študiji RE-LY, objavljeni leta 2009, so primerjali dva odmerka dabigatran eteksilata (v nadaljevanju omenjen kot dabigatran) - 110 mg in 150 mg dvakrat na dan, z varfarinom (tarčni INR 2,0-3,0). Študija je vključevala paciente iz 951 kliničnih centrov in 44 držav. Kriteriji za vključitev so bili AF in vsaj ena izmed dodatnih karakteristik (predhodna kap ali TIA, starost več kot 75 let ali 65-74 let z diabetesom, hipertenzija, bolezen koronarne arterije, iztisni delež levega ventrikla manj kot 40 % ali hujši simptomi srčne odpovedi). Izključitveni kriteriji so bili možganska kap 14 dni pred začetkom testov, resna kap v zadnjih 6 mesecih, podvrženost krvavitvam, očistek kreatinina manj kot 30 ml/min, bolezen jeter, nosečnost ali resna bolezen srčnih zaklopk. Študija je trajala dve leti. Primarna izida za merjenje učinkovitosti sta bila ishemična možganska kap in sistemska embolija, za merjenje varnosti pa resna zunajmožganska krvavitev (ang. *extracranial hemorrhage – ECH*). Ugotovili so, da je dabigatran 150 mg (dvakrat na dan) bolj učinkovit z ozirom na izida ishemična možganska kap in sistemska embolija v primerjavi z varfarinom, dabigatran 110 mg (dvakrat na dan) pa enako učinkovit a bolj kot varfarin. Oba odmerka dabigatrana sta prikazala manjše število znotrajmožganskih krvavitev kot pri pacientih na varfarinu (3).



Slika 1: Kemijska struktura dabigatran eteksilata

Dabigatran je visoko specifičen kompetitivni direktni inhibitor trombina. Uporablja se peroralno kot neaktivno predzdravilo dabigatran eteksilat in se v telesu pretvori v aktivno obliko – dabigatran. Zavira zadnjo kaskado koagulacije z vezavo na aktivno mesto trombina (faktor IIa). Reverzibilno se namreč veže na aktivno mesto tako prostega, kot tudi že vezanega trombina. Trombin ima centralno vlogo v koagulaciji krvi, saj pretvarja fibrinogen v fibrin in z aktiviranjem faktorjev V, VIII in XI povečuje lastno sintezo, prav tako pa spodbuja trombocite. Aktivira tudi faktor XIII, ki spodbuja formacijo križnih vezi med molekulami fibrina in s tem stabilizira strdek. Dabigatran torej direktno inhibira koagulacijo in s tem preprečuje formacijo fibrina, prav tako pa zmanjšuje aktivacijo trombocitov (4)(5)(6).

Ker ima manjšo variabilnost serumskih koncentracij kot varfarin, je zdravljenje mogoče brez velikega števila obiskov pri zdravniku. Končna oblika zdravila – trde kapsule z učinkovino dabigatran eteksilat (v obliki mesilata) – ima predvidljivo terapevtsko okno in doseže polni učinek antikoagulacije v roku dveh ur. Razpolovna doba izločanja je relativno kratka, tj. 12-17 ur. V primerjavi z varfarinom ima manj pomembne interakcije s hrano in z zdravili. Kontraindicirana je administracija skupaj z inhibitorji glikoproteina P ali njegovimi induktorji. Možen je tudi zmanjšan učinek antikoagulacije ob hkratni uporabi pantoprazola, vendar prilagoditev odmerka ni potrebna. Pacienti, ki so na terapiji z dabigatranom imajo v primerjavi s pacienti brez antikoagulacijskega zdravljenja višje tveganje za gastrointestinalno krvavitev, miokardni infarkt, pogosta je tudi dispepsija. Slednja je najverjetneje povezana z vsebnostjo vinske kisline v kapsulah zdravila, pomožni snovi, ki pomaga pri absorpciji učinkovine. V primerjavi z varfarinom je dispepsija kar dvakrat pogostejša pri uporabi dabigatrana. Ob prihodu na trg za dabigatran še ni bilo na voljo antidota, kar je predstavljalo nemalo težav ob morebitnih krvavitvah. Antidot, idarucizumab, je na voljo od konca leta 2015. Običajni odmerek dabigatran eteksilata je 150 mg (dvakrat na dan), ter nižji odmerek 110 mg (dvakrat na dan) za paciente nad 80 let oz. z velikim tveganjem za krvavitve. Slednji odmerek je sicer na voljo le v EU, saj ga je v nasprotju z nekaterimi drugimi agencijami, npr. FDA, odobrila EMA (4).

V Sloveniji je dabigatran za preprečevanje možganske kapi na voljo pod lastniškim imenom Pradaxa, tako v odmerku 110 mg kot 150 mg in je razvrščen na listo, kar pomeni, da se ga lahko dobi na zeleni recept. Dnevna regulirana cena je 2,04 EUR. Za primerjavo je dnevna regulirana cena varfarina le 0,06 EUR (7).

1.2 Atrijska fibrilacija

Atrijska fibrilacija je najpogostejša aritmija v klinični praksi. Staranje populacije je skupaj z boljšimi izidi za veliko kroničnih bolezni privedlo do povečanja diagnoz AF. Tako je prevalenca pri populaciji ljudi starih 60 let 1 %, medtem ko pri populaciji ljudi starih 85 let in več naraste na skoraj 20 %. Na svetu je z AF diagnosticiranih že več kot 33 milijonov ljudi, število pa se vsako leto poveča še za 5 milijonov. Bolezen je povezana z višjim tveganjem za klinične dogodke kot so prehodni ishemični napad (TIA), ishemična možganska kap (IS), sistemska embolija (SE), miokardni infarkt (MI) in smrt. Tveganje za možgansko kap je tako kar za 2-2,5-krat večje kot pri osebah brez AF. Prav tako imajo pacienti z AF 1,5-krat večje tveganje za demenco (8)(9).

Atrijska fibrilacija je neredni srčni utrip, ki lahko vodi do možganske kapi, strdkov, srčnega popuščanja in drugih zapletov. Ob normalnem srčnem bitju se srčne stene krčijo, da iztisnejo kri in jo pošljejo po telesu. Ko se sprostijo se srce napolni s krvjo in proces se ponovi. Pri atrijski fibrilaciji pa se srčni atrij krči naključno in včasih tako hitro, da se srčne mišice med kontrakcijami niti nimajo časa sprostiti. Srce drgeta, to pa zmanjša srčno učinkovitost. Pri obolelih to lahko povzroča različne težave, kot na primer vrtooglavico, zasoplost in utrujenost. Možno pa je tudi, da simptomov ni in se pacienti bolezni niti ne zavedajo (10)(11).

Najpogostejši vzroki za razvoj AF so visok krvni tlak, bolezen ščitnice in v manjši meri diabetes ter koronarne bolezni srca. Dodatno tveganje za razvoj AF predstavljajo stres, prekomerni vnos kofeina, alkohola ali drog ter debelost. Določeno tveganje predstavlja tudi prisotnost AF v družini. V namen zgodnjega diagnosticiranja in preprečevanja so bila razvita orodja za prepoznavanje dejavnikov tveganja. V preteklosti je bila glavni vzrok za AF mitralna stenoza, bolezen srčnih zaklopk, ki je sledila revmatski vročici. V zadnjih desetletjih se je incidenca močno zmanjšala, zato je danes govora večinoma o nevalvularni AF, na katero se osredotočamo tudi v nalogi. Paciente kategoriziramo na podlagi najpogostejše oblike, kategorije pa niso medsebojno izključujoče. Paroksimalna AF traja manj kot 7 dni in preneha sama od sebe. Persistentna AF traja več kot 7 dni in jo je potrebno prekiniti s pomočjo kardioverzije. Zadnja kategorija je permanentna AF, ki traja več kot 7 dni in ne omogoča sinusnega ritma. Posamezni pacient ima lahko npr. več epizod paroksimalne AF in občasno persistentno AF. Iz vseh oblik je sčasoma možen razvoj permanentne AF (12)(13).

Zdravljenje običajno vključuje:

- zdravila za preprečevanje možganske kapi,
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma, utripa,
- kardioverzijo – ko s kontroliranim električnim šokom srcu ponovno vrnemo normalni ritem,
- katetrsko ablacijo – ko se del srca, ki povzroča abnormalni srčni ritem, uniči z radiofrekvenčnijsko energijo. Pozneje je lahko potreben srčni spodbujevalnik (11).

1.2.1 Preprečevanje možganske kapi

AF je vodilni vzrok možganske kapi. To je povezano z hiperkoagulabilnim stanjem in posledičnemu nagnjenju k nastanku krvnih strdkov. Večina (66-75 %) možganskih kapi pri pacientih z nevalvularno AF je namreč takšnega izvora, da do možganske kapi pride, ko se v srcu tvori strdek, ki ga odnese v možgane. Tam strdek zamaši žilo in preprečuje normalno prekrvavitev. Sproži jo lahko pretirana aktivacija koagulacije, v kateri veliko vlogo igra trombin. Tako je velik del zdravljenja AF in njenih zapletov pravzaprav preprečevanje možganske kapi. V tej vlogi so antagonisti vitamina K prevladovali kot glavna izbira za preprečitev trombotičnih dogodkov zadnjih 60 let. Hitro delujoči parentalni antikoagulant, kot na primer heparin, so v uporabi za preventivo in začetno zdravljenje tromboembolije in med revaskularizacijo, medtem ko se počasneje delujoči antagonisti vitamina K uporabljajo za dolgoročno terapijo. Kljub nesporni učinkovitosti pri preprečitvi zapletov kot je ishemična možganska kap, se je stroka srečevala s številnimi omejitvami. Varfarin ima namreč precej variabilni farmakokinetični profil in precej interakcij tako s hrano kot z zdravili. To pacientom in zdravstvenim delavcem povzroča precej preglavic, saj je potrebno konstantno nadzorovanje in prilagajanje odmerkov. Pacientom tako mednarodno umerjeno razmerje (ang. *International Normalised Ratio - INR*) pogosto pade izven priporočenih vrednosti (2,0-3,0), kar poveča tveganja za določene dogodke. Če je INR nižji od 2,0 se poveča verjetnost za tvorjenje strdkov, ki privedejo do možganske kapi, medtem ko se pri vrednostih INR višjih od 3,0 zaradi prevelikega zaviranja koagulacije poveča verjetnost za resne krvavitve, vključujoč znotrajmožganske krvavitve (ICH). Tako se pogosto zgodi, da pacienti zaradi zapletov prekinejo s terapijo. Potreba po razvoju alternative je bila več kot očitna in začel se je razvoj novih peroralnih antikoagulantov. Na začetku je bil ta počasnejši kot razvoj parentalnih antikoagulantov, prav tako je določeno zakasnitev v razvoju povzročil umik ksimeletatran leta 2006 zaradi potencialne hepatične toksičnosti (12)(14)(15) .

1.2.2 Najnovejše smernice za preprečevanje možganske kapi

V zadnjih petih letih smo priča revoluciji novih peroralnih antikoagulantov kot alternativni antagonistom vitamina K. Prednosti teh učinkovin so fiksni odmerki brez potrebe po pogostem nadzorovanju, manj interakcij in širše terapevtsko okno. Prav tako v primerjavi z VKA predstavljajo manjše tveganje za znotrajmožgansko krvavitev in manjšo smrtnost zaradi resnih krvavitev. Dodatno prednost predstavlja tudi dejstvo, da je v nasprotju z varfarinom pred večjimi posegi potrebna precej krajša prekinitvev antikoagulacijskega zdravljenja. Prilagoditev v doziranju je potrebna le pri pacientih s slabšo ledvično funkcijo. Trenutno sta na voljo dva razreda NOAC, peroralni direktni inhibitorji trombina (dabigatran) in peroralni direktni inhibitorji faktorja Xa (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban). Te učinkovine, v nasprotju z VKA, ki zavirajo sintezo več od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev (koagulacijskih faktorjev II, VII, IX, X kot tudi proteinov C in S), zavirajo aktivnost le enega koraka v koagulaciji. Po pričakovanjih stroke bodo NOAC kmalu predstavljali velik del klinične prakse in hkrati povečali delež populacije z AF na antikoagulacijski terapiji. S tem bi dosegli tudi zmanjšanje določenega bremena možganske kapi tako za paciente kot za zdravstvo (6).

1.3 Umeščanje novih zdravil in stroškovna učinkovitost

Ob prihodu novega zdravila na trg se moramo vprašati, kako se bo nova strategija primerjala z že obstoječimi. Čeprav je primarni cilj boljša učinkovitost, je v sodobnem svetu pomembno tudi kakšen strošek bo zdravilo predstavljalo plačniku – bodisi pacientu, bodisi zdravstvenemu sistemu. Sredstva za zdravstvo populacije, vključujoč sredstva za financiranje zdravljenja z zdravili, so namreč omejena povsod po svetu. V ta namen se izvajajo farmakoekonomske raziskave, ki ocenjujejo razmerje med učinkovitostjo zdravila in njegovimi stroški. Pomagajo zmanjšati nepotrebne stroške z izboljšanjem učinkovitosti financiranja na pravih področjih. Stroški v raziskavah upoštevajo tako stroške samih zdravil, kot tudi stroške posledic in neželenih učinkov zdravila. Praviloma se uporabljajo matematični modeli, ki so narejeni na podlagi že obstoječih kliničnih raziskav. Pri kroničnih in ponavljajočih se boleznih je najpogosteje uporabljen markovski model. Ključna lastnost markovskih modelov je, da imajo definirana različna zdravstvena stanja, med katerimi pacienti prehajajo v ciklih do konca časovnega okvirja. V vsakem ciklu so podvrženi različnim kliničnim dogodkom, katerim pripišemo stroške in uteži kakovosti življenja in beležimo izide (16)(17).

Izidi farmakoekonomskih raziskav se praviloma izražajo kot prirastek stroškov glede na prirastek učinkovitosti - ICER (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*). Učinkovitost v teh raziskavah pa najpogosteje izražamo kot pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja (ang. *quality adjusted life years gained - QALYg*) oziroma kot pridobljena leta življenja (ang. *life years gained - LYg*). Pri izračunu ICER primerjamo simulirane izide dveh alternativnih načinov zdravljenja, rezultat nam torej nazorno prikazuje potencialno korist določene strategije zdravljenja v primerjavi z alternativno strategijo. Predstavlja ključni pristop pri odločitvah o financiranju zdravila s strani zdravstvenega sistema. Ta običajno opredeli mejni ICER, ki nosilec odločanja sporoča, kolikšni stroški na QALYg so za zdravstveni sistem še sprejemljivi za uvedbo in financiranje novega zdravila. V Sloveniji je ZZS določil mejni ICER pri 25.000 EUR/QALYg (18)(19).

V Sloveniji je za oblikovanje cen zdravil odgovorna Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Postopki so določeni v Pravilniku o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini (Uradni list RS, št. 32/15) (20). Ko zdravilo dobi dovoljenje za promet, je potrebno določiti še, na katero listo bo spadalo. Od tega je namreč odvisno, ali se bo zdravilo financiralo iz sredstev obveznega ali dopolnilnega zavarovanja in v kakšnem deležu. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) razvrsti zdravila na pozitivno listo, vmesno listo, listo bolnišničnih zdravil, ali ostane nerazvrščeno. Na podlagi razvrstitve se nato zdravilo financira v celoti, ali pa v določenem deležu iz obveznega oziroma dopolnilnega zdravstvenega zavarovanja. Če je zdravilo nerazvrščeno, je na voljo le samoplačniško (21)(22).

1.3.1 Ključni parametri farmakoekonomskih raziskav

Strategija zdravljenja

V farmakoekonomskih raziskavah primerjamo dve ali več alternativnih načinov – strategij zdravljenja določene bolezni. Ker se rezultat podaja kot primerjava dveh strategij, moramo izbrati referenčni način zdravljenja, kar običajno predstavlja trenutni SOC (ang. *standard of care*). Prav tako je vključevanje prevelikega števila strategij lahko razlog za slabšo kakovost raziskave, saj je večja verjetnost, da bomo prisiljeni izhajati iz različnih kliničnih študij.

Država

Dve raziskavi, izvedeni v dveh različnih državah, ne bosta imeli enake populacije pacientov, prav tako tudi ne enake zdravstvene oskrbe. Pozorni moramo biti tudi na to, da so rezultati lahko podani v različnih valutah. Razlike so prav tako vidne v stroških samih zdravljenj, zdravstvenih intervencij in oskrbe posledic kliničnih dogodkov.

Vidik raziskave

Raziskava je lahko izpeljana z vidika družbe, zavarovancev zdravstvenih storitev (plačnika) ali izvajalcev zdravstvenih storitev. Vidik plačnika je vezan le na neposredne stroške, medtem ko vidik družbe vključuje tudi posredne stroške in produktivnost populacije. Tako raziskava bolj celovito predstavlja vpliv raziskovanih strategij, vendar je težko primerljiva z raziskavami narejenih na drugih trgih in populacijah. Neposredni in posredni stroški so podrobneje opisani v nižjem podpoglavju »Stroški« (23).

Obdobje analize

Obdobje analize ali njen časovni okvir pomeni čas, v katerem so upoštevani rezultati določene raziskave. Običajno je to izraženo s številom opazovanih let, razen v primerih, ko raziskava traja do smrti pacienta. Takrat je to izraženo kot celotno življenjsko obdobje. Podatek potrebujemo za razumevanje v kakšnem časovnem obdobju bodo izidi in stroški raziskave prisotni in ocenjeni (23).

Diskontna stopnja

Diskontna stopnja omogoča izračun diskontiranih denarnih vrednosti in zdravstvenih izidov. Vrednosti v prihodnosti so pacientom manj vredne v primerjavi s sedanostjo. Imamo preferenco, da se nam željeni dogodki zgodijo čimprej. Diskontna stopnja prikazuje kako pomembno vlogo igra čas pri vrednosti določenega izida za posameznika. Višja kot je diskontna stopnja, višja je preferenca do željenega izida takoj in manjšo vrednost bo imel izid za posameznika, če se namesto danes zgodi šele čez daljše časovno obdobje. Diskontna stopnja v krajših raziskavah, ki trajajo nekaj tednov ali nekaj mesecev, ne igra pomembne vloge. Drugače pa je pri raziskavah, ki trajajo več let, kjer so stroški in izidi poročani skozi daljše časovno obdobje. Farmakoekonomske raziskave se običajno izvajajo skozi daljše časovno obdobje, zato je pomemben izbor diskontne stopnje. Sprememba diskontne stopnje pomeni tudi spremembo rezultatov, na kar je treba še posebej paziti pri usklajevanju raziskav narejenih na različnih trgih (23).

Stroški

Stroške ali ekonomske izide delimo na posredne, neposredne in neotipljive. Neposredne nato razdelimo še na medicinske in nemedicinske. Medicinski so povezani s strategijo zdravljenja in zdravstvenimi izidi. Vključujejo stroške za diagnosticiranje, laboratorijske teste, plačila zdravstvenih delavcev, hospitalizacijo, materiale in stroške zdravil. Drugi, nemedicinski stroški, pa se nanašajo na samo bolezen, na primer pacientovo posebno prehrano, skrbnike in pripomočke za nego na domu. Do posrednih stroškov pridemo zaradi zmanjšanja produktivnosti pacienta, odsotnosti od dela in izgube osebnega dohodka, invalidnosti ali smrti. Med neotipljive stroške pa prištevamo tiste, ki zaradi pacientove bolezni povzročajo trpljenje, bolečino in čustveno prizadetost tako samemu pacientu kot tudi svojcem (23)(24).

Klinični dogodki

Klinični dogodki v življenju določene populacije predstavljajo zaplete kot posledico bolezni pacientov kot tudi stranske učinke same strategije zdravljenja. Vključitev oziroma izključitev določenih kliničnih dogodkov je pomemben del načrtovanja raziskave. Glede na težo lahko namreč izključitev določenega kliničnega dogodka poda zavajajoče rezultate in s tem nosilce odločitev usmeri v napačno smer. Za vsak klinični dogodek je potrebno iz predhodno izvedenih raziskav ugotoviti verjetnost za dogodek in pripadajoče posledice, tako prehodne kot tudi trajne.

1.3.2 Točkovnik CHEERS

Farmakoekonomske raziskave pogosto spremlja precejšnja mera negotovosti, ki izhaja predvsem iz izbire med več verjetnimi zgradbami modelov in izbire spremenljivk. Z vedno večjim številom dostopnih publikacij in oportunitetnih stroškov, sta jasnost in transparentnost vedno bolj pomembni. Čeprav obstaja več različnih smernic in kontrolnih seznamov za poročanje farmakoekonomske raziskave, se pri uredništvih biomedicinskih revij pred uvedbo točkovnika CHEERS (The Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) niso pogosto uporabljali. Tako s strani raziskovalcev kot tudi urednikov biomedicinskih revij je bila izražena želja po sodobnih smernicah poročanja. Delovna skupina strokovnjakov v okviru združenja ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research) je na podlagi že obstoječih smernic razvila točkovnik CHEERS v obliki kontrolnega seznama. Vsebuje šest glavnih kategorij: naslov in povzetek, uvod, metode, rezultate, diskusijo in drugo. Cilj točkovnika CHEERS je

zagotoviti priporočila za optimizacijo poročanja zdravstveno-ekonomskih evalvacij. Namenjen je predvsem raziskovalcem zdravstveno-ekonomskih študij in urednikom znanstvenih revij. Za vrednotenje sta javnosti na voljo tako osnovni kontrolni seznam kot tudi članek z daljšo in podrobnejšo razlago posameznih zahtev točkovnika CHEERS (17)(25).

1.3.3 Pomanjkljivosti in problemi farmakoekonomskih raziskav

Farmakoekonomsko modeliranje je postalo rutinski pristop za predvidevanje stroškovne učinkovitosti novih zdravil. Kot pri vsaki analizi je tudi v farmakoekonomskih raziskavah prisotna določena stopnja negotovosti. V praksi farmakoekonomski modeli ne morejo biti popolnoma točni. Iskanje absolutne točnosti namreč poveča kompleksnost in zviša stroške zbiranja potrebnih podatkov. Prav tako poveča sam čas izdelave modela in možnost za napake. Bolj kompleksni model torej ni vedno tudi primernejši oz. pravilnejši. Negotovosti in razlik med posameznimi raziskavami se je torej potrebno zavedati, jih ovrednotiti ter o njih primerno poročati. V primerjavi s kliničnimi študijami, ki poročajo o posledicah samih intervencij, so pri oblikovanju farmakoekonomskih raziskav pogosto potrebne predpostavke, ki ne temeljijo samo na podatkih kliničnih študij. Že pri sami izbiri vhodnih podatkov lahko različni avtorji izberejo različne klinične študije, ali pa se odločijo za vključitev več kot ene. To vpliva na nadaljnje odločitve izbire vključenih kliničnih dogodkov, kar vpliva na zgradbo modela. Z izločitvijo enega kliničnega dogodka namreč izločimo tudi spremljajoče stroške in potencialni vpliv na QALY, kar spremeni tudi končne rezultate. Poleg tega se zaradi fleksibilnosti obstoječih programov modeliranja farmakoekonomskih modelov pogosto zgodi, da različni avtorji za isto bolezen oblikujejo modele na različne načine. Tako smo priča precejšnjim razlikam med rezultati farmakoekonomskih raziskav, kar pa bi lahko kazalo na slab nadzor kakovosti. V izogib temu se v raziskavah skoraj vedno izvedejo še občutljivostne analize, ki ugotavljajo negotovost različnih podatkov in predpostavk. Pri tem razlikujemo med variabilnostjo in negotovostjo. Variabilnost namreč izhaja iz naravne stohastičnosti in je ni mogoče zmanjšati kljub nadaljnjim raziskavam. Negotovost pa je posledica nepopolnega znanja in se jo torej z večjim številom in bolj zastavljenimi raziskavami do neke mere lahko zmanjša. V grobem v farmakoekonomskih raziskavah razlikujemo med negotovostjo glede izbire virov podatkov uporabljenih za model in negotovostjo glede oblikovanja sklepov. Slednjo lahko dodatno delimo na negotovost parametrov in negotovost zgradbe modela. Predstavljanje negotovosti parametrov in negotovosti izbire virov sta dobro uveljavljeni.

Avtorji farmakoekonomskih raziskav negotovost parametrov poročajo z verjetnostno analizo občutljivosti (PSA). Opazen primanjkljaj je na področju negotovosti zgradbe modela. Večina farmakoekonomskih člankov namreč ne poroča o negotovosti zaradi primernosti predpostavk pri samem modeliranju (16)(17)(25)(26).

2 NAMEN DELA

Namen naloge je ovrednotiti strukturo, parametre in rezultate farmakoeekonomskih modelov za stroškovno učinkovitost dabigatrana za preprečevanje možganske kapi pri pacientih z atrijsko fibrilacijo. Naredili bomo literaturni pregled že razvitih farmakoeekonomskih modelov. Za vrednotenje bomo izbrali tri strukturno različne modele in jih zgradili v programu TreeAge Pro 2011. Prav tako bomo izhajajoče članke točkovali po točkovniku CHEERS. Proučevali bomo dve različni jakosti – 110 mg in 150 mg dvakrat na dan v primerjavi z varfarinom (INR 2,0-3,0). Primerjali bomo vse vhodne podatke – verjetnosti za klinične dogodke, uteži kakovosti življenja in stroške. Izbranim modelom bomo nato stopenjsko poenotili vhodne podatke in strukturo. Na vsaki stopnji bomo izvedli simulacijo in zabeležili stroške, QALY in izračunali ICER. Prav tako bomo zasledovali simulirano število možganskih kapi. Nadalje bomo proučili, kako spremembe posameznih vhodnih podatkov oz. predpostavk modeliranja vplivajo na rezultate in kateri vplivi so največji. Na podlagi rezultatov bomo poskusili posebej ovrednotiti vpliv zgradbe modela in vhodnih podatkov na rezultate analiz stroškovne učinkovitosti.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 Določitev iskalnega profila

V bibliografski podatkovni bazi PubMed smo iskali članke z naslednjim iskalnim profilom »cost effectiveness AND dabigatran AND atrial fibrillation AND stroke«. Vključili smo članke objavljene do novembra 2016.

V sistematični pregled smo zajeli članke, ki:

- so vključevali analizo stroškovne učinkovitosti,
- so vključevali dabigatran in varfarin,
- so se nanašali na preprečevanje možganske kapi pri pacientih z atrijsko fibrilacijo,
- so upoštevali perspektivo plačnika ali družbe.

V sistematičnem pregledu smo izključili:

- članke, ki so opisovali modele za dolgoročno napovedovanje uspešnosti terapije z dabigatranom,
- članke, ki so opisovali klinične dokaze in smernice za zdravljenje z dabigatranom,
- članke, ki niso bili napisani v angleščini,
- pisma uredniku,
- študije, ki so vključevale druge strategije zdravljenja kot antikoagulacijo,
- pregledne članke.

Pri vključenih raziskavah smo spremljali:

- leto publikacije in državo, v kateri se je izvajala raziskava,
- vse strategije zdravljenja uporabljene v raziskavi,
- zgradbo modelov, ki so bili uporabljeni v simuliranju življenja pacientov,
- obdobje trajanje raziskave,
- diskontno stopnjo,
- število zdravstvenih stanj v modelu,
- klinične dogodke, uporabljene v modelu,
- analize občutljivosti,
- stroškovno analizo različnih terapij, kjer so izračunali dodatni strošek zdravljenja na pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja (EUR/QALYg) in pridobljena leta življenja (EUR/LYg).

3.2 Vrednotenje farmakoekonomskih modelov

3.2.1 Selekcija

Iz izbranih raziskav, ki so ustrezale vključitvenim kriterijem, smo za nadaljnjo primerjavo izbrali tri raziskave, osnovane na modelih z različno kompleksnostjo. Prvi izbran model je bil razvit na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani in tudi objavljen v enem izmed pregledanih člankov – Janzic in sod. (27). Drugo izbrano raziskavo so izvedli Freeman in sod. (28) in opisuje model z 11 zdravstvenimi stanji. Želeli smo namreč vključiti raziskavo, ki je bila izvedena s strani neodvisnih raziskovalcev, čemur Freeman in sod. ustreza. Kot tretji oziroma zadnji model smo izbrali najbolj kompleksen in največkrat citirani model, avtorjev Sorensen in sod. (29). Vključeval je največ kliničnih dogodkov izmed treh modelov ter kar 29 zdravstvenih stanj. Gre za t.i. core model, ki je osnova pri pripravi vlog za financiranje v različnih državah. Tako so struktura modela in nekatere predpostavke bolj podrobno opisane v vlogi za financiranje zdravila v UK (12).

3.2.2 Izgradnja modelov

Izbrane modele smo zgradili v programu TreeAge Pro 2011. Modelirali smo le tri strategije – varfarin (INR 2,0-3,0), dabigatran 110 mg (dvakrat na dan) in dabigatran 150 mg (dvakrat na dan). Ostale strategije, ki so bile uporabljene in zmodelirane v nekaterih člankih, smo zanemarili. Model iz članka Janzic in sod. smo dobili od raziskovalca in ga je bilo potrebno za nalogo le nekoliko poenostaviti. Preostala dva modela smo poskusili zgraditi izključno iz člankov. Tako pri Freeman in sod. kot Sorensen in sod. smo večkrat naleteli na težave, saj članki niso zadostno opisovali zgradbe modelov. Tako smo morali manjkajoče podatke in nejasnosti rešiti z dodatnimi predpostavkami. Sheme vseh treh zgrajenih modelov so predstavljene v prilogah 1-3.

Zgrajene modele smo v programu TreeAge Pro 2011 analizirali in zbrali rezultate – stroške in izide strategij in število ene oz. število več možganskih kapi. Primerjali smo jih s podanimi v člankih in poskusili ugotoviti, kje so razlogi za neskladnosti.

3.2.3 Primerjava modelov

Modele smo primerjali na več različnih načinov. Za boljši pregled razlik in podobnosti smo naredili popis vsake posamezne raziskave. Ogledali smo si, katere klinične dogodke vključuje določen model in iz katerih raziskav so pridobili verjetnosti dogodkov. Prav tako smo primerjali stroške dogodkov in stroške posledic dogodkov. Beležili smo začetne uteži kakovosti življenja kot tudi vpliv kliničnih dogodkov. Pozorni smo bili tudi na specifične

predpostavke v povezavi z modeliranjem posamezne raziskave. Primerjali smo rezultate stroškovne učinkovitosti, podane v člankih, kot tudi rezultate zgrajenih modelov. Spremljali smo stroške strategij, QALY, ICER ter število možganskih kapi. Za boljšo primerljivost smo nekatere rezultate podali tudi v relativnih razlikah. Relativna razlika je število, ki se izračuna kot razmerje med absolutno razliko in številom, ki se odšteje ob izračunu absolutne razlike. Nato se pomnoži s številom 100 in poda kot odstotek (30).

Relativna razlika med modeloma = (proučevani model - referenčni model)/referenčni model

3.2.4 Vrednotenje modelov po točkovniku CHEERS

Vse tri članke smo ovrednotili po točkovniku CHEERS, ki je predstavljen v preglednici I. Če je posamezni članek popolnoma ustrezal zahtevi točkovnika smo to označili z 'Da'. Če je članek le delno ustrezal zahtevi, smo to označili z 'Delno', in z 'Ne', kadar članek zahtevi ni ustrezal.

Preglednica I: Opis priporočil točkovnika CHEERS

	Št.	Priporočila
Naslov	1	Identificiranje študije kot ekonomsko oceno ali uporaba specifičnih izrazov, kot so 'analiza stroškovne učinkovitosti' in opis posegov v primerjavi.
Povzetek	2	Zagotovitev strukturiranega povzetka ciljev, perspektive, okolja, metod (vključno z načrtovanjem študije in vhodnih podatkov), rezultatov (tako osnovnih analiz kot analiz negotovosti) in sklepov.
Uvod	3	Zagotovitev prisotnosti jasne izjave o širšem kontekstu za študijo. Predstavitev vprašanj študije in njihovih pomenov za zdravstveno politiko ali sprejemanje odločitev.
Tarčna populacija in podskupine	4	Opis značilnosti populacije osnovne analize in podskupin ter razlog, zakaj so bile izbrane.
Okolje in lokacija	5	Navedba pomembnih vidikov sistema, v katerih je potrebna ena ali več odločitev.
Perspektiva študije	6	Opis perspektive študije in opis povezave s stroški, ki se vrednotijo.
Primerjalne strategije	7	Opis intervencij ali strategij, ki se primerjajo, in navedba, zakaj so bili izbrani.
Časovni okvir	8	Navedba časovnega okvirja, preko katerega se vrednoti stroške in posledice,

		ter razlaga, zakaj je primeren.
Diskontna stopnja	9	Navedba ene ali več diskontnih stopenj za stroške in izide ter razlaga zakaj so primerne.
Izbira zdravstvenih izidov	10	Opis uporabljenih izidov za vrednotenje koristi v evalvaciji.
Merjenje učinkovitosti	11a	<i>Ocene, ki temeljijo na eni študiji:</i> Celoten opis značilnosti zasnove študije učinkovitosti in razlaga, zakaj je zadosten vir klinične učinkovitosti.
	11b	<i>Ocene, ki temeljijo na več študijah:</i> Celoten opis metod, uporabljenih za identifikacijo vključenih študij in sintezo podatkov klinične učinkovitosti.
Merjenje in vrednotenje izidov, vezanih na zdravstveno kakovost življenja	12	Kjer je primerno, opis populacije in metod, uporabljenih za pridobitev uteži kakovosti življenja oz. ocene let zdravstveno kakovostnega življenja.
Ocene virov in stroškov	13a	<i>Ekonomske ocene na podlagi ene študije:</i> Opis pristopov, ki so se uporabili za pridobitev podatkov, povezanih z alternativnimi intervencijami. Opis primarnih in sekundarnih metod raziskave za vrednotenje vsakega vira glede na njegove stroške podane na enoto. Opis narejenih prilagoditev za aproksimacijo oportunitetnih stroškov.
	13b	<i>Ekonomske ocene na podlagi modela:</i> Opis pristopov in virov uporabljenih za pridobitev podatkov, povezanih z zdravstvenimi stanji modela. Opis primarnih in sekundarnih raziskovalnih metod za vrednotenje vsakega vira glede na njegove stroške podane na enoto. Opis narejenih prilagoditev za aproksimacijo oportunitetnih stroškov.
Valuta, datum cen, tečaj	14	Poročilo datumov ocenjenih količin virov in stroškov na enoto. Opis metod za prilagajanje ocenjenih stroškov na enoto za leto poročanja, če je potrebno. Opis metod za pretvorbo stroškov v skupno valuto in tečaj.
Izbira modela	15	Opis in razlogi za izbor specifičnega tipa odločitveno-analitskega modela. Priporočljiva tudi shema modela.
Predpostavke	16	Opis vseh strukturnih in drugih predpostavk, na katerih temelji odločitveno-analitski model.

Analitske metode	17	Opis vseh analitskih metod, ki podpirajo ekonomsko oceno. To lahko vključuje metode za obravnavo asimetričnih, manjkajočih ali cenzuriranih podatkov; metode ekstrapolacije; metode za združevanje podatkov; pristope k validaciji ali prilagoditve (korekcija s polovico cikla) v modelu; metode za obravnavo heterogenosti populacije in negotovost.
Parametri študije	18	Poročilo o vrednostih, razponih, referencah, in če v uporabi, verjetnostnih distribucijah za vse parametre. Priporočljiva tabela vhodnih podatkov.
Prirastek stroškov in izidov	19	Za vsako strategijo, poročilo o srednjih vrednostih glavnih kategorij ocenjenih stroškov in izidov v interesu. Prav tako srednje razlike med primerjalnimi skupinami. Če je primerno, poročanje ICER.
Označitev negotovosti	20a	Ekonomske ocene na podlagi ene študije: opis negotovosti učinkov vzorčenja za ocenjene prirastke stroškov, prirastke učinkovitosti in prirastke stroškovne učinkovitosti skupaj z vplivom metodoloških predpostavk (diskontne stopnje, perspektiva).
	20b	Ekonomska ocena na podlagi modela: opis učinkov vseh vhodnih parametrov na rezultate in njihovo negotovost ter negotovost, povezano s strukturo modela in predpostavk.
Označevanje heterogenosti	21	Kjer je primerno, poročilo o razlikah v stroških, izidih in stroškovni učinkovitosti, ki se lahko pojasnijo z variacijami med podskupinami pacientov z različnimi izhodišnimi karakteristikami ali drugo ugotovljeno variabilnost učinkov, ki se ne zmanjšajo z več podatki.
Ugotovitve študije, omejitve, sovpadanje z že znanimi dognanji	22	Povzetek ključnih ugotovitev študije in opis, kako podpirajo dosežene zaključke. Diskusija o omejitvah in posplošitvah ugotovitev in kako sovpadajo z že znanimi dognanji.
Financiranje	23	Opis, kako je bila raziskava financirana in opis vloge investitorja v identifikaciji, načrtovanju, izvedbi in poročanju analize. Opis drugih nedenarnih virov podpore.
Navzkrižje interesov	24	Opis vseh možnosti za navzkrižje interesov od kateregakoli izmed udeležencev študije v skladu s politiko revije. V primeru odsotnosti politike revije priporočamo, da avtorji delujejo v skladu s priporočili »International Committee of Medical Journal Editors«.

ICER: razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti

3.2.5 Stopenjsko poenotenje vhodnih podatkov

Želeli smo ugotoviti, kako in v kakšni meri bi na rezultate vplivalo poenotenje vhodnih podatkov vseh treh modelov. Prav tako nas je zanimalo, kateri podatki in predpostavke modelov imajo največji vpliv na rezultate. Zato smo se odločili za stopenjski poseg v vhodne podatke oz. strukturo modelov in analizo. Izbrali smo najkompleksnejši model, ki je vseboval največ kliničnih dogodkov. Poenotenje smo tako osnovali na njegovih podatkih. Za izhodiščni model smo zaradi vpliva diskontne stopnje na rezultate izbrali zgrajene modele z že poenoteno diskontno stopnjo 5 %. Na vsaki naslednji stopnji smo poenotili izbran sklop stroškov, verjetnosti dogodkov ali uteži kakovosti življenja. Poenotena preglednica vhodnih podatkov je razvidna v prilogah 4, 5 in 6. Poskusili smo čim manj posegati v samo strukturo modela, kar pomeni, da nismo izključevali ali vključevali določenega dogodka ali pa možnosti smrti ob dogodku, četudi je to vključeval Sorensen in sod., drugi model pa ne. Podobno smo pristopali pri posledicah dogodkov in njihovih stroških. Kjer ni bilo mogoče poenotiti vhodnih podatkov zaradi posledičnega posega v strukturo modela, smo se odločili za spremembe v modelu Sorensen in sod. Stroške smo predhodno pretvorili v skupno valuto evro. Uporabili smo pretvorni tečaj z dne 17.11.2016 in sicer 0,932 za 1 USD ter 0,695 za 1 CAD. Po ugotovitvi, kako posamezni sklopi vplivajo na spremembo rezultatov analiz modelov, smo smiselno izbrali še 2 vmesna modela. Vmesni model 1 je skupek tako prvega sklopa poenotenja vseh cen kot tudi drugega – poenotenja vseh uteži kakovosti življenja. Vmesni model 2 je enak modelu 13 in se od vmesnega modela 1 razlikuje po tem, da ima dodatno poenotene še tablice umrljivosti, vse osnovne verjetnosti za klinični dogodek in njihove posledice, vse prekinitve zdravljenja ter relativne vrednosti za spremembo verjetnosti kliničnih dogodkov. Poleg stopenjskega poenotenja podatkov smo se odločili še za poenotenje na principu minimalnega modela. Podatki, ki smo jih vnesli, so še vedno izhajali iz Sorensen in sod., vendar smo vsak klinični dogodek, ki ni bil prisoten v vseh treh modelih izključili. Na vsaki stopnji smo zabeležili rezultate kot v predhodnih analizah – stroške in izide strategij ter število možganskih kapi. Tako smo naredili 14 modelov, ki so podrobneje opisani v nadaljevanju:

- Model 1: Diskontna stopnja – diskontno stopnjo smo pri vseh treh modelih poenotili v 5 % letno. Ta model je bil osnovni model za nadaljnje analize in primerjave.
 - Model 2: izhaja iz modela 1. Dodatno poenotenje cene zdravil.

- Model 3: izhaja iz modela 2. Dodatno poenotenje cen nadzora za posamezno strategijo.
 - Model 4: izhaja iz modela 3. Poenotenje vseh stroškov modela.
 - Model 5: izhaja iz modela 1. Dodatno poenotenje začasnih uteži kakovosti življenja.
 - Model 6: izhaja iz modela 5. Poenotenje vseh uteži kakovosti življenja.
- Vmesni model 1: poenotenje diskontne stopnje, vseh uteži kakovosti življenja in vseh stroškov.
 - Model 7: izhaja iz vmesnega modela 1. Dodatno poenotene tablice umrljivosti.
 - Model 8: izhaja iz modela 7. Dodatno poenotene verjetnosti za smrt brez kliničnega dogodka.
 - Model 9: izhaja iz modela 8. Dodatno poenotene prekinitve zdravljenja brez kliničnega dogodka.
 - Model 10: izhaja iz modela 9. Dodatno poenotene vse prekinitve zdravljenja.
 - Model 11: izhaja iz modela 10. Dodatno poenotene osnovne vrednosti verjetnosti za klinične dogodke.
 - Model 12: izhaja iz modela 11. Dodatno poenotene vrednosti verjetnosti za posledice kliničnih dogodkov.
 - Model 13: izhaja iz modela 12. Dodatno poenotene relativne vrednosti za spremembo verjetnosti za klinične dogodke ob dogodku oz. starosti.
 - Vmesni model 2 = model 13.
 - Model 14: izhaja iz vmesnega modela 2: izključitev vseh kliničnih dogodkov, ki niso prisotni v vseh treh modelih. To je tudi minimalni model.

4 REZULTATI

4.1 Pregled farmakoekonomskih raziskav z dabigatranom

Začetni iskalni profil je zajemal 107 člankov, ki so ustrezali iskalnemu profilu »cost effectiveness AND dabigatran AND atrial fibrillation AND stroke«. Iz teh smo izključili članke, ki niso bili poročani v angleščini, pisma uredniku, članke, ki so vključevali druge strategije zdravljenja kot antikoagulacijo, članke, ki so opisovali modele za dolgoročno napovedovanje uspešnosti terapije z dabigatranom, članke, ki so opisovali klinične dokaze in smernice za zdravljenje z dabigatranom ter pregledne članke. Naš končni rezultat je obsegal 38 člankov.

Raziskave so bile izvedene tako z vidika plačnika (28 raziskav), kot z vidika družbe (5 raziskav). Štiri raziskave so vključevale tudi »real world« analizo. Te niso vključevale le neposrednih medicinskih stroškov, temveč tudi posredne stroške kot je izguba produktivnosti. Strategije so vključevale obe dozi dabigatrana (110 mg in 150 mg), sekvenčno odmerjanje dabigatrana (do 80. leta dabigatran 150 mg dvakrat na dan, po 80. letu dabigatran 110 mg dvakrat na dan), varfarin, apiksaban, edoksaban, rivaroksaban, acetilsalicilna kislina, acetilsalicilna kislina in klopidrogel, ter potek bolezni brez zdravljenja. Večina raziskav (27), je trajala do konca življenjskega obdobja pacientov. Ostale so imele krajši časovni okvir in sicer 20 let (6 raziskav), 30 let (2 raziskavi), 35 let (1 raziskava) ter do 90. leta (1 raziskava). Diskontna stopnja v raziskavah je nihala od 1,5 do 5 % in je bila upoštevana tako na kliničnih kot humanističnih izidih. Ker so bile raziskave izvedene v različnih državah, so bili tudi rezultati podani v različnih valutah in tako niso bili direktno primerljivi. Učinkovitost je bila predstavljena z LY in QALY. Predstavljen je bil tudi ICER. Vseh 38 raziskav je zaključilo, da je dabigatran (strategiji sekvenčnega odmerjanja dabigatrana oziroma dabigatran 150 mg dvakrat na dan) stroškovno učinkovit za preprečevanje kapi pri pacientih z nevalvularno AF v primerjavi z varfarinom. V petih raziskavah je imel apiksaban podaljšano dominanco nad dabigatranom 150 mg (dvakrat na dan). To pomeni, da je dabigatran 150 mg (dvakrat na dan) v primerjavi z varfarinom sicer stroškovno učinkovita strategija, vendar ima apiksaban še boljše rezultate - nižji ICER, kar pomeni, da je apiksaban najboljša izbira za zdravljenje.

V preglednici II so predstavljeni raziskovalni članki, ki so bili primerni za selekcioniranje med izbranimi vključitvenimi in izključitvenimi kriteriji. V preglednici III je bolj podrobno predstavljena sama zgradba modelov.

Preglednica II: Osnovne informacije obravnavanih člankov farmakoekonomskih raziskav dabigatrana

Raziskava in leto publikacije	Država	Strategije	Model	Perspektiva	Diskontna stopnja (%)
Andrikopoulos in sod. (2013)(31)	Grčija	D110 D150 W AS	markovski model	perspektiva plačnika	3,5
Bergh in sod. (2013)(32)	Južna Afrika	Dseq W	markovski model	perspektiva plačnika	NP
Chang in sod. (2014)(33)	Tajvan	Dseq W	markovski model	dodana »real world« analiza	3,5
Chevalier in sod. (2014)(34)	Francija	Dseq W	markovski model	dodana »real world« analiza	4
Clemens in sod. (2014)(35)	ZDA	D150 W	markovski model	perspektiva plačnika	3
Costa in sod. (2015)(36)	Portugalska	Apik D110 D150 Riva W	markovski model	perspektiva plačnika	5
Coyle in sod. (2013)(37)	Kanada	Apik D110 D150 Riva W	markovski model	perspektiva plačnika	5
Davidson in sod. (2013)(38)	Švedska	Dseq W	markovski model	družbena perspektiva	3
Freeman in sod. (2010)(28)	ZDA	D110 D150 W	markovski model	družbena perspektiva	3
Galvani in sod. (2015)(39)		D110 D150 AS W	markovski model	NP	NP
Gonzalez-Juanatey in sod. (2012)(40)	Španija	Dseq W	markovski model	dodana družbena in »real world« perspektiva	3

Harrington in sod. (2013)(41)	ZDA	Apik D150 Riva W	markovski model	družbena perspektiva	3
Hernandez in sod. (2016)(42)	ZDA	Edoks Apik D110 D150 Riva W	markovski model	perspektiva plačnika	3
Janzic in sod. (2014)(27)	Slovenija	Apik D150 Edoks Riva W Wgg	markovski model	perspektiva plačnika	3
Kamel in sod. (2012b)(43)	ZDA	D150 W	markovski model	družbena perspektiva	3
Kansal in sod. (2012)(44)	Kanada	Dseq W Riva	markovski model	perspektiva plačnika	5
Kansal in sod. (2012b)(45)	Kanada	Dseq AS W Brez ZD	markovski model	perspektiva plačnika	3,5
Kongnakorn in sod. (2014b)(46)	Belgija	Apik D110 Dseq Riva W	markovski model	perspektiva plačnika	1,5 3*
Krejczy in sod. (2014)(47)	Nemčija	Apik D110 D150 Riva W	markovski model	perspektiva plačnika	5

Langkilde in sod. (2012)(48)	Danska	Dseq W	markovski model	perspektiva plačnika	2
Lanitis in sod. (2014b)(49)	Francija	Apik D110 D150 Dseq Riva AS W	markovski model	perspektiva plačnika	4
Lip in sod. (2014)(50)	UK	Apik D150 D110 Riva W	markovski model	perspektiva plačnika	3,5
Liu in sod. (2016)(51)	ZDA	D110 D150 Riva Apik W	markovski model	perspektiva plačnika	3,5
Nshimyumukiza in sod. (2013)(52)	Kanada	D150 W Wgg	markovski model	perspektiva plačnika	3
Pink in sod. (2011)(53)	UK	D110 D150 Dseq W	model simulacije diskretnih dogodkov	perspektiva plačnika	3
Pink in sod. (2014)(54)	UK	Apik D150 Riva W	model simulacije diskretnih dogodkov	perspektiva plačnika	3
Pletscher in sod. (2013)(55)	Švica	D110 D150 Dseq PPC	markovski model	perspektiva plačnika	2
Rognoni in sod. (2014) (56)	Italija	Apik	markovski model	perspektiva plačnika	3,5

		D150 Riva W			
Salata in sod. (2016)(57)	ZDA	D150 W	markovski model	družbena perspektiva	3
Shah in sod. (2011)(58)	ZDA	D110 D150 AS AS+KG W	markovski model	perspektiva plačnika	3
Shah in sod. (2016)(59)	ZDA	D150 Riva Apik Edoks W	markovski model	perspektiva plačnika	3
Sorensen in sod. (2011)(29)	Kanada	Dseq W	markovski model	perspektiva plačnika	5
Verhoef in sod (2014)(60)	UK, Danska	Apik Riva D Kumarin	markovski model	perspektiva plačnika	1,5/3,5* 4/3,5*
Wang in sod. (2014)(61)	Singapur	D110 D150 Riva W	markovski model	perspektiva plačnika	3
Wisloff in sod. (2014)(62)	Norveška	Apik D110 Dseq Riva W	markovski model	perspektiva plačnika	4
Wouters in sod. (2013)(63)	Belgija	Dseq W	markovski model	dodana »real world«perspektiva	1,5 3*
You in sod. (2012)(64)	Kitajska	D110 D150 Wg	markovski model	perspektiva plačnika	3

Zheng in sod. (2014)(65)	UK	Apik Dseq Riva W	markovski model	perspektiva plačnika	3,5
--------------------------	----	---------------------------	-----------------	----------------------	-----

Apik: apiksaban; AS: acetilsalicilna kislina; D110: dabigatran 110 mg (dvakrat na dan); D150: dabigatran 150 mg (dvakrat na dan); Dseq: sekvenčno odmerjanje dabigatrana; Edoks: edoksaban; KG: klopidogrel; NP: ni podatka; PPC: fenprokumon; Riva: rivaroksaban; ZD: zdravljenje; UK: Združeno kraljestvo Velike Britanije in Severne Irske (ang. *United Kingdom*); W: varfarin; Wgg: varfarin uveden na osnovi genotipizacije; ZDA: Združene države Amerike; *: različni diskontni stopnji za stroške in QALY.

Preglednica III: Pregled zgradbe modelov obravnavanih farmakoeкономskih raziskav dabičatrana

Raziskava in leto publikacije	Število zdravstvenih stanj	Dolžina cikla	Obdobje analize	Klinični dogodki
Andrikopoulos in sod. (2013)(31)	29	3 mesece	doživljenjsko	IS, HK, TIA, SE, MI, ICH, ECH, smrt
Bergh in sod. (2013)(32)	29	3 mesece	doživljenjsko	IS, TIA, ICH, HK, ECH, blaga krvavitev, smrt
Chang in sod. (2014) (33)	23	3 mesece	doživljenjsko	IS, TIA, SE, HK, ICH, MI, ECH, smrt
Chevalier in sod. (2014)(34)	23	3 mesece	doživljenjsko	IS, ICH, HK, SE, ECH, MI, TIA, smrt
Clemens in sod. (2014)(35)	23	3 mesece	doživljenjsko	IS, TIA, SE, MI, ICH, ECH, smrt
Costa in sod. (2015) (36)	11	1,5 meseca	doživljenjsko	SE, IS, krvavitev, MI, smrt
Coyle in sod. (2013)(37)	13	3 mesece	doživljenjsko	TIA, možganska kap, krvavitev, MI, PE, smrt
Davidson in sod. (2013)(38)	4	12 mesecev	20 let	IS, SE, GI krvavitev, resna ECH, blaga ECH, MI, smrt
Freeman in sod. (2010)(28)	9	2 tedna	doživljenjsko	IS, ICH, MI, resna ECH, blažja ECH, TIA, smrt
Galvani in sod. (2015)(39)	NP	1 leto	30 let	NP
Gonzalez-Juanatey in sod. (2012)(40)	29	3 mesece	doživljenjsko	ICH, HK, ECH, SE, TIA, MI, smrt
Harrington in sod. (2013)(41)	6	1 mesec	30 let	IS, MI, ICH, GI krvavitev, blaga krvavitev, smrt
Hernandez in sod. (2016)(42)	7	1 leto	do 90. leta	resna možganska kap, ECH, ICH, drugi tromboembolični dogodek, smrt
Janzic in sod. (2014)(27)	6	1 mesec	doživljenjsko	IS, ICH, MI, resna ECH, SE, smrt
Kamel in sod. (2012b)(43)	6	1 mesec	20 let	IS, ICH, TIA, MI, resna ECH, smrt
Kansal in sod. (2012)(44)	29	3 mesece	doživljenjsko	IS, SE, TIA, MI, ICH, resna ECH, blaga ECH, smrt
Kansal in sod. (2012b) (45)	29	3 mesece	doživljenjsko	IS, HK, SE, TIA, MI, ICH, resna ECH, blaga ECH, smrt
Kongnakorn in sod. (2014b)(46)	10	6 mesecev	doživljenjsko	SE, IS, krvavitev, MI, smrt
Krejczyk in sod. (2014) (47)	8	12 mesecev	20 let	kap, resna krvavitev, blažja ECH, MI, smrt
Langkilde in sod. (2012)(48)	29	3 mesece	doživljenjsko	IS, ICH, HK, SE, TIA, resna ECH, blaga ECH, smrt
Lanitis in sod. (2014b)(49)	10	1,5 meseca	doživljenjsko	SE, IS, krvavitev, MI, smrt
Lip in sod. (2014)(50)	11	1,5 meseca	doživljenjsko	SE, IS, krvavitev, MI, smrt
Liu in sod. (2016)(51)	7	1,5 meseca	doživljenjsko	IS, HK, MI, SE, smrt
Nshimyumukiza in sod. (2013)(52)	3	1 dan	doživljenjsko	hemoragični dogodek, tromboembolični dogodek, smrt
Pink in sod. (2011)(53)	NR	/	doživljenjsko	Kap, SE, PE, TIA, MI, srčna odpoved, smrt zaradi žilnih zapletov, blaga ECH, resne ECH, smrt
Pink in sod. (2014)(54)	NR	/	doživljenjsko	Kap, SE, PE, TIA, MI, srčna odpoved, smrt zaradi žilnih

				zapletov, blaga ECH, resne ECH, smrt
Pletscher in sod. (2013)(55)	29	3 mesece	doživljenjsko	IS, SE, TIA, ICH, HK, ECH, blažja krvavitev, MI, smrt
Rognoni in sod. (2014)(56)	6	3 mesece	doživljenjsko	ICH, MI, ECH, smrt
Salata in sod. (2016)(57)	6	1 mesec	35 let	IS, ICH, ECH, MI, smrt
Shah in sod. (2011)(58)	7	1 mesec	20 let	MI, TIA, IS, ICH, ECH, smrt
Shah in sod. (2016)(59)	7	1 mesec	doživljenjsko	MI, ICH, ECH, možganska kap, smrt
Sorensen in sod. (2011)(29)	29	1 mesec	20 let	IS, ICH, HK, SE, TIA, resna ECH, blaga ECH, smrt
Verhoef in sod (2014)(60)	9	1 mesec	doživljenjsko	IS, TIA, MI, SE, ICH, ECH, smrt
Wang in sod. (2014)(61)	6	1 mesec	20 let	TIA, IS, ICH, ECH, MI, smrt
Wisloff in sod. (2014)(62)	7	12 mesecev	doživljenjsko	GI krvavitev, IS, ICH, MI, smrt
Wouters in sod. (2013)(63)	29	3 mesece	doživljenjsko	IS, ICH, HK, SE, TIA, resna ECH, blaga ECH, smrt
You in sod. (2012)(64)	9	1 mesec	25 let	dispepsija, MI, IS, ICH, ECH, smrt
Zheng in sod. (2014)(65)	29	3 mesece	doživljenjsko	IS, SE, MI, TIA, ICH, blaga ECH, smrt

ECH: zunaj možganska krvavitev (ang. *extracranial hemorrhage*); GI: gastrointestinalno; HK: hemoragična možganska kap; ICH: znotraj možganska krvavitev (ang. *intracranial hemorrhage*); IS: ishemična možganska kap (ang. *Ishemic stroke*); MI: miokardni infarkt; NP: ni podatka; NR: ni relevantno; PE: pljučna embolija; SE: sistemska embolija; TIA: prehodni ishemični napad (ang. *transient ischemic attack*).

4.2 Vrednotenje farmakoekonomskih modelov

4.2.1 Selekcija

Raziskava Janzic in sod.

Raziskava je za simulacijo uporabila markovski model, verjetnosti za dogodke izhajajo iz kliničnih raziskav o učinkovitosti in varnosti NOAC, ki so bili poročani v znanstvenih člankih. Tako so podatki o učinkovitosti dabigatrana glede na varfarin povzeti po raziskavi RE-LY (3). Analiza je bila izvedena s perspektive plačnika. Med seboj so primerjali več strategij – varfarin (INR 2,0-3,0), varfarin uveden s pomočjo genotipov, dabigatran (150 mg dvakrat na dan), rivaroksaban (20 mg), apiksaban (5 mg) in edoksaban (60 mg). Pacienti, ki so vstopali v model so imeli povečano tveganje za možgansko kap z vrednostjo točkovnika za oceno tveganja za možgansko kap 2 (CHADS₂) in povprečno starost 70 let. Pacienti so v modelu pričeli z antikoagulacijsko terapijo. Vsak cikel je trajal 1 mesec, analiza je potekala 50 let oziroma do smrti. Uporabljena je bila letna diskontna stopnja 3 %. Vključeni so bili stroški za nadzor odmerjanja tako varfarina kot tudi NOAC. Za splošno smrtnost so uporabili tablice smrtnosti slovenske populacije, vključujoč višje vrednosti za paciente z invalidnostjo, ki je bila posledica predhodne možganske kapi. Raziskava je bila opravljena kot del akademskega raziskovanja na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani brez zunanje financiranja.

Model ima 6 zdravstvenih stanj:

- zdrav, z atrijsko fibrilacijo,
- brez posledic, na zdravljenju,
- invalidnost, na zdravljenju,
- brez posledic, brez zdravljenja,
- invalidnost, brez zdravljenja,
- smrt.

V vsakem ciklu so bili pacienti podvrženi enemu izmed kliničnih dogodkov: ishemični možganski kapi, sistemski emboliji, miokardnemu infarktu, znotrajmožganski krvavitvi (ICH) in drugim resnim krvavitvam (ECH). Po dogodkih ICH ali resni ECH so predpostavili, da pacienti prenehajo z zdravljenjem. Upoštevano je bilo tudi prenehanje z zdravljenjem zaradi drugih razlogov – brez kliničnega dogodka. Pacienti, ki so z zdravljenjem prenehali, so takoj izgubili vse klinične koristi antikoagulacijskega zdravljenja. Sekundarna terapija ni bila vključena v raziskavo. Po ishemičnih dogodkih je

bila vključena prilagoditev verjetnosti za nadaljnje klinične dogodke. Po resnih dogodkih IS ali ICH ni bilo možno izboljšanje v stopnji invalidnosti.

Rezultati so pokazali, da je bila stroškovna učinkovitost NOAC za preprečevanje možganske kapi pri pacientih z AF občutljiva na uspešnost vodenja antikoagulacijskega zdravljenja z varfarinom. Izvedena je bila tako enosmerno občutljivostna analiza kot tudi PSA. Vse do 65 % urejenosti časa v terapevtskem območju pri varfarinu so bile strategije NOAC bolj stroškovno učinkovite. Nad 65 % pa je bil ICER NOAC višji in tako bolj stroškovno učinkovita strategija varfarin. Enosmerna občutljivostna analiza je pokazala, da imajo največji vpliv na rezultate parametri učinkovitosti in cene posameznih NOAC.

Raziskava Freeman in sod.

V programu TreeAge so zgradili markovski model, ki so ga uporabili za napovedovanje izidov. Vhodne podatke so črpali večinoma iz raziskave RE-LY (3). V članku je podano, da je bila raziskava izvedena s perspektive družbe na ameriškem trgu. Primerjane so bile tri strategije – varfarin (INR 2,0-3,0), dabigatran 110 mg (dvakrat na dan), dabigatran 150 mg (dvakrat na dan). Pacienti, ki so vstopali v model, so imeli nevalvularno AF, vrednost CHADS₂ 1 ali višje in povprečno starost 65 let. Prav tako je bilo zahtevano, da so pacienti brez kontraindikacij za zdravljenje z antikoagulantami. Vsak cikel je trajal 2 tedna, analiza pa je potekala 35 let oz. do smrti. Cena dabigatrana v času raziskave še ni bila določena v ZDA, zato so predpostavili, da bi bila cena 1,5-krat večja od cene v UK. Vključeni so bili tudi stroški obiska pri zdravniku po 1 mesecu, nato prvo leto vsake 3 mesece in v nadaljnjih letih vsake 4 mesece. Uporabljena je bila letna diskontna stopnja 3 %. Raziskavo so financirale neodvisne organizacije v ZDA, in sicer »American Heart Association« in »the Veterans Affairs Health Services Research & Development Service«.

Model je imel 9 zdravstvenih stanj: brez dogodka in nevalvularna AF, reverzibilni ishemični nevrološki deficit (ang. *Reversible Ischemic Neurological Deficit - RIND*), blaga možganska kap, srednje resna do resna ishemična možganska kap, blaga znotrajmožganska krvavitev, srednje resna do resna znotrajmožganska krvavitev, miokardni infarkt, ishemična možganska kap in znotrajmožganska krvavitev ter smrt. Beležil je naslednje klinične dogodke: prehodni ishemični napad, možganska kap, znotrajmožganska krvavitev, zunajmožganska krvavitev, miokardni infarkt in smrt. Raziskava je predpostavljala, da je vsaka naslednja ishemična možganska kap hujša kot predhodna. Vsebovala je tudi različne prilagoditve verjetnosti za klinične dogodke po določenem starostnem obdobju. Opravljena

je bila enosmerna občutljivostna analiza vseh vključenih spremenljivk. Prav tako je bila opravljena dvosmerna občutljivostna analiza, kjer so opazovali stroškovno učinkovitost dabigatrana pri različnih kombinacijah tveganj za znotrajmožgansko krvavitev in ishemično možgansko kap. Nato so v občutljivostno analizo vključili še variacije CHADS₂ vrednosti. Izvedena je bila tudi PSA, kjer so uporabili simulacije Monte Carlo prvega reda z naključnim vzorčenjem vseh spremenljivk 10.000-krat.

Rezultati so pokazali, da je dabigatran 150 mg (dvakrat dnevno) v osnovni analizi bolj stroškovno učinkovit kot dabigatran 110 mg (dvakrat dnevno). Občutljivostne analize so pokazale, da več spremenljivk ključno vpliva na stroškovno učinkovitost dabigatrana, kot na primer cena zdravila, tveganja za možgansko kap in znotrajmožgansko krvavitev, starost, uteži kakovosti življenja, stroški po dogodku znotrajmožganska krvavitev. Največji vpliv na rezultate je imela cena zdravila. Njihove končne ugotovitve so bile, da bi najboljša alternativa varfarinu za preprečitev možganske kapi pri pacientih nad 65 let z atrijsko fibrilacijo lahko bil dabigatran 150 mg (dvakrat na dan). Ob določeni dopustni meji za stroške na QALY 50.000 USD, bi bil dabigatran 110 mg (dvakrat dnevno) prednostna terapija za paciente z nizkim tveganjem za možgansko kap (CHADS₂ 0 ali 1). Pri pacientih z nizkim tveganjem za znotrajmožgansko krvavitev, bi lahko imela prednost terapija z varfarinom, vseeno pa je za nekatere še vedno boljša terapija samo z acetilsalicilno kislino.

Raziskava Sorensen in sod.

Uporabili so markovski model, večino vhodnih podatkov so vzeli iz raziskave RE-LY (3). Kjer je bila ta nezadostna, so uporabili alternativne vire kot npr. Hylek et. al. (66). Raziskava je bila izvedena s perspektive plačnika, ministrstva za zdravje v Kanadi. Pri osnovni analizi so primerjali strategijo varfarina (INR 2,0-3,0) s sekvenčnim odmerjanjem dabigatrana. Pacienti, ki so vstopali v model so bili diagnosticirani z nevalvularno atrijsko fibrilacijo in so imeli vsaj še en dodatni faktor tveganja za ishemično možgansko kap ali embolijo ali pa zmanjšan iztisni delež levega prekata in so bili primerni za antikoagulacijsko zdravljenje. Vstopno kohorto so razdelili glede na starost (manj od 80 let, več od 80 let) in vrednost CHADS₂ (0-6). Povprečna starost pacientov, ki so vstopali v model, je bila 69 let, populacija pa je vsebovala 65 % moških. Populacijo so v modelu razdelili tudi na to, ali so pred tem že imeli ishemično možgansko kap ali ne (upoštevali so TIA, IS in SE). Vsak cikel je trajal 3 mesece, analiza pa je potekala 35 let oziroma do

smrti. Uporabljena je bila letna diskontna stopnja 5 %. Raziskavo je financiralo podjetje Boehringer Ingelheim Canada Ltd.

Predpostavili so, da je bila v času zdravljenja učinkovitost kateregakoli izmed zdravil konstantna. Pacienti, ki so z zdravljenjem prenehali zaradi krvavitev, so takoj izgubili vse klinične koristi antikoagulacijskega zdravljenja (drugačna tveganja za dogodke). Pacientom ni bilo dovoljeno izboljšanje po resnem dogodku, kot so ishemična možganska kap, hemoragična možganska kap (HK), znotrajmožganska krvavitev. Možno je bilo le poslabšanje ali ohranitev na istem nivoju invalidnosti. Po resni zunajmožganski krvavitvi, ki ni vodila v smrt, so predpostavili, da polovica pacientov trajno preneha z zdravljenjem. Pacienti, ki so doživeli ishemično možgansko kap ali znotrajmožgansko krvavitev z blago ali resno invalidnostjo, so imeli prilagojeno tveganje za smrt brez dogodka. Smrtnost, prilagojena na starost, je bila vzeta iz Kanadske nacionalne statistike. Odštete so bile vrednosti smrti zaradi katerega izmed kliničnih dogodkov v izogib dvojnemu štetju. Model ima 29 zdravstvenih stanj.

Klinični dogodki: ishemična možganska kap, prehodni ishemični napad, sistemska embolija, akutni miokardni infarkt, znotrajmožganska krvavitev, hemoragična možganska kap, resna zunajmožganska krvavitev, blažja krvavitev, smrt.

Ko je pacient doživel prvo ishemično možgansko kap, sta se k osnovni CHADS₂ vrednosti prišteli dve točki, ob vsaki naslednji se vrednost ni spremenila. Podobno se je k vrednosti prištela ena točka, ko je pacient presegel 75 let. Tveganje za ECH se je po 70. letu starosti podvojilo. Posledice so bile definirane s pomočjo »modified Rankin Score« in »Glasgow Outcomes Scale«, smrtnosti, zmanjšanja kakovosti življenja, spremembe zdravljenja in sprememb tveganj za prihodnje dogodke. Poleg prenehanja zdravljenja zaradi krvavitev so v raziskavi pri vseh strategijah upoštevali tudi dogodke, ko so pacienti prenehali z zdravljenjem zaradi drugih razlogov. V ta namen so bile ocenjene Weibullove funkcije preživetja. Po šestih letih zdravljenja so predpostavili, da pacienti ostanejo na zdravljenju, prekinitvev ni več možna.

Opravljena je bila enosmerna občutljivostna analiza za osnovno analizo, ki je pokazala, da so imele največji vpliv spremenljivke, kot je kontrola INR, stroški nadaljnje oskrbe pacientov s kakršnokoli invalidnostjo, prav tako čas raziskave in število ciklov. Vključena je bila tudi PSA. Rezultati so pokazali, da so pacienti zdravljeni z dabigatranom doživeli

manj znotrajmožganskih krvavitev in možganskih kapi, in da je dabigatran stroškovno učinkovita alternativa antikoagulacijskega zdravljenja na kanadskem trgu.

4.2.2 Izgradnja modelov

Preglednica VI prikazuje nejasnosti, na katere smo naleteli ob izgradnji modelov Freeman in sod. in medtem ko preglednica VII predstavlja nejasnosti pri modelu Sorensen in sod.

Preglednica VI: Freeman - Nejasnosti in naše predpostavke

Nejasnosti	Naše predpostavke
Struktura	
Schema modela ločuje zdravstveno stanje RIND in zdravstveno stanje, kjer so pacienti brez posledic, vendar članek navaja enake stroške in uteži kakovosti življenja.	Združitev RIND in zdravstvenega stanja, kjer so pacienti brez posledic v eno zdravstveno stanje.
Schema modela ločuje dogodka TIA in ishemična možganska kap, vendar ni podane verjetnosti za dogodek TIA. Podano je le, da je od vseh INE 28 % dogodkov TIA.	Vrednosti vzamemo iz študije RE-LY, vrednosti »Stroke or systemic embolism« za posamezno strategijo pomnožimo z 0,28. Pri računanju vrednosti za acetilsalicilno kislino pomnožimo vrednost za varfarin z RR podan pri IS v tabeli vhodnih podatkov.
Schema modela prikazuje stanje možganske kapi in ICH, vendar manjkajo ključne informacije.	Pacienti v to stanje preidejo, ko se zgodita oba dogodka v katerem koli vrstnem redu. Pacienti nimajo možnosti prehoda v drugo stanje, imajo uteži kakovosti življenja za srednje resni do resni nevrološki dogodek. V primeru ponovne možganske kapi ali ICH sledi smrt. Glede na zasnovo modela smo uporabili le verjetnosti za dogodke za acetilsalicilno kislino.
Schema modela združuje blage ECH in resne ECH, članek opisuje krvavitve kot združen dogodek, tabela vhodnih podatkov pa prikazuje tri veje - ICH, blage ECH in resne ECH.	Modeliranje na podlagi tabele vhodnih podatkov.
Verjetnosti za dogodek	
Manjkajoči vhodni podatki za MI pri strategiji acetilsalicilna kislina.	Vrednosti so enake kot pri varfarinu.
Manjkajoči vhodni podatki za razporeditev po dolgoročnih posledicah IS za acetilsalicilno kislino.	Vrednosti so enake kot pri varfarinu.
Manjkajoči vhodni podatki za razporeditev po dolgoročnih posledicah za ICH pri vseh strategijah.	Vrednosti vzete iz primerljive študije Soyoon Lee in sod. (67).
Manjkajoče tablice umrljivosti.	Vrednosti pridobljene iz »United States Life Tables, 2004, Arias«, preglednica V (68).
Nejasno opredeljena prilagoditev za splošno umrljivost pacientov z nevalvularno AF z zgodovino možganske kapi.	Uporaba prilagoditve le ob dogodku IS, ob dogodku ICH pa ne.
Stroški	
Nejasno opredeljeni stroški za INR preglede.	Podani stroški veljajo za enkratni pregled, 14 pregledov letno.
Ni opredeljeno, če so diskontirani tudi prehodni stroški in prehodni QALY.	Diskontiranje prehodnih stroškov in prehodnih QALY s 3 % letno.
Ni opredeljeno, kako so bili mesečni stroški izračunani za en cikel.	Množenje mesečnih stroškov s številom mesecev v letu in deljenje s 26.
Podani so le neposredni stroški, članek trdi, da je študija narejena s perspektive družbe.	Modeliranje s perspektive plačnika.

V članku je opisano, da so k vsaki strategiji prišteli povprečne zdravstvene stroške, prilagojene na starost, vendar ni opisano, kako so to naredili, saj ni podanih vrednosti.	Teh stroškov ne upoštevamo.
Manjkajoči vhodni podatki za IS brez nevroloških posledic.	Enačenje teh stroškov s stroški za dogodek TIA.
Manjkajoči vhodni podatki za dogodek IS s smrtnim izidom.	Enačenje teh stroškov s stroški za dogodek TIA.
Uteži kakovosti življenja	
V članku je navedeno, da so QALY prilagojeni na starost, vendar ni navedenih vrednosti.	Te prilagoditve ne upoštevamo.
Ni podana začetna razporeditev vhodne kohorte po zdravstvenih stanjih.	Celotna kohorta izhaja iz zdravstvenega stanja kjer so pacienti brez posledic.
Ni razvidno ali je pri utežeh kakovosti življenja za prehodna zdravstvena stanja poročana že končna vrednost ali zmanjšanje uteži kakovosti življenja.	Računanje po formuli $WellU-tempU \cdot \text{čas trajanja}$. Upoštevanje diskontne stopnje.
<p>ECH: zunajmožganska krvavitev; ICH: znotrajmožganska krvavitev; INE: ishemični nevrološki dogodek; INR: mednarodno umerjeno razmerje; IS: ishemična možganska kap; MI: miokardni infarkt; QALY: leto zdravstveno kakovostnega življenja ; RR: relativna verjetnost; RIND: reverzibilni ishemični nevrološki deficit; tempU: začasna utež kakovosti življenja; TIA: prehodni ishemični napad; ; WellU: utež kakovosti življenja v zdravstvenem stanju kjer so pacienti brez posledic</p>	

Preglednica VII: Sorensen – Nejasnosti in naše predpostavke

Nejasnosti	Naše predpostavke
Struktura	
Nejasno opredeljena prekinitev zdravljenja pri ECH.	Ob prvi prekinitvi zdravljenja pacient preide na acetilsalicilno kislino, ob drugi pa prekine s celotnim zdravljenjem.
Nejasno opredeljena prekinitev zdravljenja brez kliničnega dogodka.	Pri dabigatranu 70 % pacientov preide na acetilsalicilno kislino, pri varfarinu 78 %, ostali pa popolnoma prenehajo z zdravljenjem.
Nejasno opredeljena prekinitev zdravljenja pri ICH in HK.	Vsi pacienti permanentno prekinejo s celotnim zdravljenjem.
Verjetnosti za dogodek	
Manjkajoči vhodni podatki za smrtnost SE.	Vrednosti vzete iz poročila NICE (69).
Manjkajoči vhodni podatki za smrtnost ECH.	Vrednosti vzete iz poročila NICE (69).
Manjkajoči podatki za smrtnost MI.	Vrednosti vzete iz poročila NICE (69).
Nejasno opredeljena uskladitev tablic umrljivosti glede na spol.	Uporaba uteženih povprečij.
Manjkajoča distribucija začetne populacije po CHADS ₂ .	Uporaba vrednosti iz članka RE-LY (3).
Manjkajoča distribucija začetne populacije s predhodno ishemično možgansko kapjo.	Uporaba vrednosti iz poročila NICE (69).
Manjkajoča distribucija za prekinitev zdravljenja brez dogodka.	Uporaba Weibullovega diagrama iz poročila NICE (69).
Stroški	
V članku so podani stroški za posledice, le ob predhodni možganski kapi.	Stroški za določen nivo posledic se upoštevajo ne glede na zgodovino možganske kapi.
<p>CHADS₂: točkovnik za oceno tveganja za možgansko kap; ECH: zunajmožganska krvavitev; ICH: znotrajmožganska krvavitev; MI: miokardni infarkt; NICE: Nacionalni inštitut za zdravje in klinično odličnost; QALY: leto zdravstveno kakovostnega življenja.</p>	

Rezultati analize zgrajenih modelov

Preglednica VIII predstavlja rezultate analize stroškovne učinkovitosti zgrajenih modelov v programu TreeAge Pro 2011 v primerjavi z rezultati podanimi v člankih. Podane so vrednosti QALY, prirastek učinkovitosti v primerjavi z referenco (varfarin), stroški, prirastek stroškov v primerjavi z referenco in ICER. Dodatno so pri zgrajenih modelih podana števila možganskih kapi na pacienta.

Preglednica VIII: Primerjava rezultatov analize zgrajenih modelov proti člankom

	Janzic (zgrajeni model)			Freeman (zgrajeni model)			Sorensen (zgrajeni model)		
	W	D110	D150	W	D110	D150	W	D110	D150
Ena kap*	0,231	0,242	0,235	0,256	0,257	0,225	0,282	0,293	0,274
Dve ali več kapi*	0,0642	0,069	0,0518	0,0818	0,0723	0,0634	0,183	0,172	0,172
Učinkovitost (QALY)	7,23	7,41	7,44	10,28	10,47	10,61	7,20	7,25	7,29
Prirastek uč. (QALY)	Ref	0,18	0,21	Ref	0,19	0,33	Ref	0,05	0,09
Stroški (€)	5.891	9.778	9.422	77.640	89.053	94.007	35.429	36.157	35.533
Prirastek stroškov (€)	Ref	3.887	3.530	Ref	11.413	16.367	Ref	728	104
ICER	Ref	21.592	16.812	Ref	60.069	49.597	Ref	14.556	1.157
	Janzic (članek)			Freeman (članek)			Sorensen (članek)		
	W	D110	D150	W	D110	D150	W	D110	D150
Ena kap*	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Dve ali več kapi*	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Učinkovitost (QALY)	7,22	7,40	7,43	10,28	10,70	10,84	6,68	6,82	6,86
Prirastek uč. (QALY)	Ref	0,18	0,21	Ref	0,42	0,56	Ref	0,14	0,18
Stroški (€)	5.922	9.835	9.479	133.456	153.385	156.947	27.917	30.843	29.068
Prirastek stroškov (€)	Ref	3.913	3.556	Ref	19.929	23.491	Ref	2.926	1.150
ICER	Ref	21.740	16.935	Ref	47.450	42.287	Ref	20.900	6.389

DAB110: dabigatran 110 mg (dvakrat na dan); DAB150: dabigatran 150 mg (dvakrat na dan); ICER: razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti; NP: ni podatka; QALY: leto zdravstveno kakovostnega življenja; Ref: referenca; W: varfarin; *: delež možganskih kapi na pacienta; *poševno*: ni podano v članku.

V začetnih modelih, zgrajenih po člankih, nam ni popolnoma uspelo uskladiti vrednosti s poročanimi. Relativna razlika v QALY je bila pri Freeman in sod. do 2 %, in pri Sorensen in sod. do 6 % glede na članek. Večja odstopanja so predstavljal stroški. Relativna razlika v stroških je bila pri Freeman in sod. do 42 % in pri Sorensen in sod. do 17 %.

4.2.3 Primerjava modelov

Razlike v vhodnih podatkih

Preglednice IX, X in XI prikazujejo vhodne podatke vseh treh izbranih modelov, tako verjetnosti dogodkov, kot tudi stroškov in uteži kakovosti življenja. Verjetnosti za klinične dogodke nekaterih strategij so podani kot relativni koeficienti v primerjavi z varfarinom. Prikazani so tudi relativni koeficienti sprememb kliničnih dogodkov ob določeni starosti ali po določenem dogodku in odstotki prekinitve zdravljenja pri posameznih strategijah. V oklepajih so nekatere podane tudi mejne vrednosti.

Preglednica IX: Vhodni podatki izbranih modelov, osnovne verjetnosti dogodkov

	Janzic	Freeman	Sorensen
VERJETNOSTI DOGODKOV			
IS (%)			(po CHADS ₂)
varfarin	1,23 (0,98-1,49)	1,2(1,0-1,4)	<u>0 - 0,62;</u> <u>1- 0,77;</u> <u>2 - 1,01;</u> <u>3 - 1,75; 4 - 1,75;</u> <u>5 - 3,34; 6 - 3,34</u>
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	1,11	1,34(1,3-1,55)	1,10(0,88-1,38)
dabigatran 150 mg	0,76(0,59-0,97)	0,92(0,75-1,09)	0,76(0,59-0,97)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	3,2(2,0-5,0)	1,62(0,99-2,65)
brez ZD	3,03(2,17-4,35)	izvzeto	3,35(2,23-5,03)
IS - varfarin (%)			
smrtni izid	8,2(5,5-10,9)	8,2(5,5-10,9)	22,10
resna invalidnost	40,2(35,3-45,1)	40,2(35,3-45,1)	4,10
blaga invalidnost		42,5(37,6-47,4)	19,70
brez posledic	51,60	9,1(6,2-12,0)	54,10
IS - dabigatran 110 (%)			
smrtni izid	8,2(5,5-10,9)	8,2(5,5-10,9)	38,00
resna invalidnost	40,2(35,3-45,1)	40,2(35,3-45,1)	3,00
blaga invalidnost		42,5(37,6-47,4)	32,00
brez posledic	51,60	9,1(6,2-12,0)	27,00
IS - dabigatran 150 (%)			
smrtni izid	8,2(5,5-10,9)	8,2(5,5-10,9)	23,00
resna invalidnost	40,2(35,3-45,1)	40,2(35,3-45,1)	4,00
blaga invalidnost		42,5(37,6-47,4)	15,00
brez posledic	51,60	9,1(6,2-12,0)	58,00
IS - acetilsalicilna kislina (%)			
smrtni izid	izvzeto	8,2(5,5-10,9)*	29,00
resna invalidnost	izvzeto	40,2(35,3-45,1)*	15,00
blaga invalidnost	izvzeto	42,5(37,6-47,4)*	14,00
brez posledic	izvzeto	9,1(6,2-12,0)*	42,00
IS - brez ZD (%)			
smrtni izid	8,2(5,5-10,9)	izvzeto	34,00
resna invalidnost	40,2(35,3-45,1)	izvzeto	17,00
blaga invalidnost	izvzeto	izvzeto	15,00
brez posledic	51,60	izvzeto	34,00
ICH (%)			
Varfarin	0,79(0,58-0,99)	0,74(0,59-0,89)	0,39

RR vs varfarin			
dabigatran 150 mg	0,40(0,27-0,60)	0,3(0,2-0,5)	0,52(0,32-0,84)
dabigatran 110 mg	0,31	0,23(0,14-0,32)	0,32(0,18-0,57)
Acetilsalicilna kislina brez ZD	izvzeto 0,43(0,20-0,93)	0,87 izvzeto	0,51(0,16-1,60) 0,33
ICH – varfarin (%)			
smrtni izid	51,6	36,4*	51
resna invalidnost	31,8	14,1*	31
blaga invalidnost		49,5*	8,6
brez posledic	16,6	izvzeto	8,6
ICH - dabigatran110&150 (%)			
smrtni izid	51,6	36,4*	53
resna invalidnost	31,8	14,1*	29
blaga invalidnost		49,5*	12
brez posledic	16,6	izvzeto	5,9
ICH – acetilsalicilna kislina (%)			
smrtni izid	izvzeto	36,4*	26
resna invalidnost	izvzeto	14,1*	45
blaga invalidnost	izvzeto	49,5*	16
brez posledic	izvzeto	izvzeto	16
ICH-brez ZD (%)			
smrtni izid	51,6	izvzeto	25
resna invalidnost	31,8	izvzeto	42
blaga invalidnost		izvzeto	17
brez posledic	16,6	izvzeto	17
MI (%)			
varfarin	0,74(0,55-0,94)	0,50(0,4-0,66)	0,64
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	1,29	0,72(0,57-0,87)	1,29(0,18-0,57)
dabigatran 150 mg	1,27(0,94-1,71)	0,74(0,59-0,89)	0,52(0,32-0,84)
acetilsalicilna kislina brez ZD	izvzeto 3,03(2,17-4,35)	0,5(0,4-0,66)* izvzeto	0,51(0,16-1,60) 1,57(0,67-3,69)
MI (%)			
smrtni izid	9,90	izvzeto	<u>1,11</u>
ECH - resna (%)			
varfarin	2,59(2,23-2,95)	3,36(3,04-3,68)	2,84
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	0,80	2,71(2,42-3,0)	0,94(0,81-1,10)
dabigatran 150 mg	1,07(0,94-1,71)	3,11(2,8-3,42)	1,07(0,92-1,24)
acetilsalicilna kislina brez ZD	izvzeto 0,43(0,20-0,93)	0,87 izvzeto	1,14(0,47-2,73) 0,61(0,10-3,78)
ECH - resna(%)			
smrtni izid	5,1(0,1-10,1)	izvzeto	<u>0,03</u>
ECH - blaga (%)			

varfarin	izvzeto	16,4(15,7-17,0)	16,37
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	izvzeto	13,2(12,6-13,8)	0,79(0,74-0,84)
dabigatran 150 mg	izvzeto	14,8(14,2-15,5)	0,91(0,86-0,97)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	0,87	0,63(0,32-1,22)
brez ZD	izvzeto	izvzeto	0,55(0,38-0,80)
TIA (%)			
varfarin	izvzeto	0,473*	0,84
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	izvzeto	0,905*	0,74(0,55-1,00)
dabigatran 150 mg	izvzeto	0,657*	0,86(0,65-1,15)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	2,670*	1,56(0,86-2,83)
brez ZD	izvzeto	izvzeto	1,23(0,59-2,58)
HK (%)			
varfarin	izvzeto	izvzeto	0,42
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	izvzeto	izvzeto	0,31(0,17-0,56)
dabigatran 150 mg	izvzeto	izvzeto	0,26(0,14-0,49)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	izvzeto	0,84
brez ZD	izvzeto	izvzeto	0,33
SE (%)			
varfarin	0,14(0,05-0,23)	izvzeto	0,18
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	0,71	izvzeto	0,71(0,37-1,38)
dabigatran 150 mg	0,61(0,3-1,21)	izvzeto	0,61(0,30-1,21)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	izvzeto	1,77(0,66-4,77)
brez ZD	3,03(2,17-4,35)	izvzeto	4,44(1,78-11,08)
SE (%)			
smrtni izid			<u>0,4</u>
Smrt brez dogodka			
	tabl. umrljivosti	tabl. umrljivosti	tabl. umrljivosti
RR vs w/o AF			
nevalvularna AF		1,3	
nevalvularna AF in predhodna možganska kap		2,3	
invalidnost + predhodna IS, ICH	2,21(1,34-4,24)		2,0
Prekinitev zdravljenja (%)			
ICH-brez posledic	14,3(11,0-16,6)		<u>100</u>
ICH-s posledicami	100	100	<u>100</u>
ECH - resna	14,3(11,0-16,6)	100	50
Drugo	NP	NP	Weibullova funkcija preživetja

Spremembe verjetnosti			
RR za IS na desetletje		1,40	
RR za ICH na desetletje		1,97	
RR za MI na desetletje		1,30	
RR za TIA na desetletje		1,40	
RR za ECH starost >70			2,0
RR za ICH in HK starost >80			1,8
RR krvavitev starost >75	1,29		
RR trombolij starost >75	1,45		

AF: atrijska fibrilacija; CHADS₂: točkovnik za oceno tveganja za možgansko kap; ECH: zunajmožganska krvavitev; HK: hemoragična možganska kap; ICH: znotrajmožganska krvavitev; INR: mednarodno umerjeno razmerje; IS: ishemična možganska kap; MI: miokardni infarkt; NOAC: novi peroralni antikoagulant; NP: ni podatka; RR: relativna verjetnost; SE: sistemska embolija; TIA: prehodni ishemični napad; ZD: zdravljenje; *: naša predpostavka; *poševno besedilo*: verjetnosti, ne RR; podčrtano: podatki iz poročila NICE; *poševno podčrtano*: verjetnost za IS je odvisna od vrednosti CHADS₂;

Preglednica X: Vhodni podatki izbranih modelov, stroški

STROŠKI	€	USD\$	€	CAD\$	€
Stroški zdravil (dnevni)					
varfarin	0,063	1,07(0,80-2,00)	1,00	0,06	0,04
dabigatran 110 mg	2,04	9,5(6-13)	8,85	3,2	2,22
dabigatran 150 mg	2,04	13(8-19)	13,95	3,2	2,22
acetilsalicilna kislina	izvzeto	0,02(0,005-0,2)	0,02	0,014	0,01
Stroški nadzora (letni)					
INR nadzor	147,99	6(4-10) – enkr.	5,59	405,16	281,59
INR nadzor prve 3m	85	izvzeto	izvzeto	izvzeto	izvzeto
NOAC, prvo leto	25,5	izvzeto	izvzeto	izvzeto	izvzeto
NOAC, nadaljnja leta	8,5	izvzeto	izvzeto	izvzeto	izvzeto
Dogodki (enkratni stroški)					
IS, smrtni izid	870	5780*	5386,96	16800,65	11676,45
IS, brez posledic	3878	5780*	5386,96	16800,65	11676,45
IS, blaga invalidnost	7277	8769	8172,71	54319,65	37752,16
IS, resna invalidnost		13020	12134,64	66721,2	46371,23
TIA	NP	5780	5386,96	3956,86	2750,02
SE, smrtni izid	3206	izvzeto	izvzeto	8400,32	5838,22
SE, brez smrtnega izida	NR	izvzeto	izvzeto	8400,32	5838,22
ICH, smrtni izid	870	36680	34185,76	16559,28	11508,70
ICH, s posledicami	9069				
ICH, brez posledic	5670				
HK	izvzeto	izvzeto	izvzeto	16559,28	11508,70
ECH - resna	2121	5250	4893,00	4391,95	3052,41
ECH - blaga	NP	45	41,94	29,2	20,29
MI, smrtni izid	4158	17930	16710,76	7351,4	5109,22
MI, brez smrtnega izida	4158	17930	16710,76	7535,12	5236,91

Stroški posledic (na cikel)	letni	mesečni	mesečni	3 mesečni	3 mesečni
brez posledic s predhodno IS	izvzeto	izvzeto	izvzeto	1974	1371,93
blaga invalidnost in IS	3399	izvzeto	izvzeto	4032	2802,24
resna invalidnost in IS	izvzeto	izvzeto	izvzeto	7616	5293,12
IS in ICH	izvzeto	6860	6393,52	izvzeto	izvzeto
MI	izvzeto	290	270,28	izvzeto	izvzeto
ICH	izvzeto	5410	5042,12	izvzeto	izvzeto
IS - resna	izvzeto	5120	4771,84	izvzeto	izvzeto
IS - blaga	izvzeto	2350	2190,2	izvzeto	izvzeto

ECH: zunajmožganska krvavitev; HK: hemoragična možganska kap; ICH: znotrajmožganska krvavitev; INR: mednarodno umerjeno razmerje; IS: ishemična možganska kap; MI: miokardni infarkt; NOAC: novi peroralni antikoagulant; NP: ni podatka; SE: sistemska embolija; TIA: prehodni ishemični napad; *: naša predpostavka; ležeče: enkratna vrednost.

Preglednica X: Vhodni podatki izbranih modelov, uteži kakovosti življenja

UTEŽI KAKOVOSTI ŽIVLJENJA			
brez posledic	0,774		0,81
acetilsalicilna kislina	izvzeto	0,998(0,994-1,0)	
varfarin	izvzeto	0,987(0,953-1,0)	
dabigatran	izvzeto	0,994(0,975,1,0)	
brez posledic + predhodna ishemična možganska kap			0,65
IS			
blaga	izvzeto	0,75(0-1,0)	
resna	0,401(0,302-0,499)	0,39(0-1,0)	
blaga invalidnost			0,46
resna invalidnost			0,30
MI			
		0,84(0-1,0)	
Začasna zmanjšanja uteži kakovosti življenja (en cikel)			
IS	0,1385	izvzeto	0,139
SE	0,1247	izvzeto	0,12
HK	izvzeto	izvzeto	0,139*
ICH	0,1385	izvzeto	0,181
ECH - resna	0,0624	0,8(0,5-0,9) – 2t	0,181
TIA	izvzeto	izvzeto	0,103
MI	0,1247	izvzeto	0,125
ECH - blaga	izvzeto	0,8(0,5-0,9) -2d	0,004

d: dan; ECH: zunajmožganska krvavitev; HK: hemoragična možganska kap; ICH: znotrajmožganska krvavitev; IS: ishemična možganska kap; MI: miokardni infarkt; SE: sistemska embolija; t: teden; TIA: prehodni ishemični napad; *: naša predpostavka; ležeče: podane že končne uteži kakovosti življenja.

4.2.4 Rezultati farmakoekonomskega vrednotenja po točkovniku CHEERS

Vse tri izbrane članke smo ovrednotili po točkovniku CHEERS. Preglednica XII prikazuje rezultate točkovanja. Pri več zahtevah smo naleteli na dvome, ali članki popolnoma ustrezajo zahtevam za točko, ali pa le deloma popisujejo zahtevano. Pogosto so namreč avtorji navedli podatke kot npr. časovni okvir, diskontno stopnjo, vendar pa svoje izbire niso obrazložili. Razlog za to je bilo večinoma dejstvo, da so avtorji izhajali iz že predhodno objavljenih in uveljavljenih člankov. Če je posamezen članek le delno ustrezal zahtevam, smo to ustrezno zabeležili. Na koncu smo podali dva skupna seštevka – prva vrednost je seštevka vseh zahtev, kjer je članek popolnoma ustrezal zahtevam točkovnika in tudi zahtev, kjer smo beležili le delno ustrežanje. Druga vrednost, podana v oklepaju, pa je seštevka le tistih zahtev točkovnika, kjer smo beležili popolno ustrežanje članka. Delno ustrežanje posameznim zahtevam točkovnika CHEERS smo v tem primeru šteli kot neustrezno.

Preglednica XII: Rezultati vrednotenja po točkovniku CHEERS

	Št.	Janzic	Freeman	Sorensen
Naslov	1	Da	Da	Da
Povzetek	2	Da	Da	Delno
Uvod	3	Da	Delno	Da
Tarčna populacija in podskupine	4	Da	Da	Da
Okolje in lokacija	5	Da	Da	Da
Perspektiva študije	6	Da	Delno	Da
Primerjalne strategije	7	Da	Da	Da
Časovni okvir	8	Delno	Delno	Delno
Diskontna stopnja	9	Delno	Delno	Da
Izbira zdravstvenih izidov	10	Da	Da	Da
Merjenje učinkovitosti	11a	NR	Da	NR
	11b	Da	NR	Da
Merjenje in vrednotenje izidov, vezanih na zdravstveno kakovost	12	Delno	Da	Da

življenja				
Ocene virov in stroškov	13a	NR	NR	NR
	13b	Da	Da	Da
Valuta, datum cen, tečaj	14	Da	Da	Da
Izbira modela	15	Delno	Delno	Da
Predpostavke	16	Delno	Delno	Delno
Analitske metode	17	Delno	Delno	Delno
Parametri študije	18	Da	Da	Delno
Prirastek stroškov in izidov	19	Da	Da	Da
Označitev negotovosti	20a	NR	NR	NR
	20b	Da	Da	Da
Označevanje heterogenosti	21	Da	Da	Da
Ugotovitve študije, omejitve, sovpadanje z že znanimi dognanji	22	Da	Da	Da
Financiranje	23	Da	Da	Da
Navzkrižje interesov	24	Da	Da	Da
Skupni seštevek		24(18)	24(17)	24(19)

NR: ni relevantno.

4.2.5 Stopenjsko poenotenje vhodnih podatkov

Preglednice XIII, XIV in XV predstavljajo rezultate stopenjskega poenotenja podatkov vseh treh izbranih modelov. Opisi modelov so navedeni v podpoglavju 3.2.5 z naslovom Stopenjsko poenotenje vhodnih podatkov. Števila možganskih kapi pri modelih 2, 3, 4, 5 in 6 nismo beležili, saj sprememba stroškov in uteži kakovosti življenja nanj ne vplivata. Te vrednosti so zato v tabelah obarvane zeleno. Zabeležili pa smo tudi negativni ICER, ki je označen z rdečo barvo. Sledi grafična predstavitev rezultatov. Vmesni model 1 predstavlja poenotene vse stroške, uteži kakovosti življenja in diskontno stopnjo. Vmesni model 2 izhaja iz modela 12 in ima poenotene vse stroške, uteži kakovosti življenja, diskontno stopnjo, verjetnost za smrt brez kliničnih dogodkov, osnovne verjetnosti za klinične dogodke, razporeditev posledic po kliničnih dogodkih, tablice umrljivosti, vso prekinitiv zdravljenja in relativne vrednosti za spremembo verjetnosti za klinične dogodke ob dogodku oz. starosti.

Preglednica XIII : Rezultati stopenjske analize, prvi del

	Janjic model 1					Freeman model 1					Sorensen model 1				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,231	0,0642	6,38	5.042	Referenca	0,256	0,0818	8,94	65.586	Referenca	0,282	0,183	7,22	35.232	Referenca
DAB110	0,242	0,0690	6,52	8.497	24.675	0,257	0,0723	9,08	77.972	88.467	0,293	0,172	7,26	36.074	21.048
DAB150	0,235	0,0518	6,55	8.195	18.546	0,225	0,0634	9,17	84.048	80.266	0,274	0,172	7,29	35.506	3.924

	Janjic model 2					Freeman model 2				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,231	0,0642	6,36	4.966	Referenca	0,256	0,0818	8,92	59.819	Referenca
DAB110	0,242	0,0690	6,51	8.897	26.209	0,257	0,0723	9,08	54.052	-36.041
DAB150	0,235	0,0518	6,53	8.587	21.300	0,225	0,0634	9,18	50.225	-36.898

	Janjic model 3					Freeman model 3				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,231	0,0642	6,36	5.803	Referenca	0,256	0,0818	8,91	61.049	Referenca
DAB110	0,242	0,0690	6,51	8.840	20.253	0,257	0,0723	9,06	54.365	-44.560
DAB150	0,235	0,0518	6,53	8.531	16.047	0,225	0,0634	9,18	49.824	-41.574

	Janjic model 4					Freeman model 4					Sorensen model 4				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,231	0,0642	6,37	15.868	Referenca	0,256	0,0818	8,91	29.438	Referenca	0,282	0,183	7,20	35.267	Referenca
DAB110	0,242	0,0690	6,52	18.503	17.568	0,257	0,0723	9,07	29.809	2.322	0,293	0,172	7,24	36.329	26.559
DAB150	0,235	0,0518	6,54	17.162	7.611	0,225	0,0634	9,15	27.572	-7.774	0,274	0,172	7,28	35.599	4.148

	Janjic model 5					Freeman model 5					Sorensen model 5				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,231	0,0642	6,32	5.045	Referenca	0,256	0,0818	8,92	66.548	Referenca	0,282	0,183	7,20	35.609	Referenca
DAB110	0,242	0,0690	6,48	8.507	21.635	0,257	0,0723	9,07	77.897	75.656	0,293	0,172	7,24	36.366	18.917
DAB150	0,235	0,0518	6,50	8.200	17.528	0,225	0,0634	9,17	83.283	66.938	0,274	0,172	7,29	35.843	2.597

	Janjic model 6					Freeman model 6				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,231	0,0642	6,66	5.072	Referenca	0,256	0,0818	7,26	66.012	Referenca
DAB110	0,242	0,0690	6,83	8.537	20.380	0,257	0,0723	7,42	78.280	76.678
DAB150	0,235	0,0518	6,84	8.239	17.592	0,225	0,0634	7,50	83.432	72.585

DAB110: dabigatran 110 mg (dvakrat na dan); DAB150: dabigatran 150 mg (dvakrat na dan); ICER: razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti; QALY: leto zdravstveno kakovostnega življenja; S: stroški; U: učinkovitost; W: varfarin; zelena: število kapi enako modelu 1; rdeča: negativni ICER oz. varčevalna strategija; *: povprečno število na enega pacienta.

Preglednica XIV: Rezultati stopenjske analize, drugi del

	Janzic vmesni model 1					Freeman vmesni model 1					Sorensen vmesni model 1				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap	Dve ali več	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,229	0,0653	6,68	15.789	Referenca	0,256	0,082	7,25	29.524	Referenca	0,282	0,181	7,20	35.302	Referenca
DAB110	0,240	0,0703	6,84	18.409	16.374	0,258	0,074	7,41	29.858	2.087	0,292	0,171	7,24	36.013	11.726
DAB150	0,235	0,0531	6,85	17.028	7.290	0,228	0,064	7,49	27.570	-8.141	0,272	0,172	7,28	35.532	1.900

	Janzic model 7					Freeman model 7									
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER					
W	0,257	0,0849	7,33	18.805	Referenca	0,244	0,088	6,91	29.274	Referenca					
DAB110	0,269	0,0920	7,52	21.685	15.155	0,247	0,075	7,07	29.190	-524					
DAB150	0,266	0,0700	7,54	20.107	6.200	0,218	0,067	7,16	26.967	-9.225					
	Janzic model 8					Freeman model 8									
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER					
W	0,254	0,0887	7,35	20.233	Referenca	0,274	0,109	7,50	33.239	Referenca					
DAB110	0,265	0,0956	7,54	22.933	14.212	0,275	0,096	7,68	33.377	768					
DAB150	0,263	0,0744	7,56	21.164	4.432	0,248	0,085	7,78	30.748	-8.897					
	Janzic model 9					Freeman model 9					Sorensen model 9				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap	Dve ali več	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,204	0,0680	7,40	18.107	Referenca	0,259	0,087	7,56	31.999	Referenca	0,268	0,143	7,25	33.815	Referenca
DAB110	0,198	0,0671	7,68	20.750	9.441	0,266	0,079	7,75	31.951	-253	0,274	0,129	7,31	34.769	15.890
DAB150	0,179	0,0435	7,71	18.388	908	0,231	0,064	7,88	28.669	-10.408	0,244	0,121	7,38	33.601	-1.648
	Janzic model 10					Freeman model 10					Sorensen model 10				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap	Dve ali več	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,176	0,0564	7,44	17.183	Referenca	0,237	0,048	7,08	26.794	Referenca	0,240	0,078	7,33	31.024	Referenca
DAB110	0,178	0,0597	7,71	20.405	11.934	0,253	0,055	7,25	27.502	4.167	0,248	0,067	7,41	32.639	20.178
DAB150	0,141	0,0317	7,76	17.647	1.450	0,199	0,029	7,37	24.034	-9.518	0,203	0,050	7,49	30.860	-1.025

DAB110: dabigatran 110 mg (dvakrat na dan); DAB150: dabigatran 150 mg (dvakrat na dan); ICER: razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti; QALY: leto zdravstveno kakovostnega življenja ; S: stroški; U: učinkovitost; W:: varfarin; rdeča: negativni ICER, varčevalna strategija; *: povprečno število na enega pacienta.

Preglednica XV: Rezultati stopenjske analize, tretji del

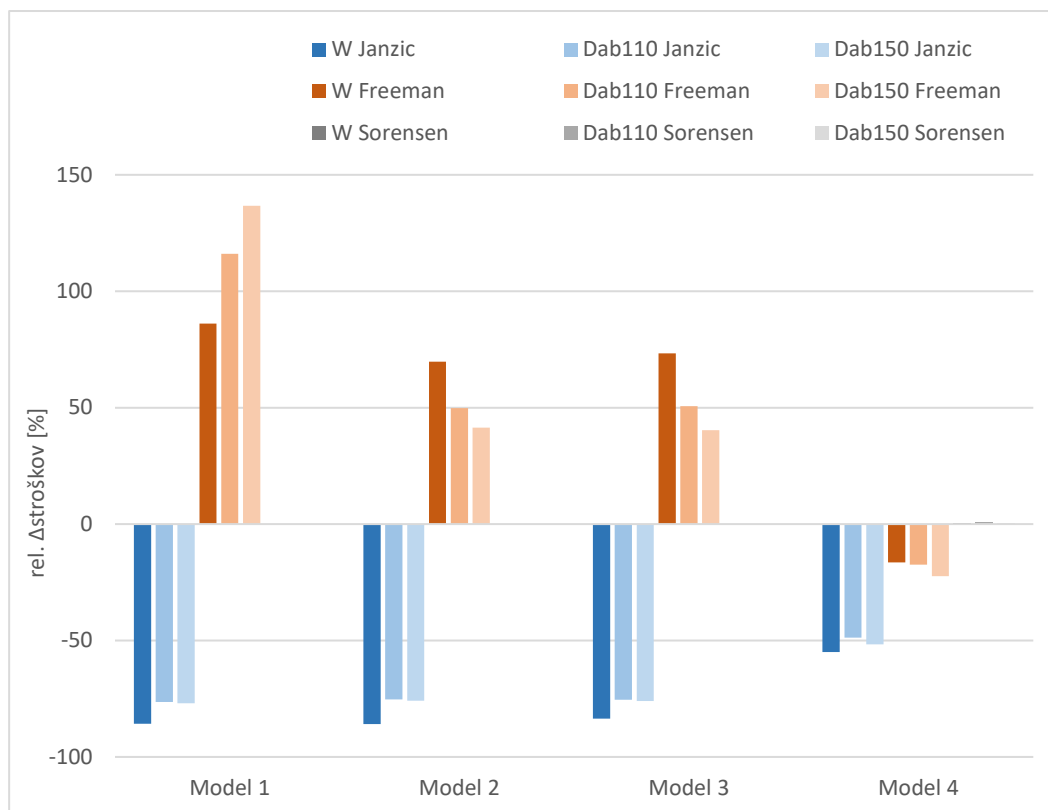
	Janzic model 11					Freeman model 11					Sorensen model 11				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap	Dve ali več	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,172	0,055	7,21	16.407	Referenca	0,218	0,041	6,90	19.603	Referenca	0,241	0,078	7,34	31.205	Referenca
DAB110	0,173	0,056	7,46	19.628	12.885	0,216	0,036	6,96	22.719	51.923	0,250	0,068	7,42	32.748	19.284
DAB150	0,138	0,032	7,51	17.166	2.532	0,189	0,028	7,05	19.730	846	0,204	0,051	7,51	31.043	-953
	Janzic model 12					Freeman model 12					Sorensen model 12				
W	0,181	0,053	7,31	13.972	Referenca	0,223	0,038	6,96	11.133	Referenca	0,238	0,077	7,33	30.834	Referenca
DAB110	0,182	0,053	7,57	16.932	11.383	0,217	0,033	7,04	13.925	34.898	0,235	0,074	7,40	32.213	19.713
DAB150	0,143	0,029	7,62	15.362	4.483	0,190	0,026	7,11	13.198	13.765	0,202	0,050	7,48	31.029	1.306
	Janzic model 13					Freeman model 13					Sorensen model 13				
W	0,152	0,031	7,43	11.912	Referenca	0,220	0,032	7,59	11.648	Referenca	0,239	0,079	7,38	29.424	Referenca
DAB110	0,152	0,031	7,65	15.054	14.280	0,219	0,029	7,68	14.709	34.009	0,238	0,075	7,45	31.332	27.260
DAB150	0,117	0,017	7,69	13.829	7.372	0,191	0,023	7,76	14.041	14.076	0,203	0,050	7,52	29.721	2.119

	Janzic vmesni model 2					Freeman vmesni model 2					Sorensen vmesni model 2				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,152	0,031	7,43	11.912	Referenca	0,220	0,032	7,59	11.648	Referenca	0,239	0,079	7,38	29.424	Referenca
DAB110	0,152	0,031	7,65	15.054	14.280	0,219	0,029	7,68	14.709	34.009	0,238	0,075	7,45	31.332	27.260
DAB150	0,117	0,017	7,69	13.829	7.372	0,191	0,023	7,76	14.041	14.076	0,203	0,050	7,52	29.721	2.119

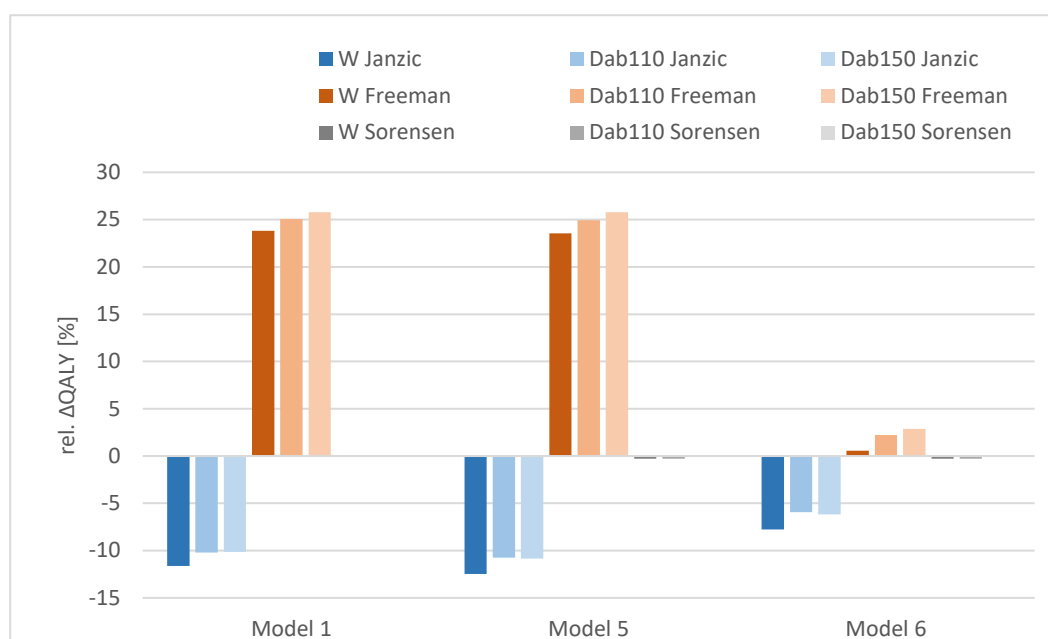
	Janzic model 14					Freeman model 14					Sorensen model 14				
	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER	Ena kap*	Dve ali več*	U(QALY)	S(€)	ICER
W	0,139	0,024	7,45	11.700	Referenca	0,153	0,009	7,59	11.242	Referenca	0,228	0,070	7,46	26.780	Referenca
DAB110	0,144	0,026	7,58	14.919	24.763	0,166	0,011	7,68	14.518	36.406	0,195	0,047	7,54	28.118	16.724
DAB150	0,107	0,013	7,71	13.756	7.906	0,121	0,005	7,76	13.881	15.526	0,144	0,021	7,60	26.802	154

DAB110: dabigatran 110 mg (dvakrat na dan); DAB150: dabigatran 150 mg (dvakrat na dan); ICER: razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti; QALY: leto zdravstveno kakovostnega življenja; S: stroški; U: učinkovitost; W: varfarin; rdeča: negativni ICER, varčevalna strategija; *: povprečno število na enega pacienta.

Slika 3 predstavlja relativno razliko stroškov modelov v primerjavi s Sorensen modelom 1 v prvih štirih stopnjah poenotenja podatkov. Slika 4 predstavlja enako primerjavo relativnih razlik, le da se osredotoča na QALY.

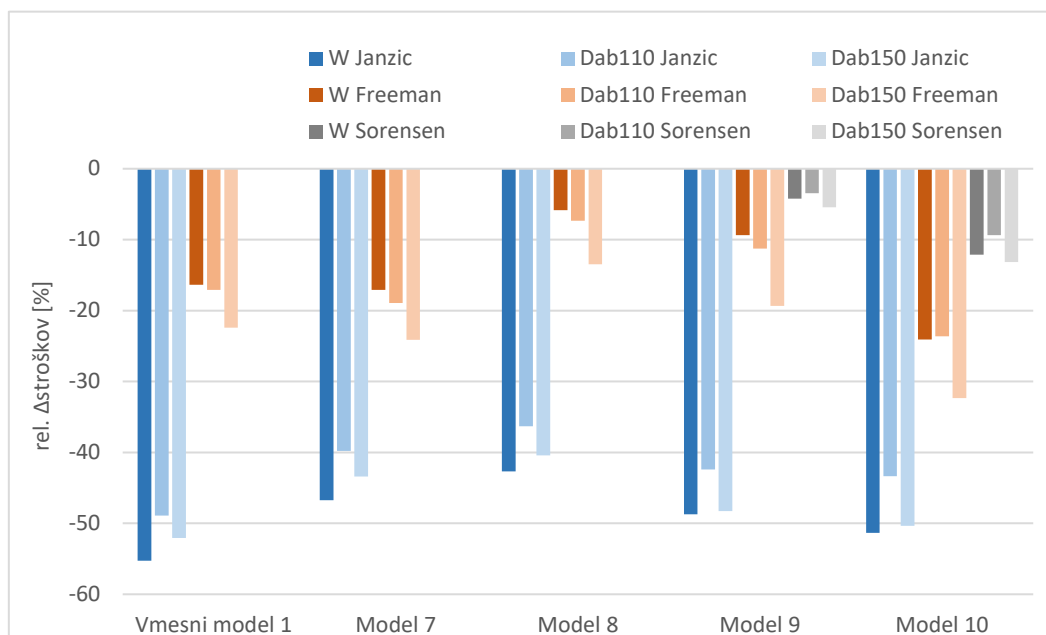


Slika 3: Relativna sprememba stroškov pri modelih 1-4. Referenca je Sorensen zgrajeni model.

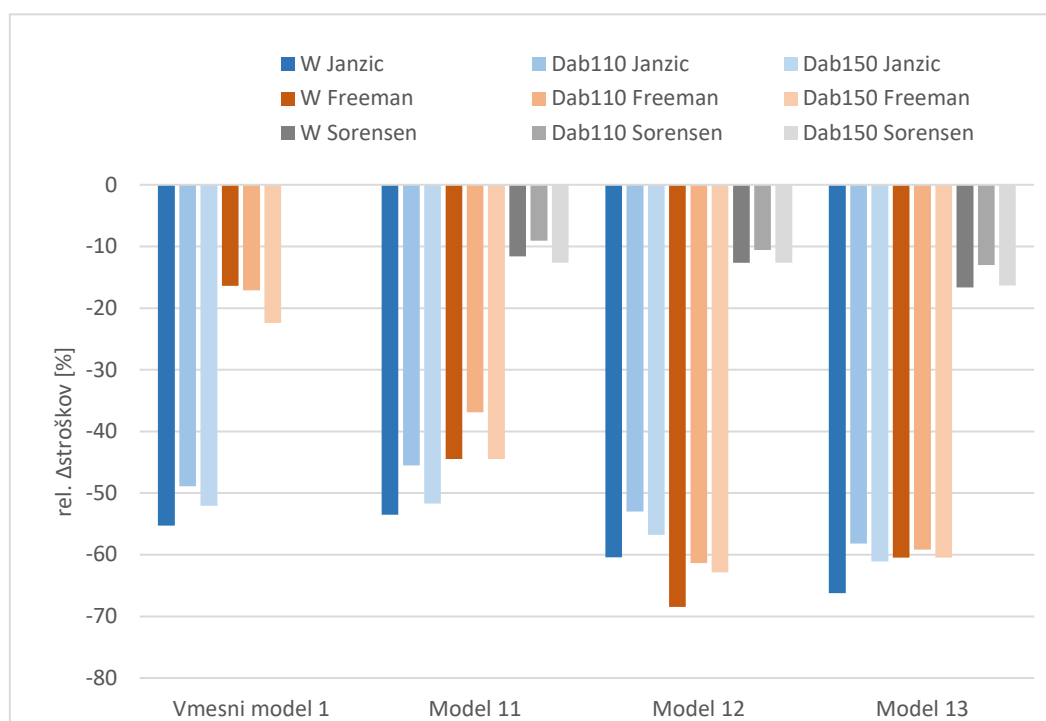


Slika 4: Relativna sprememba QALY pri modelih 1,5 in 6. Referenca je Sorensen zgrajeni model.

Sliki 5 in 6 predstavljata relativno razliko stroškov modela v primerjavi s Sorensen vmesnim modelom 1. Slika 5 primerja stopnje od vmesnega modela 1 do modela 10, slika 6 pa stopnje vmesni model 1, model 11, 12 in vmesni model 2. Vmesni model 1 predstavlja poenotene vse stroške, uteži kakovosti življenja in diskontno stopnjo.



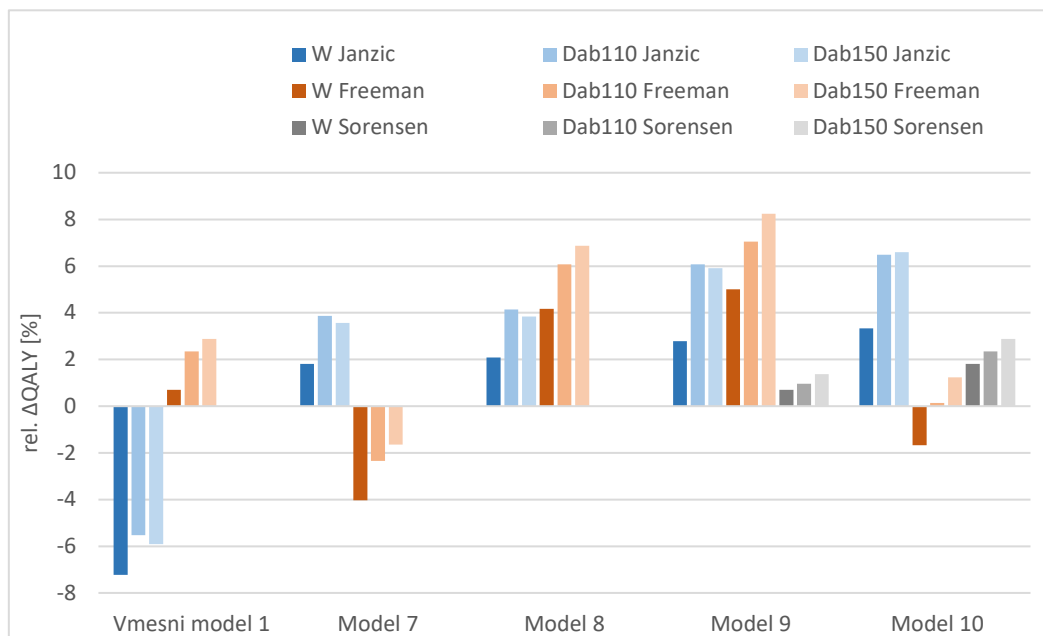
Slika 5: Relativna sprememba stroškov – vmesni model 1, modeli 7-10. Referenca je Sorensen vmesni model



1.

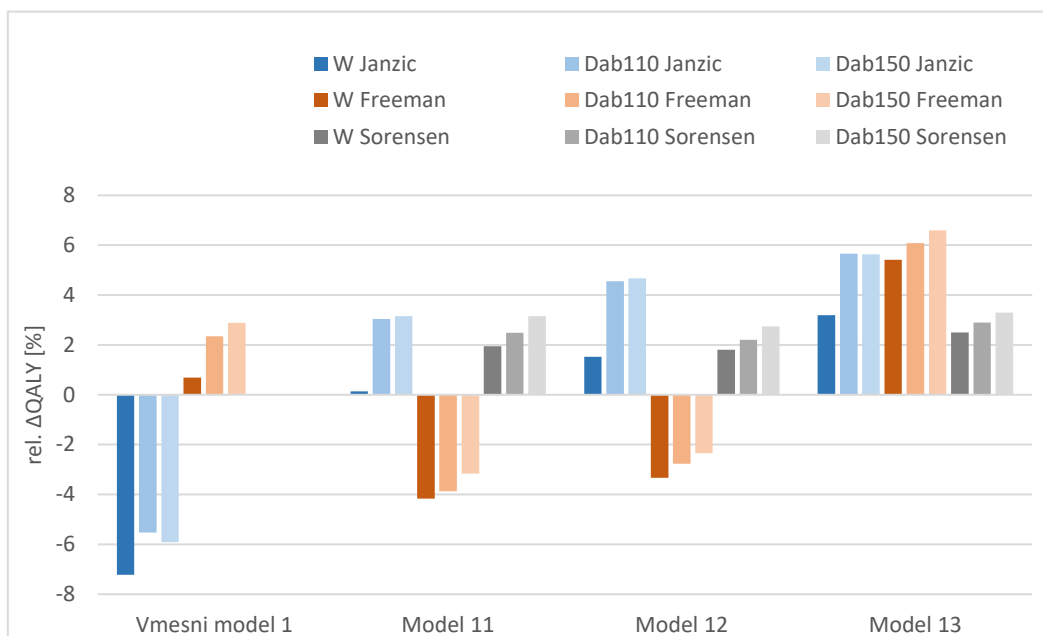
Slika 6: Relativna sprememba stroškov – vmesni model 1, modeli 11-13. Referenca je Sorensen vmesni model 1.

Sliki 7 in 8 predstavljata relativno razliko QALY na enak način kot sliki 5 in 6. Slika 7 primerja stopnje od vmesnega modela 1 do modela 10, slika 8 pa stopnje vmesni model 1, model 11, 12 in vmesni model 2. Vmesni model 1 predstavlja poenotene vse stroške, uteži kakovosti življenja in diskontno stopnjo.



Slika 7: Relativna sprememba QALY – vmesni model 1, modeli 7-10. Referenca je Sorensen vmesni model

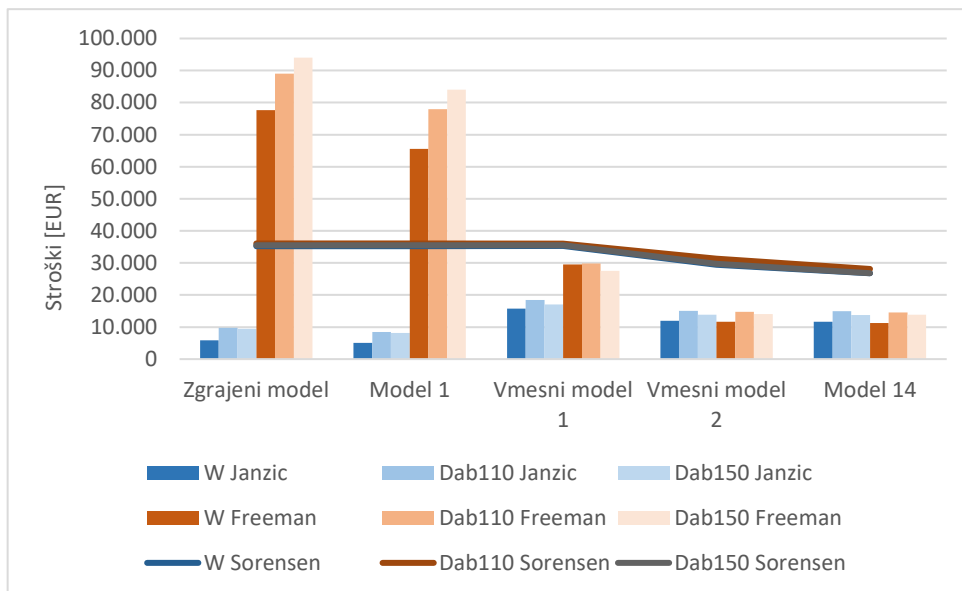
1.



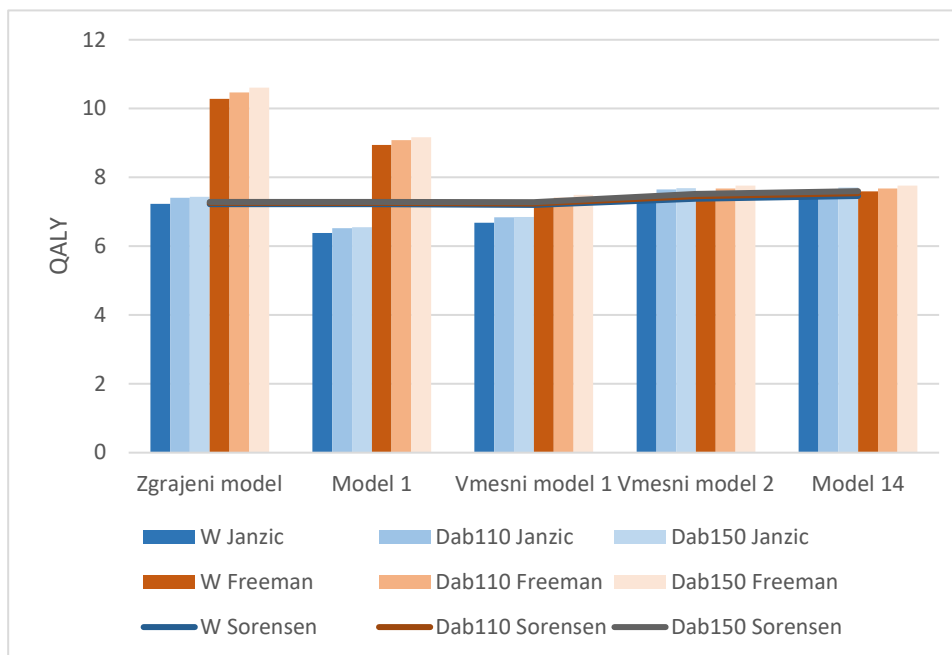
Slika 8: Relativna sprememba QALY – vmesni model 1, modeli 11-13. Referenca je Sorensen vmesni model

1.

Slika 9 predstavlja absolutne spremembe stroškov naslednjih modelov: zgrajeni model, model 1, vmesni model 1 in 2 ter model 14. Slika 10 predstavlja absolutne spremembe QALY na enak način kot slika 9.

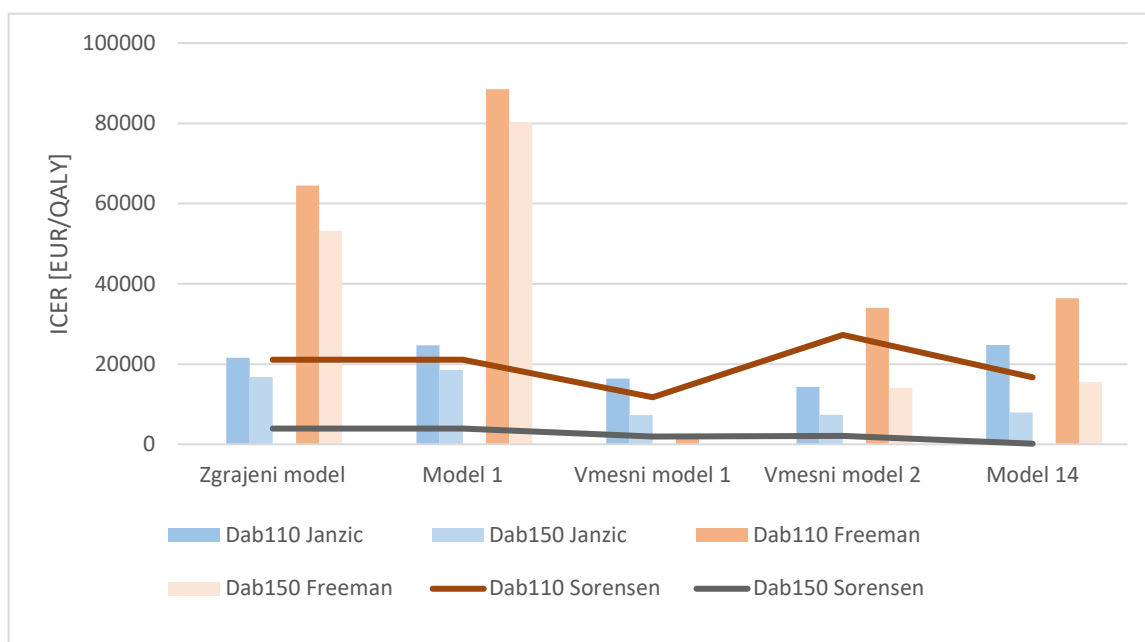


Slika 9: Absolutne vrednosti stroškov – zgrajeni model, model 1, VM1, VM2, model 14.



Slika 10: Absolutne vrednosti QALY – zgrajeni model, model 1, VM1, VM2, model 14.

Slika 11 predstavlja absolutne spremembe ICER naslednjih modelov: zgrajeni model, model 1, vmesni model 1 in 2 ter model 14.



Slika 11: Absolutne vrednosti ICER – zgrajeni model, model 1, VM1, VM2, model 14.

5 RAZPRAVA

5.1 Pregled farmakoeкономskih raziskav za dabigatran

Članki raziskav so bili po večini strukturirani podobno in so vključevali vse bistvene dele opisa raziskave – povzetek, uvod, opis modeliranja, tabele vhodnih podatkov, rezultate, diskusijo in zaključek. Izjema je bil članek Galvani in sod. (39), iz katerega nismo uspeli razbrati niti števila zdravstvenih stanj niti kliničnih dogodkov, uporabljenih v simulaciji bolezni. Članki so vključevali vse izmed NOAC in povečini varfarin kot referenco. Nekaj raziskav je vključilo tudi kombinacijo klopidoğrela in acetilsalicilna kislinaa ter kumarina. Pogosta je bila strategija Dseq oz. sekvenčno odmerjanje dabigatrana, kjer pacienti prejemajo dabigatran 150 mg (dvakrat na dan) do 80. leta, nato pa dabigatran 110 mg (dvakrat na dan). Za simulacijo žvljenja pacientov so skoraj vsi izbrali markovski model, razen raziskavi Pink in sod. (53,54), kjer so izbrali model s simulacijami diskretnih dogodkov (DES). Veliko člankov je podajalo tudi shemo zgradbe modela, čeprav ne vedno natančno. Večkrat se je zgodilo, da so bili na sliki prikazani možni klinični dogodki, opis pa je trdil, da so to zdravstvena stanja. Tudi v samih opisih modelov je bilo to večkrat zamenjano. To predstavlja svojevrstno težavo že pri razumevanju, še večjo pa pri poskusih ponovitve raziskave. Ravno zaradi tega je bilo pri pregledu večkrat težko določiti resnično število zdravstvenih stanj. Najmanj zdravstvenih stanj je vseboval model Nshimyumukiza in sod.(52), in sicer 3, največ pa Sorensen in sod. (29) – 29 zdravstvenih stanj, iz katerega je izhajalo veliko drugih raziskav. Beležili smo tudi diskontne stopnje posamezne raziskave, variirale so od 1,5 do 5 %. Odvisna je bila predvsem od države, v kateri je bila izvedena raziskava. Dolžina cikla je variirala od enega dne do enega leta. Obe skrajnosti bi lahko označili za pretirani in nepotrebni. Če letne verjetnosti za posamezne klinične dogodke pretvorimo v dnevne, rezultati ne bodo odražali dejanskega poteka bolezni pri pacientih. Prav tako pa je pri boleznih kot je AF in spremljajočih dejavniki tveganja dolžina cikla 12 mesecev predolga, saj se tako ne vključi vseh možnih zapletov, ki se zgodijo v roku enega leta. Najpogosteje uporabljena dolžina cikla je znašala 3 mesece in je bila uporabljena v kar 15 raziskavah.

Ob pregledu smo želeli ugotoviti tudi, kakšno je pojavljanje določenih kliničnih dogodkov. Večinoma so vsi vključevali ishemično možgansko kap, hemoragično možgansko kap in znotrajmožgansko krvavitev. Nekatere raziskave so vključevale prehodni ishemični napad

kot svoj klinični dogodek, druge so jo združile z ishemično možgansko kapjo. Prav tako je večina modelov vključevala krvavitve, le da so jih nekateri razdelili na zunajmožganske in znotrajmožganske, spet drugi so dodatno razdelili še zunajmožganske na resne in blage. Nekaj raziskav je ločilo tudi gastrointestinalne krvavitve. Zanimivo je, da izmed izbranih raziskav skoraj nobena ni vključevala dispepsije, kljub temu da je to znan neželen učinek dabigatrana v končni obliki zdravila. Razlog za to je verjetno, da so se raziskave osredotočale na preprečitev možganske kapi. Izbor kliničnih dogodkov se je navezoval predvsem na raziskavo učinkovitosti dabigatrana, iz katere je izhajala raziskava stroškovne učinkovitosti.

Večina raziskav je trajala 20 let ali več oziroma doživljenjsko. To je sicer smiselno, vendar predstavlja svojevrstne težave. Raziskave, na katerih temeljijo vhodni podatki, so večinoma trajale le nekaj let, zato so raziskovalci podatke ekstrapolirali. Način ekstrapolacije pogosto ni bil ustrezno opisan, kar onemogoča ustrezno presojo in lahko vodi do zavajajočih rezultatov. Najpogostejša je bila perspektiva plačnika, kjer se torej upoštevajo le neposredni stroški. Novejše raziskave vse večkrat vključujejo tudi družbeno perspektivo, ki bolje predstavlja sam učinek strategije na paciente in vključuje še druge sektorje, ne le zdravstvenega. Vendar to še oteži primerjavo raziskav med seboj, prav tako pa so posredni stroški pogosto slabše popisani.

5.2 Vrednotenje farmakoekonomskih modelov

5.2.1 Selekcija

Po pregledu že obstoječih farmakoekonomskih raziskav z dabigatranom smo želeli manjše število modelov pogledati še podrobneje. Kot prvega smo izbrali model na podlagi članka Janzic in sod. (27), saj je bil že zgrajen in dostopen na fakulteti. Pregledali smo kompleksnost modelov in primernost člankov za ponovitev testov stroškovne učinkovitosti. Članke smo razdelili na skupine, saj je bilo razvidno, da se nekatere osnovne zgradbe modelov ponavljajo. To ni presenetljivo, saj je večina raziskav verjetnosti za klinične dogodke vzela iz RE-LY. Primer sta npr. Lip in sod. (50) in Sorensen in sod (29), ki sta bila v bibliografski podatkovni bazi PubMed velikokrat citirana. Slednji je eden izmed kompleksnejših modelov, uporabljen pa je bil tudi pri vlogi za financiranje v UK. Zadnji izbrani osnovni model je iz članka Freeman in sod (28), ki je bil prav tako velikokrat citiran in uporabljen kot referenčni model v drugih farmakoekonomskih raziskavah. Raziskava je bila izvedena s strani neodvisnih raziskovalcev. Odločili smo se

torej za primerjavi treh na prvi pogled strukturno zelo različnih modelov z različnimi predpostavkami modeliranja. Izbrani modeli so vključevali več različnih strategij. Ker smo se želeli osredotočiti na dabigatran, smo v izgradnjo modelov in nadaljnje primerjave vključili le varfarin (INR 2,0-3,0), dabigatran 150 mg (dvakrat na dan) in dabigatran 110 mg (dvakrat na dan). Primerjave bi se lahko lotili tudi drugače in primerjali modele, ki so raziskavo izvedli na podlagi istega predhodno objavljenega članka. Kljub uporabi istega osnovnega modela, rezultati raziskav namreč niso popolnoma enaki. S tem bi ovrednotili vpliv manjših sprememb v zgradbi na prvi pogled enakih modelov. Prav tako bi lahko ugotovili, kako raziskovalci interpretirajo poročanje predhodnih raziskav in kje so vzroki za razlike v rezultatih, kot npr. dodatne predpostavke ali drugačne vhodne kohorte. Raziskavo, podobno naši, je leta 2013 objavila Sorensen in sod. (70). Izbrani so bili trije članki za oceno stroškovne učinkovitosti dabigatrana z različnimi zgradbami modelov in referenčni model. Slednjega so nato stopenjsko poskušali čim bolj približati vsakemu izmed izbranih treh modelov in opazovali razlike v rezultatih. Pripisali so jih predvsem predpostavkam o znotrajmožganski krvavitvi, verjetnostim za smrt in prekinitvam zdravljenja. Prav tako so opozorili na pomanjkanje razumevanja sprememb v verjetnostih za možgansko kap in znotrajmožgansko krvavitev skozi življenje pacientov.

5.2.2 Izgradnja modelov

Izgradnja se je večkrat izkazala za težavno in včasih skoraj nemogočo nalogo. Pri oblikovanju članka za objavo v znanstvenih revijah se raziskovalci pogosto srečujejo s prostorsko stisko. Zato je povsem razumljivo, da je potrebno podatke raziskav razdeliti na bolj oz. manj ključne. Prav tako je potrebno dati poudarek ne le na samo modeliranje, temveč tudi na namen raziskave in interpretacijo rezultatov. To lahko vodi v nenatančen popis raziskave in slabšo ponovljivost. Tako smo imeli npr. pri izgradnji modela na podlagi članka Freeman in sod. (28) precej nejasnosti, ki smo jih reševali s pomočjo sekundarnih virov. Model je bil v članku opisan nepopolno, nejasno, opazili pa smo tudi protislovja. Prisiljeni smo bili sprejeti svoje predpostavke, tako pri sami zgradbi modela, kot pri stroških in utežeh kakovosti življenja. Rešitve smo iskali v člankih s podobno zgradbo modela oz. člankih, ki so temeljili na članku Freeman in sod. (28). Prav tako smo se opirali na raziskavo RE-LY, kjer pa ni bilo alternativ, smo določeno predpostavko iz članka zanemarili. Še pred dobljenimi rezultati stroškovne učinkovitosti nam je bilo jasno, da se rezultati ne bodo ujemali s tistimi, podanimi v članku.

Odstopanja so bila velika le pri stroških (pribl. 60.000 EUR, kot je razvidno iz preglednice VIII), medtem ko smo se rezultatom glede učinkovitosti (izražene v QALY) močno približali. Razlog je skoraj zagotovo v upoštevanju posrednih stroških, to je stroških zaradi zmanjšanja produktivnosti, kot posledica bolezni ali zdravljenja. V članku so avtorji zapisali, da je bila raziskava narejena z družbene perspektive, vendar pa so definirani in podani le neposredni stroški. Glede na število negotovosti pri izgradnji modela in velikega števila raziskav, ki se sklicujejo na osnovni model Freeman in sod. (28), bi bilo morda smiselno analizirati razlike med osnovnim in novejšimi modeli. Raziskovalci sicer lahko trdijo, da novejši model izhaja iz npr. Freeman in sod., vendar pa brez dostopa do originalne zgradbe modela v programu TreeAge Pro oz. Excelu ali pa podrobnejšega opisa raziskave nimamo vpogleda v sprejete predpostavke, ki ključno vplivajo na zgradbo in sledeče rezultate. Pri modelu, ki je izhajal iz članka Sorensen in sod. (29) smo naleteli na manj nejasnosti pri sami strukturi modela, a vseeno so bile precej pomembne. Večina se jih je namreč navezovala na prekinitev zdravljenja z zdravili in sledečo sekundarno terapijo oz. popolno prekinitev zdravljenja. Ta je pri zdravljenju z dabigatranom pogosta in se je ne bi smelo zanemariti. Tako smo sprejeli predpostavke o modelu opisanem v članku Sorensen in sod. (29), ki niso bile nujno pravilne, veliko pa nam je bilo v pomoč poročilo NICE (69). Dokumenti in poročila za vloge za financiranje v UK so sicer prosto dostopni javnosti, vendar pa se vlagatelj lahko odloči, katere podatke bo zakril v namen zaščite poslovnih strategij in intelektualne lastnine. To otežuje ponovitve določenih delov raziskave, prav tako pa zmanjšuje transparentnost raziskave. Predvsem pri raziskavah, ki jih financirajo vplivna podjetja, namreč ne moremo zagotoviti, da rezultati niso bili prirejeni. Nam je rezultate uspelo približati poročanim v članku in ohraniti razmerja med posameznimi strategijami.

5.2.3 Primerjava modelov

Modeli se sicer razlikujejo po številu zdravstvenih stanj, a to ne more biti edini kriterij za oceno kompleksnosti, še manj kakovosti. Modeliranje v programu TreeAge Pro je namreč precej fleksibilno. Za prikaz istih rezultatov lahko uporabimo več različnih pristopov modeliranja. Model Janzic in sod. tako zdravstvena stanja razdeli na podlagi posledic dogodkov in prisotnost oz. odsotnost terapije, medtem ko so pri ostalih dveh zdravstvena stanja temeljila na samih kliničnih dogodkih. Slednji pristop omogoča bolj individualni pristop k pripisovanju stroškov in sprememb uteži kakovosti življenja za vsak posamezni klinični dogodek, na drugi strani pa potencira število zdravstvenih stanj.

Vsi trije modeli so v člankih vsebovali tri izbrane strategije: varfarin (INR 2,0–3,0), dabigatran 110 mg (dvakrat na dan) in dabigatran 150 mg (dvakrat na dan), različno pa so pristopili h vključevanju sekundarnih terapij. Janzic in sod. (27) so glede prekinitve zdravljenja z dabigatranom ali varfarinom predpostavili, da pacienti popolnoma prenehajo z zdravljenjem, Freeman in sod. (28) so kot sekundarno terapijo uporabili acetilsalicilno kislino, Sorensen in sod. (29) pa je vključil obe možnosti. Osnovne verjetnosti za klinične dogodke so si bile precej podobne, saj so vsi trije modeli izhajali iz raziskave RE-LY. Janzic in sod. (27) v raziskavo kot samostojne klinične dogodke ni vključil blagih krvavitev, prehodnega ishemičnega napada in hemoragične možganske kapi, medtem ko Freeman in sod. ni vključil sistemske embolije in HK. Sorensen in sod. (29) je vključil največ kliničnih dogodkov. Argumentirali bi lahko, da je Janzic in sod. (27) dogodek HK vključil dogodek znotrajmožganska krvavitev in dogodek prehodni ishemični napad v dogodek možganska kap. Podobno velja pri modelu Freeman in sod. Razlike v vrednostih so se pojavile pri znotrajmožganski krvavitvi, MI ter možganski kapi, pri slednji predvsem zaradi dejstva, da je model Sorensen in sod. razdelil populacijo po CHADS₂. Tako sta imela ostala dva modela drugačno vstopno populacijo, in sta verjetnosti za ishemično možgansko kap v model vgradila drugače. V modelu Freeman in sod. so upoštevani relativni koeficienti s katerimi se ob določeni starosti pomnožijo osnovne verjetnosti, prav tako pa je sprejel predpostavko, da je vsaka naslednja možganska kap hujša. Model Janzic in sod. je vseboval relativne koeficiente za prilagoditev verjetnosti po določenih kliničnih dogodkih ter ob prenehanju z zdravljenjem. Populacije so se razlikovale tudi v začetni starosti, medtem ko sta modela Janzic in sod. in Sorensen in sod. imela precej podobni – 70 in 71 let, je bila populacija modela Freeman in sod. mlajša – 65 let. Kot je bilo razvidno v stopenjskih analizah, je bil to eden izmed razlogov za razlike v rezultatih, saj so posamezniki živel dlje.

Precejšnje razlike smo opazili pri vrednotenju posledic kliničnih dogodkov. Modela Freeman in sod. ter Janzic in sod. sta imela večino podatkov enakih, z eno razliko: Janzic in sod. je namreč združil blago invalidnost in dogodke brez posledic. Oba modela sta imela porazdelitve za posamezni dogodek enake, ne glede na to, s katero strategijo je bil pacient zdravljjen. Sorensen in sod. (29) je tu uporabil povsem drug pristop, saj so bili v članku podani podatki za porazdelitev posledic, ki so bili izračunani za vsak dogodek in strategijo posebej. Tako so bile vrednosti popolnoma drugačne kot pri ostalih dveh modelih. Pristop se sicer zdi smiseln, vendar ni nikjer v članku podano, na kakšen način so bile vrednosti

izračunane. Razlikovali so se tudi v predpostavkah za prekinitev zdravljenja s posamezno strategijo. Janzic in sod. (27) je združil prekinitev antikoagulacijskega zdravljenja ob krvavitvah in imel v primerjavi z ostalima dvema modeloma precej manjši odstotek prekinitve ob dogodku. Sorensen in sod. (29) je tu zopet izstopal, saj je za prekinitev zdravljenja brez dogodka uporabil Weibullove funkcije preživetja za vsako strategijo posebej. Vendar pa v članku funkcije niso bile podane in prav tako ni bil obrazložen postopek izračuna. Ker je pri vseh treh strategijah prekinitev zdravljenja pomemben faktor, gre velik del razlik med modeli pripisati tudi vključitvi tega v model.

Pri primerjavi stroškov smo najprej poenotili valuto v evro. Takoj opazna je bila visoka cena zdravil na ameriškem trgu v raziskavi Freeman in sod. (28), saj je varfarin kar 17-krat dražji, dabigatran pa 4-krat oziroma 6-krat dražji. Stroški dogodkov so se precej razlikovali predvsem zaradi različne razdelitve kliničnih dogodkov in njihovih posledic. Freeman in sod. (28) je npr. znotrajmožganski krvavitvi pripisal enake stroške, ne glede na resnost kliničnega dogodka. Janzic in sod. (27) je stroške prilagodil resnosti, medtem ko je imel Sorensen in sod. (29) pri dogodku enak pristop kot Freeman in sod. (28). Upošteval pa je dodatne stroške v prihodnjih ciklih, prilagojene na invalidnost, ki jo je znotrajmožganska krvavitev povzročila. Najnižje stroške je predpostavljala članek Janzic in sod. (27), kar je skladno s tem, da so v Sloveniji stroški posledic podcenjeni. Uteži kakovosti življenja sta bili v raziskavah Janzic in sod. (27) in Sorensen in sod. (29) določeni precej podobno, pri čemer so upoštevali tako začasna znižanja kot znižanja kakovosti življenja zaradi posledic – invalidnosti po resnih dogodkih. Freeman in sod. (28) pa z izjemo krvavitev ni upošteval začasnih znižanj uteži kakovosti življenja ob dogodkih. Prav tako je zanimivo, da je predpostavil, da je utež kakovosti življenja pacientov na katerikoli izmed strategij pred kakršnimkoli dogodkom skoraj 1. To se zdi pretirano dobra napoved, kar je razvidno tudi v drugih dveh modelih, kjer je utež kakovosti življenja pacientov na antikoagulacijskem zdravljenju pred kliničnimi dogodki bližje 0,8.

5.2.4 Vrednotenje modelov po točkovniku CHEERS

Ob vrednotenju posameznih točk točkovnika CHEERS smo se večkrat srečali z dvomi, ali posamezni članek vsebuje vse zahtevane podatke ali ne. Članek delovne skupine ISPOR, ki služi v pomoč pri točkovanju, je namreč zelo specifičen glede tega, kaj je potrebno poročati in na kakšen način. Izbrani članki so tako večkrat le delno ustrezali zahtevam. Podajali so vire določenih podatkov, niso pa podajali pojasnila za izbiro vira. Zato smo se

odločili prikazati dve vrsti točkovanja. V prvem smo sicer sledili navodilom točkovnika CHEERS, vendar smo dovolili odsotnost razlage za določene odločitve. V drugem, ki je v končnem seštevku prikazan kot vrednost v oklepaju, pa nismo tolerirali nobenega odstopanja od točkovnika CHEERS. Seštevki so v tem primeru pričakovano nižji. Najnižji seštevkev točk je imel Freeman in sod. (28), vzroki za odbitke pa so bili različni. Pri točki 3 je manjkalo pojasnilo za razvoj same raziskave, predstavitev širšega konteksta in podatke, komu je bila raziskava namenjena. Zapletlo se je tudi pri perspektivi študije. Članek je sicer trdil, da je raziskava narejena s perspektive družbe, vendar niso bili nikjer podani posredni stroški. Pri točkah 8 in 9, so manjkale utemeljitve za odločitve raziskovalcev. S podobno težavo smo se srečevali tudi pri ostalih dveh člankih. V večini primerov so se raziskave gradile na podlagi že predhodno objavljenih člankov. Zato so raziskovalci iz njih povzeli določena dognanja in odločitve, ne pa tudi prvotnih razlag. Razlogi so razumljivi: članek je strnjena oblika raziskave, zato je potreben izbor le najpomembnejših podatkov za objavo. Tako bi lahko trdili, da je v teh primerih primerna dodelitev točke, saj je z ogledom izvirnega članka možna tudi ugotovitev razlogov za določene odločitve (primer: pomembna je le navedba diskontne stopnje, ne pa tudi razlog za izbor točno te vrednosti). Kljub temu menimo, da tako poenostavljanje in prilagajanje vodi v razvrednotenje tovrstnih kontrolnih seznamov. V naših nadaljnjih analizah je bilo namreč razvidno, da odsotnost npr. vseh sprejetih predpostavk v raziskavi močno otežuje ponovitev raziskave. Prav tako brez vseh ključnih podatkov ni možno trditi, da sta dve raziskavi medsebojno primerljivi.

5.2.5 Stopenjsko poenotenje vhodnih podatkov

V začetnem modelu, modelu 1, so imeli modeli primerljivo število ene možganske kapi, velike razlike pa so se pojavile pri številu dveh ali več možganskih kapi. Model Sorensen in sod. je imel v primerjavi z ostalima dvema več kot dvakrat večje število možganskih kapi. Razlike smo si razlagali tako, da je vzrok verjetno, v kateri izmed predpostavk modelov. Pri modelu Freeman in sod. je namreč pri vsaki naslednji možganski kapi možno le poslabšanje, torej pri pacientih prej pride do smrti. Prav tako vključuje prilagoditev za splošno smrtnost, ki se poveča za faktor 2,3 po predhodni možganski kapi. Pri modelu Sorensen in sod. pa pacienti po dogodku lahko ostanejo na istem nivoju invalidnosti in posledično doživijo več kliničnih dogodkov pred smrtjo. Prav tako model Sorensen in sod. v primerjavi s Freeman in sod. vključuje dogodek sistemska embolija, oziroma v primerjavi z modelom Janzic in sod. dogodek prehodni ishemični napad. Ker sta bila oba

vključena v beleženje možganske kapi, to doprinese k večjemu številu možganskih kapi. Vrednosti QALY pri modelih Sorensen in sod. in Janzic in sod. so bile primerljive, višje QALY pri modelu Freeman in sod. pa smo pripisali mlajši vhodni kohorti pacientov.

Po prvi prilagoditvi vhodnih podatkov, pri modelu 2, smo veliko spremembo opazili v stroških Freeman in sod. Imel je namreč precej dražje dnevne cene zdravil od ostalih dveh pri vseh treh strategijah. Po poenotenju cen je dabigatran 150 mg (dvakrat na dan) postal najcenejša, varčevalna strategija – negativni ICER. Nato smo poenotili stroške nadzora vseh treh strategij, kar ni imelo velikega vpliva na rezultate. Modela Sorensen in sod. in Janzic in sod. sta imela namreč že v začetnih modelih primerljive stroške nadzora, medtem ko model Freeman in sod. ni upošteval stroškov nadzora NOAC. Končna sprememba tega sklopa je bilo poenotenje vseh stroškov modela. Kot je razvidno na sliki 4 so se modelu Freeman in sod. stroški v primerjavi z modelom 1 prepolovili. Razlog so najverjetneje predpostavke, ki smo jih naredili pri obračunavanju stroškov posledic in so razvidne v prilogi 4. Medtem ko se večina stroškov za enkratni dogodek po poenotenju podatkov zviša, se namreč stroški za posledice prepolovijo. Tako se je model precej približal vrednostim modela Sorensen in sod. Opazili smo trikrat višje stroške modela Janzic in sod, saj se stroški za vse dogodke zvišajo. Razlog je, da so v Sloveniji podcenjeni stroški posledic kliničnih dogodkov.

V drugem sklopu smo zopet izhajali iz modela 1 in najprej poenotili začasne spremembe v utežeh kakovosti življenja. To ni imelo velikega vpliva na rezultate kateregakoli modela. Poenotenje vseh uteži kakovosti življenja je bilo opazno znižanje QALY pri modelu Freeman in sod. Model Janzic in sod. je imel že v osnovi bolj podobne vrednosti, zato se tu ne spremeni veliko. Model Freeman in sod. pa je predpostavljal, da imajo zdravi pacienti z nevalvularno AF na terapiji utež kakovosti življenja blizu 1, prav tako pa precej visoko utež kakovosti pri blagi invalidnosti. Na stopnji vmesni model 1 je razvidno, da so se modeli približali tako v vrednostih QALY kot tudi v stroških. Naslednji korak je bila uporaba enakih tablic umrljivosti, kar je imelo na oba modela precejšen vpliv. Tu je dobro razvidno, zakaj rezultati raziskav, izvedenih v različnih državah, niso direktno medsebojno primerljivi. Izvajajo se namreč na različnih populacijah. Pri modelih 7 in 8 je prišlo do opaznih sprememb pri vseh treh modelih, tako stroškov, QALY, kot tudi števila možganskih kapi. Prekinitev zdravljenja namreč igra pomembno vlogo tako pri zdravljenju z varfarinom kot dabigatranom. Pri modelu Sorensen in sod. je bilo glede na Weibullovo

funkcije razvidno, da je delež pacientov, ki prekinejo s terapijo v prvih letih precej visok. Zato se je ob ukinitvi prekinitve zdravljenja učinkovitost zdravljenja izboljšala. Pacienti so živeli dlje in doživeli manj možganskih kapi. Podobno je bilo pri ostalih dveh modelih: opazili smo znižanje stroškov in zvišanje QALY, ter splošno znižanje števila možganskih kapi. Na naslednji stopnji smo spremembo opazili predvsem pri modelu Freeman in sod. Ob poenotenju osnovnih vrednosti za klinične dogodke se spremeni tudi starost pacientov, zato se je znižal QALY, prav tako stroški. Prej negativni ICER vrednosti za obe strategiji dabigatrana sta na tej stopnji zopet postali pozitivni – dabigatran ni bila več varčevalna strategija. Vmesni model 2 je torej pri vseh treh modelih vseboval enake stroške, osnovne vrednosti za dogodke, deleže posameznih sledečih posledic, uteži kakovosti življenja in enake relativne vrednosti za spremembo verjetnosti za klinične dogodke ob dogodku oz. starosti. Pa vendar modeli niso prikazali povsem enakih rezultatov. Še vedno so namreč obstajale razlike med njimi, kot na primer drugačno upoštevanje povečanja vrednosti za dogodke po možganski kapiali znotraj možganski krvavitvi. Sorensen in sod. je tudi v tem zadnjem modelu ohranil začetno razdelitev populacije po sistemu CHADS₂. Vpliv pa imajo zagotovo tudi predpostavke o stroških posledic. Na tej točki sta bila tako po stroških primerljiva modela Janzic in sod. ter Freeman in sod. Vrednosti QALY so bile v vseh treh modelih primerljive. Število možganskih kapi je bilo pri modelu Janzic in sod. precej nižje od ostalih dveh.

Tudi to smo poskusili razrešiti in približati v zadnji stopnji – minimalnem modelu. Tu smo izključili vse dogodke, ki se niso pojavili v vseh treh modelih. Torej pri modelu Sorensen in sod. smo zanemarili prehodni ishemični napad, sistemsko embolijo in HS, pri modelu Freeman in sod. prehodni ishemični napad in pri modelu Janzic in sod. sistemsko embolijo. Kljub izključitvi teh dogodkov v modelih števila možganskih kapi niso bila enaka. Eden izmed razlogov je verjetno drugačna razporeditev začetne populacije, ki vstopa v model Sorensen in sod.. Pri Freeman in sod. in Janzic in sod. je namreč izbrana povprečna populacija z določeno CHADS₂ vrednostjo, medtem ko v Sorensen in sod. vstopa populacija, razdeljena med vseh 6 nivojev CHADS₂, z večjo ali manjšo verjetnostjo za možgansko kap kot povprečna vrednost 1,2 pri ostalih dveh modelih. Prav tako se niso izenačili stroški, predpostavljamo, da zato, ker dogodka prehodni ishemični napad in sistemska embolija nimata predvidenih dolgoročnih posledic in torej tudi ne dolgoročnih stroškov. Zato na stroške strategij v tej točki vpliva le hemoragična možganska kap.

6 SKLEP

Glavni cilj naloge je bil ovrednotiti strukturo, parametre in rezultate farmakoekonomskih modelov za stroškovno učinkovitost dabigatrana za preprečevanje možganske kapi pri pacientih z nevalvularno atrijsko fibrilacijo. Na podlagi literaturnega pregleda in vrednotenja izbranih treh modelov smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Že obstoječi modeli za izračun stroškovne učinkovitosti dabigatrana za preprečevanje možganske kapi pri pacientih z nevalvularno AF se precej razlikujejo v zgradbi.
- Izbrani trije modeli vključujejo različno število kliničnih dogodkov: ishemična možganska kap, hemoragična možganska kap, prehodni ishemični napad, sistemska embolija, miokardni infarkt, znotrajmožganska krvavitev, zunajmožganska krvavitev in različne posledice, ki jim sledijo.
- Izbrani trije modeli so zgrajeni na različnih strukturnih predpostavkah. Razlogi za razlike so tako v izbiri vhodnih podatkov kot v zgradbi modelov. Zaradi povezanosti in kompleksnosti modelov ne moremo ločiti, kateri vpliv je večji.
- Pomemben vpliv na rezultat stroškovne učinkovitosti (vrednost ICER) imajo predpostavke, predvsem so to: prilagoditev verjetnosti za dogodke pri določeni starosti, izbor vhodne populacije bolnikov (npr. začetna starost), razporeditev verjetnosti za posledice po dogodkih, različna vključitev kriterijev CHADS₂, in potek prekinitve zdravljenja z zdravili.
- Kljub omenjenim razlikam raziskave podajajo podobne zaključke. Dabigatran je stroškovno učinkovita alternativa varfarinu.
- Poročanje raziskav stroškovne učinkovitosti je velikokrat pomanjkljivo, zato je pomembna uporaba uveljavljenih kontrolnih seznamov, kot je točkovnik CHEERS.
- Potreben je razvoj boljših orodij za vrednotenje razlik med farmakoekonomskimi modeli.

7 VIRI

1. Holt K. Common Indications for Anticoagulation and Their Medicinal Treatments. 2012; <http://www.freece.com/Files/Classroom/ProgramSlides/c68ddd55-4e06-4ee7-b03a-b4c9aad73ecc/AnticoagulationHomestudy.pdf>; Dostop: 12.1.2017
2. Eikelboom J, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost.* 2007;5:255–63.
3. Connolly, Stuart; Ezekowitz, Michael; Yusuf, Salim; Eikelboom J. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–51.
4. Reilly PA, van Ryn J, Grottke O, Glund S, Stangier J. Idarucizumab, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Safety and Efficacy in Phase 1 Subjects. *Am J Med.* 2016;129:S64–72.
5. Ellis CR, Kaiser DW. The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients. *Vasc Heal Risk Manag.* 2013;9:341–52.
6. Hinojar R, Jiménez-Natcher JJ, Fernández-Golfín C, Zamorano JL. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1:134–45.
7. Centralna baza zdravil: <http://www.cbz.si/>. Dostop: 27.12.2016
8. Amin A, Houmsse A, Ishola A, Tyler J, Houmsse M. The current approach of atrial fibrillation management. *Avicenna J Med.* 2016;6:8–16.
9. Huisman M V., Lip GYH, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, in sod. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: A global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2014;167:329–34.
10. The National Health Service; <http://www.nhs.uk/Conditions/Atrial-fibrillation/Pages/Introduction.aspx>; Dostop: 12.11.2016
11. American heart association, What is Atrial Fibrillation; http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Arrhythmia/AboutArrhythmia/What-is-Atrial-Fibrillation-AFib-or-AF_UCM_423748_Article.jsp#.V_JxPPCLTIV; Dostop: 12.11.2016
12. The National Institute for Health and Care Excellence; <https://www.nice.org.uk/>; Dostop: 10.1.2017
13. The AF Report, Atrial fibrillation: Preventing a stroke crisis; <http://www.preventaf-strokecrisis.org/report/chapter1/>; Dostop: 10.1.2017
14. Sorensen S V., Dewilde S, Singer DE, Goldhaber SZ, Monz BU, Plumb JM. Cost-effectiveness of warfarin: Trial versus real-world stroke prevention in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009;157:1064–73.
15. Schiele F, Ryn J Van, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, in sod. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2016;121:3554–63.
16. Bodrogi J, Kaló Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br J Pharmacol.* 2010;159:1367–73.
17. Jackson CH, Thompson SG, Sharples LD. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc.* 2009;172):383–404.
18. Sklep o določitvi mejnega razmerja stroškovne učinkovitosti. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Številka: 9001-8/2013-DI/6.
19. Postopek ocenjevanja in vključevanja novih ali spremenjenih zdravstvenih programov in drugih novosti pri metodah dela v programe zdravstvene dejavnosti v Republiki Sloveniji. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Ljubljana, 2008. <http://www.mz.gov.s> 2008;
20. Pravilnik o določanju cen zdravil za uporabo v humani medicini, 2010, Uradni list Republike Slovenije, Številka 102/10, 6/12, 16/13 in 71/13.
21. Javna agencija republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; <http://www.jazmp.si/cenezdravil/>; Dostop: 11.1.2017

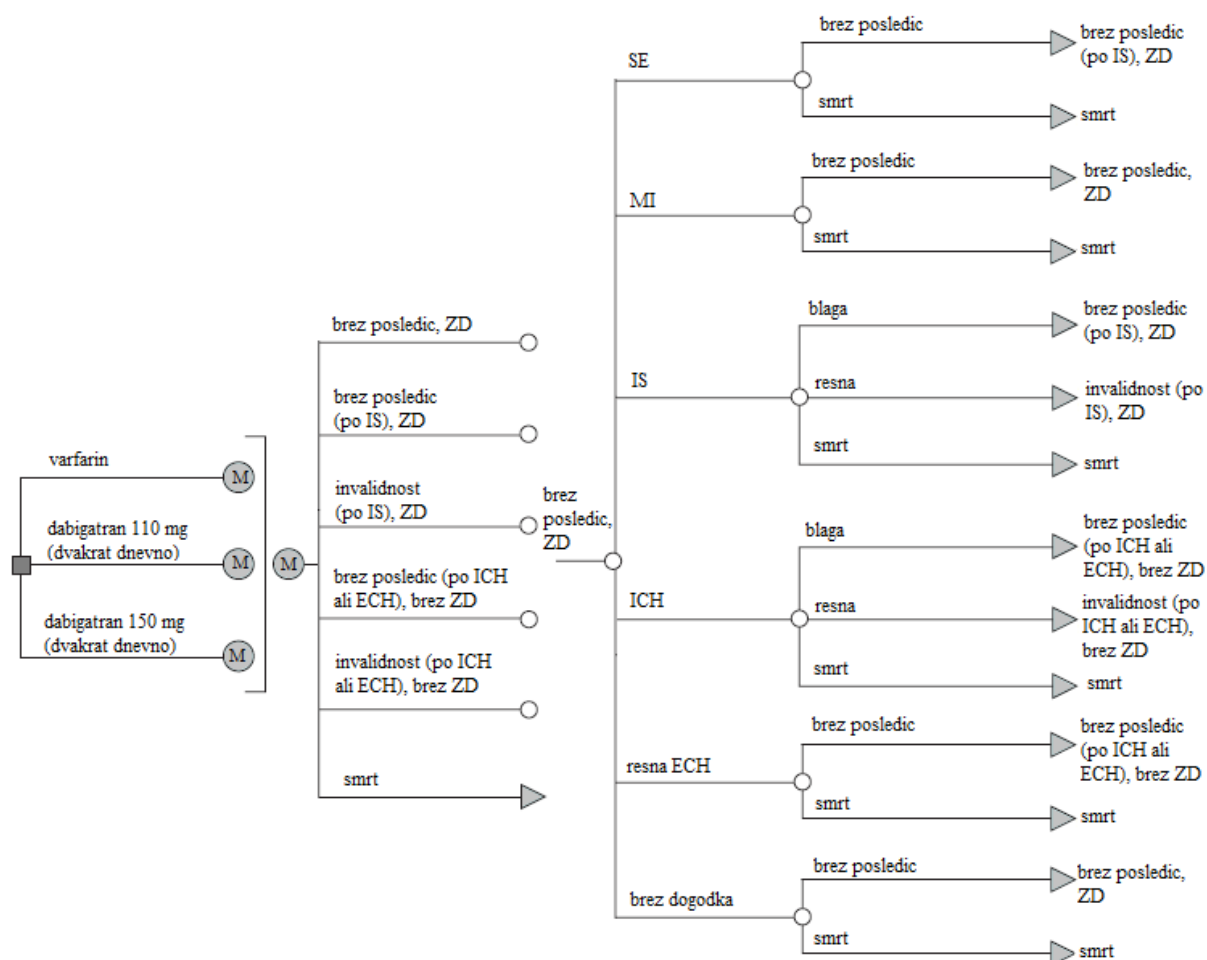
22. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo, 2013, Uradni list RS, 35/2013, št. 87/01 in 1/02, 4187-4193.
23. Morrison A, Wertheimer AI: *Pharmacoeconomics, a primer for the pharmaceutical industry*, Temple University, 2002: 72.
24. *Farmacevtski terminološki slovar*, Ljubljana, Založba ZRC, ZRC SAZU, 2011.
25. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, in sod. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Eur J Heal Econ.* 2013;14:367–72.
26. Griffin SC. Dealing with uncertainty in the economic evaluation of health care technologies. *Heal San Fr.* 2010.
27. Janzic A, Kos M. Cost Effectiveness of Novel Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Depending on the Quality of Warfarin Anticoagulation Control. *Pharmacoeconomics.* 2015;33:395–408.
28. Freeman J V, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, in sod. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011;154:1-11.
29. Sorensen S V., Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, in sod. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thromb Haemost.* 2011;105:908–19.
30. <http://www.zvezarfr.si/pripomocki/slovar?pojmem=relativna%20razlika>; Dostop: 13.1.2017
31. Andrikopoulos GK, Fragoulakis V, Maniadakis N. Economic evaluation of dabigatran etexilate in the management of atrial fibrillation in Greece. *Hellenic J Cardiol.* 2013;54:289–300.
32. Bergh M, A MC, H M-J, F S, P SM. Economic appraisal of dabigatran as first-line therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *S Afr Med J.* 2013;103:241–5.
33. Chang CH, Yang YHK, Chen JH, Lin LJ. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Taiwan. *Thromb Res.* 2014;133:782–9.
34. Chevalier J, Delaitre O, Hammès F, De Pouvourville G. Cost-effectiveness of dabigatran versus vitamin K antagonists for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A French payer perspective. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107:381–90.
35. Clemens A, Peng S, Brand S, Brueckmann M, Kansal A, Lim J, in sod. Efficacy and cost-effectiveness of dabigatran etexilate versus warfarin in atrial fibrillation in different age subgroups. *Am J Cardiol.* 2015;114:849–55.
36. João Costa. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation in Portugal. *Cardiologia.* 2015;34:723–73.
37. Coyle D, Coyle K, Cameron C, Lee K, Kelly S, Steiner S, in sod. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value Heal.* 2013;16:498–506.
38. Davidson T, Husberg M, Janzon M, Oldgren J, Levin LÅ. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial fibrillation in Sweden. *Eur Heart J.* 2013;34:177–83.
39. Galvani G, Grassetto A, Sterlicchio S, Themistoclakis S, Venturini A, Zoffoli G, Mangino D, in sod. Cost-effectiveness of Dabigatran etexilate in treatment of atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2015;7:5–9.
40. R G-JJ, Jose A-S, M LJ, Antoni M-R, C RJ, Itziar O, in sod. Cost-effectiveness of Dabigatran for Stroke Prevention in Non-valvular Atrial Fibrillation in Spain. *Rev española Cardiol (English ed).* 2012;65:901–10.
41. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke.* 2013;44:1676–81.
42. Hernandez I, Smith KJ, Zhang Y. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation at high risk of

- bleeding and normal kidney function. *Thromb Res.* 2016;(October 2016):[Epub ahead of print].
43. Kamel H, Johnston SC, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke.* 2012;43:881–3.
 44. Kansal AR, Sharma M, Bradley-Kennedy C, Clemens A, Monz BU, Peng S, in sod. Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada: Comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thromb Haemost.* 2012;108:672–82.
 45. Kansal AR, Sorensen S V., Ray G, Paul R, Feng P, Plumb JM, in sod. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Hear Rhythm.* 2012;98:573–8.
 46. Kongnakorn T, Lanitis T, Annemans L, Thijs V, Goethals M, Marbaix S, in sod. Stroke and Systemic Embolism Prevention in Patients with Atrial Fibrillation in Belgium: Comparative Cost Effectiveness of New Oral Anticoagulants and Warfarin. *Clin Drug Investig.* 2014;35:109–19.
 47. Krejczy M, Harenberg J, Marx S, Obermann K, Frolich 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;37:507–23.
 48. Langkilde LK, Bergholdt Asmussen M, Overgaard M. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. *J Med Econ.* 2012;15:695–703.
 49. Lanitis T, Cotté FE, Gaudin a F, Kachaner I, Kongnakorn T, Durand-Zaleski I. Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ.* 2014;17:587–98.
 50. Lip GYH, Kongnakorn T, Phatak H, Kuznik A, Lanitis T, Liu LZ, in sod. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther.* 2014;36:192–210.e20.
 51. Liu C-Y, Chen H-C. Cost-Effectiveness Analysis of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation in Taiwan. *Clin Drug Investig.* 2016; :[Epub ahead of print]
 52. Nshimyumukiza L, Duplantie J, Gagnon M, Douville X, Fournier D, Lindsay C, in sod. Dabigatran versus warfarin under standard or pharmacogenetic-guided management for the prevention of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a cost/utility analysis using an analytic decision model. *Thromb J.* 2013;11:14.
 53. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ.* 2011;343:d6333.
 54. Pink J, Pirmohamed M, Hughes DA. Comparative effectiveness of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and warfarin in the management of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(2).
 55. Pletscher M, Plessow R, Eichler K, Wieser S. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:1–12.
 56. Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, Liberato NL. Apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: A cost-effectiveness analysis. *Clin Drug Investig.* 2014;34:9–17.
 57. Brian M Salata, MD, MSa, David W Hutton, PhD, Deborah A Levine, MD, MPHc, James B Froehlich, MD, MPHd, and Geoffrey D Barnes, MD. Cost-Effectiveness of Dabigatran (150 mg Twice Daily) and Warfarin in Patients ≥ 65 Years with Non-Valvular Atrial Fibrillation. 2015;57:742–68.
 58. Shah S V., Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation.* 2011;123:2562–70.
 59. Shah A, Shewale A, Hayes CJ, Martin BC. Cost-Effectiveness of Oral Anticoagulants for

- Ischemic Stroke Prophylaxis among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2016;47:1555–61.
60. 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;14:451–62.
 61. Wang Y, Xie F, Kong MC, Lee LH, Ng HJ, Ko Y. Cost-effectiveness of Dabigatran and Rivaroxaban Compared with Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28:575–85.
 62. Wisløff T, Hagen G, Klemp M. Economic evaluation of warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:601–12.
 63. Wouters H, Thijs V, Annemans L. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. *J Med Econ*. 2013;16:407–14.
 64. You JHS, Tsui KKN, Wong RSM, Cheng G. Cost-effectiveness of Dabigatran versus genotype-guided management of Warfarin therapy for stroke prevention in patients with Atrial fibrillation. *PLoS One*. 2012;7:1–9.
 65. Zheng Y, Sorensen S V., Gonschior AK, Noack H, Heinrich-Nols J, Sunderland T, in sod. 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;36:2015–2028.e2.
 66. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V., in sod. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. *Jama*. 2001;285:2370.
 67. Lee S, Mullin R, Blazawski J, Coleman CI. Cost-Effectiveness of Apixaban Compared with Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *PLoS One*. 2012;7.
 68. Arias E. United States life tables, 2004. *Natl Vital Stat Rep*. 2007;56:1–39.
 69. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation, Technology appraisal guidance [TA249]. 2012;.
 70. Sorensen S V., Peng S, Monz BU, Bradley-Kennedy C, Kansal AR. A comparative analysis of models used to evaluate the cost-effectiveness of dabigatran versus warfarin for the prevention of stroke in atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:589–604.

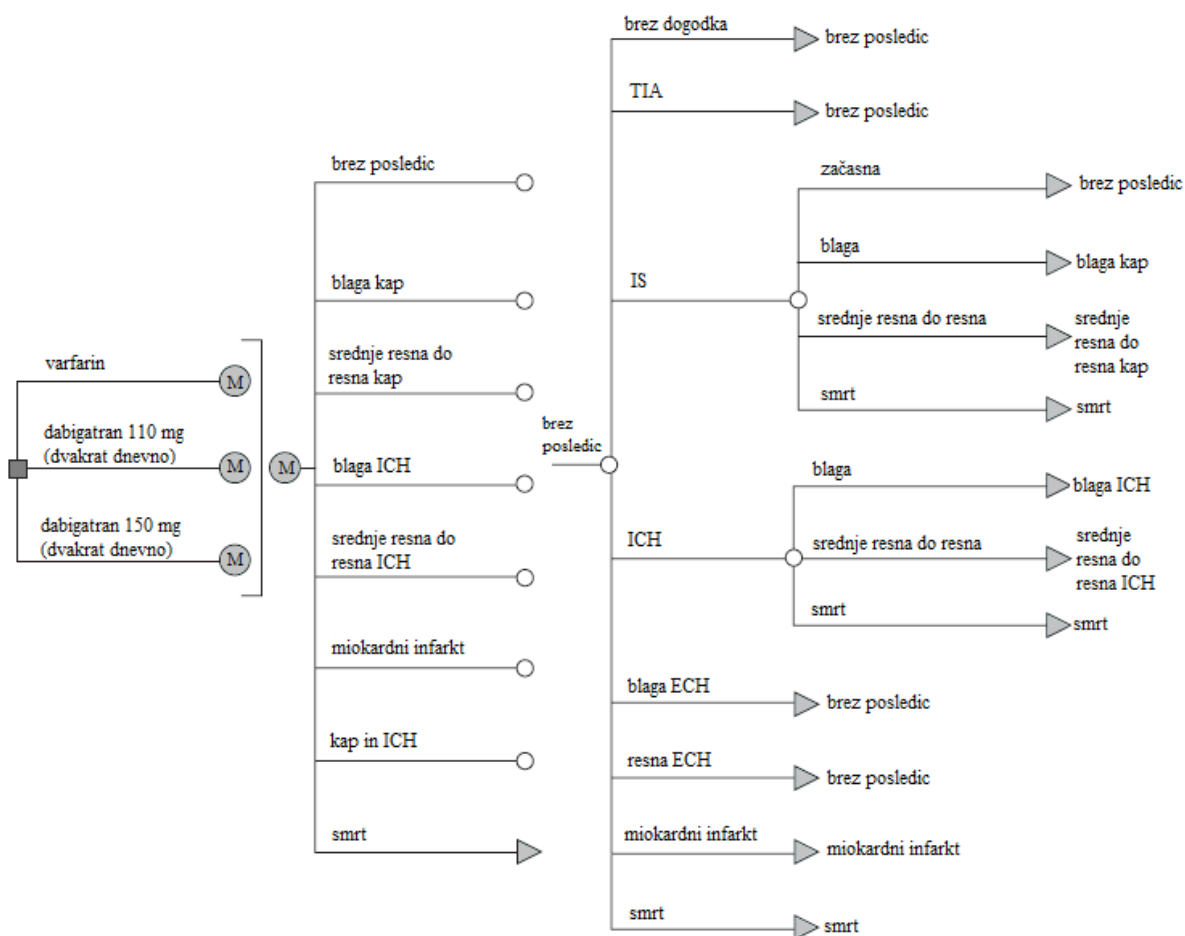
8 PRILOGE

Priloga 1: shema zgradbe modela, povzete po članku Janzic in sod.



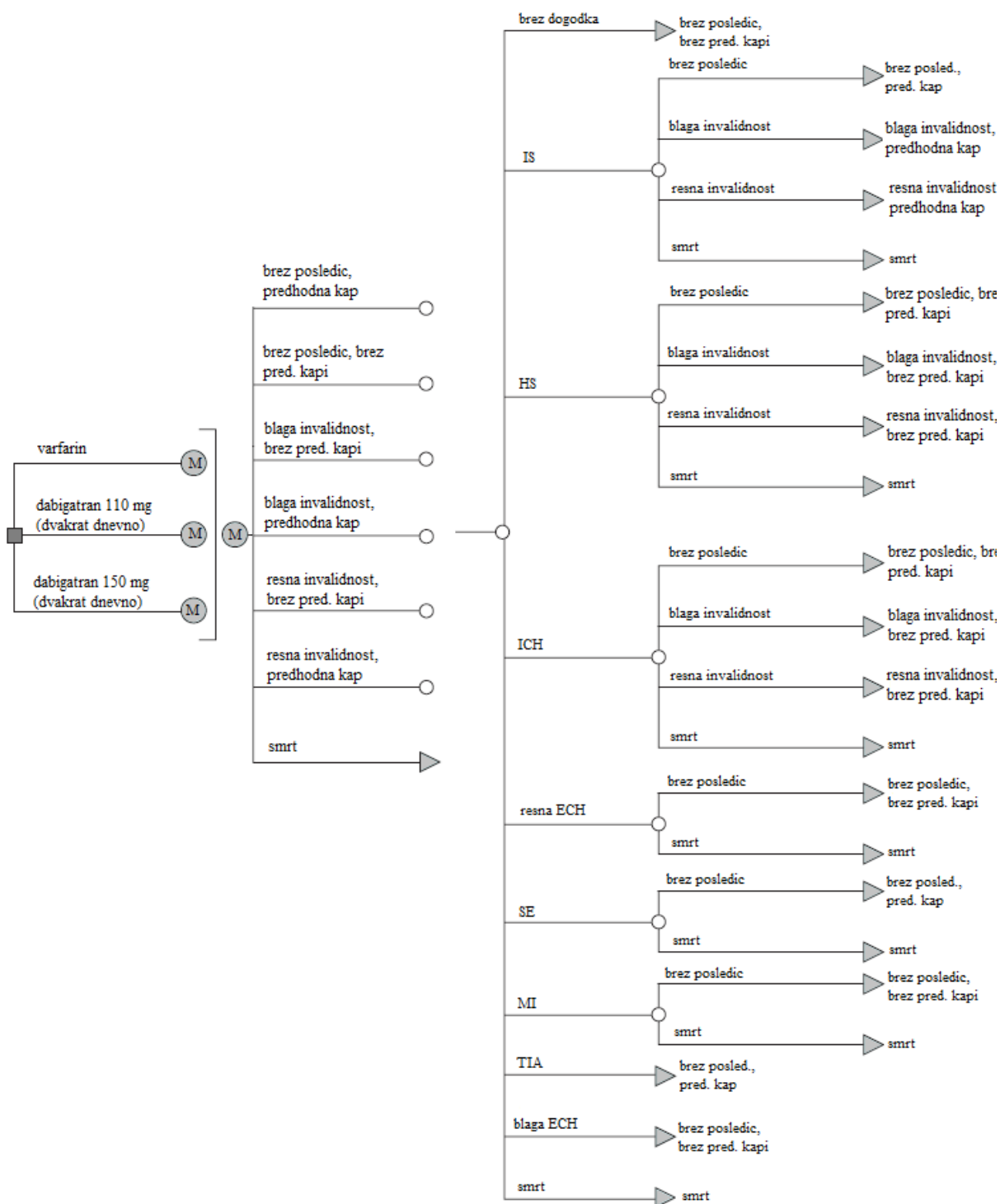
ECH: zunajmožganska krvavitev; ICH: znotrajmožganska krvavitev; IS: ishemična možganska kap; ZD: zdravljenje.

Priloga 2: Shema zgradbe modela, povzetega po članku Freeman in sod.



ECH: zunajmožganska krvavitev; ICH: znotrajmožganska krvavitev; IS: ishemična možganska kap; TIA: prehodni ishemični napad.

Priloga 3: Shema zgradbe modela, povzeta po članku Sorensen in sod.



ECH: zunajmožganska krvavitev; HS: hemoragična možganska kap; ICH: znotrajmožganska krvavitev; IS: ishemična možganska kap; MI: miokardni infarkt; SE: sistemska embolija; TIA: prehodni ishemični napad.

Priloga 4: Poenoteni vhodni podatki izbranih modelov, osnovne verjetnosti kliničnih dogodkov

VERJETNOSTI DOGODKOV	Janžič	Freeman	Sorensen
IS (%)			(po CHADS2)
varfarin	1,20	1,2(1,0-1,4)	<u>0 - 0,62;</u> <u>1 - 0,77;</u> <u>2 - 1,01;</u> <u>3 - 1,75; 4 - 1,75;</u> <u>5 - 3,34; 6 - 3,34</u>
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	1,10(0,88-1,38)	1,10(0,88-1,38)	1,10(0,88-1,38)
dabigatran 150 mg	0,76(0,59-0,97)	0,76(0,59-0,97)	0,76(0,59-0,97)
acetilsalicilna kislina brez ZD	izvzeto 3,35(2,23-5,03)	1,62(0,99-2,65) izvzeto	1,62(0,99-2,65) 3,35(2,23-5,03)
IS - varfarin (%)			
smrtni izid	22,10	22,10	22,10
resna invalidnost	23,80	4,10	4,10
blaga invalidnost		19,70	19,70
brez posledic	54,10	54,10	54,10
IS - dabigatran 110 mg (%)			
smrtni izid	22,10	22,10	22,10*
resna invalidnost	23,80	4,10	4,10*
blaga invalidnost		19,70	19,70*
brez posledic	54,10	54,10	54,10*
IS - dabigatran 150 mg (%)			
smrtni izid	22,10	22,10	22,10*
resna invalidnost	23,80	4,10	4,10*
blaga invalidnost		19,70	19,70*
brez posledic	54,10	54,10	54,10*
IS - aspirin (%)			
smrtni izid	izvzeto	22,10	22,10*
resna invalidnost	izvzeto	4,10	4,10*
blaga invalidnost	izvzeto	19,70	19,70*
brez posledic	izvzeto	54,10	54,10*
IS - brez ZD (%)			
smrtni izid	22,10	izvzeto	22,10*
resna invalidnost	23,80	izvzeto	4,10*
blaga invalidnost		izvzeto	19,70*
brez posledic	54,10	izvzeto	54,10*
ICH (%)			
varfarin	0,39	0,39	0,39

RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	0,32(0,18-0,57)	0,32(0,18-0,57)	0,32(0,18-0,57)
dabigatran 150 mg	0,52(0,32-0,84)	0,52(0,32-0,84)	0,52(0,32-0,84)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	0,51(0,16-1,60)	0,51(0,16-1,60)
brez ZD	0,33	izvzeto	0,33
ICH-varfarin			
smrtni izid	51,4	51,4	51,4
resna invalidnost	40	31,4	31,4
blaga invalidnost		17,2	8,6
brez posledic	8,6	izvzeto	8,6
ICH-dabigatran 110&150 mg			
smrtni izid	51,4	51,4	51,4*
resna invalidnost	40	31,4	31,4*
blaga invalidnost		17,2	8,6*
brez posledic	8,6	izvzeto	8,6*
ICH-acetilsalicilna kislina			
smrtni izid	izvzeto	51,4	51,4*
resna invalidnost	izvzeto	31,4	31,4*
blaga invalidnost	izvzeto	17,2	8,6*
brez posledic	izvzeto	izvzeto	8,6*
ICH-brez ZD			
smrtni izid	51,4	izvzeto	51,4*
resna invalidnost	40	izvzeto	31,4*
blaga invalidnost		izvzeto	8,6*
brez posledic	8,6	izvzeto	8,6*
MI (%)			
varfarin	0,64	0,64	0,64
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	1,29(0,18-0,57)	1,29(0,18-0,57)	1,29(0,18-0,57)
dabigatran 150 mg	0,52(0,32-0,84)	0,52(0,32-0,84)	0,52(0,32-0,84)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	0,51(0,16-1,60)	0,51(0,16-1,60)
brez ZD	3,35(2,23-5,03)*	izvzeto	3,35(2,23-5,03)*
MI %			
smrtni izid	1,11	izvzeto	1,11
ECH - resna			
varfarin	2,84	2,84	2,84
RR vs varfarin			
dabigatran 110mg	0,94(0,81-1,10)	0,94(0,81-1,10)	0,94(0,81-1,10)
dabigatran 150 mg	1,07(0,92-1,24)	1,07(0,92-1,24)	1,07(0,92-1,24)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	1,14(0,47-2,73)	1,14(0,47-2,73)
brez ZD	0,33*	izvzeto	0,33*
ECH - resna(%)			
smrtni izid	0,03	izvzeto	0,03
ECH - blaga			

varfarin	izvzeto	16,37	16,37
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	izvzeto	0,79(0,74-0,84)	0,79(0,74-0,84)
dabigatran 150 mg	izvzeto	0,91(0,86-0,97)	0,91(0,86-0,97)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	0,63(0,32-1,22)	0,63(0,32-1,22)
brez ZD	izvzeto	izvzeto	0,55(0,38-0,80)
TIA (%)			
varfarin	izvzeto	0,84	0,84
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	izvzeto	0,74(0,55-1,00)	0,74(0,55-1,00)
dabigatran 150 mg	izvzeto	0,86(0,65-1,15)	0,86(0,65-1,15)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	1,56(0,86-2,83)	1,56(0,86-2,83)
brez ZD	izvzeto	1,23(0,59-2,58)	1,23(0,59-2,58)
HS (%)			
varfarin	izvzeto	izvzeto	0,42
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	izvzeto	izvzeto	0,31(0,17-0,56)
dabigatran 150 mg	izvzeto	izvzeto	0,26(0,14-0,49)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	izvzeto	0,84
brez ZD	izvzeto	izvzeto	0,33
SE (%)			
varfarin	0,18	izvzeto	0,18
RR vs varfarin			
dabigatran 110 mg	0,71(0,37-1,38)	izvzeto	0,71(0,37-1,38)
dabigatran 150 mg	0,61(0,30-1,21)	izvzeto	0,61(0,30-1,21)
acetilsalicilna kislina	izvzeto	izvzeto	1,77(0,66-4,77)
brez ZD	3,35(2,23-5,03)*	izvzeto	3,35(2,23-5,03)*
SE (%)			
smrtni izid			0,4
Smrt brez dogodka			
	Tabl. umrljivosti	Tabl. umrljivosti	Tabl. umrljivosti
RR vs w/o AF			
nevalvularna AF	1	1	1
nevalvularna AF in predhodna kap		2	
invalidnost + predhodna IS, ICH	2		2
Prekinitev zdravljenja (%)			
ICH-brez posledic	100		<u>100</u>
ICH-s posledicami	100	100	<u>100</u>
ECH - resna	50	50	50
Drugo	0	NR	0
Spremembe verjetnosti			
RR za IS na desetletje		1	
RR za ICH na desetletje		1	

RR za MI na desetletje		1	
RR za TIA na desetletje		1	
RR za ECH starost >70			1
RR za ICH in HK starost >80			1
RR krvavitev starost >75	1		
RR trombolij starost >75	1		

AF: atrijska fibrilacija; CHADS₂: točkovnik za oceno tveganja za možgansko kap; ECH: zunajmožganska krvavitev; HK: hemoragična možganska kap; ICH: znotrajmožganska krvavitev; INR: mednarodno umerjeno razmerje; IS: ishemična možganska kap; MI: miokardni infarkt; NOAC: novi peroralni antikoagulant; NP: ni podatka; RR: relativna verjetnost; SE: sistemska embolija; TIA: prehodni ishemični napad; ZD: zdravljenje; *: naša predpostavka; *poševno besedilo*: verjetnosti, ne RR; podčrtano: podatki iz poročila NICE; poševno podčrtano: verjetnost za IS je odvisna od vrednosti CHADS₂.

Priloga 5: Poenoteni vhodni podatki izbranih modelov, stroški

STROŠKI	€	€	€
Stroški zdravil (dnevni)			
varfarin	0,04	0,04	0,04
dabigatran 110 mg	2,22	2,22	
dabigatran 150 mg	2,22	2,22	2,22
acetilsalicilna kislina	izvzeto	0,01	0,01
Stroški nadzora(letni)			
INR nadzor	281,59	281,59	281,59
INR nadzor prve 3m	/		
NOAC, prvo leto	0*	izvzeto	izvzeto
NOAC, nadaljnja leta	0*	izvzeto	izvzeto
Dogodki (enkratni stroški)			
IS, smrtni izid	11676,45	11676,45	11676,45
IS, brez posledic	11676,45	11676,45	11676,45
IS, blaga invalidnost	39236,58	37752,16	37752,16
IS, resna invalidnost		46371,23	46371,23
TIA	NR	2750,02	2750,02
SE, smrtni izid	5838,22	izvzeto	5838,22
SE, brez smrtnega izida	NR	izvzeto	5838,22
ICH, smrtni izid	11676,45 *	11676,45 *	11676,45 *
ICH, s posledicami	11676,45 *		
ICH, brez posledic	11676,45 *		
HK	izvzeto	izvzeto	11676,45 *
ECH - resna	3052,41	3052,41	3052,41
ECH - blaga		20,29	20,29
MI, smrtni izid	5236,91	izvzeto	5109,22
MI, brez smrtnega izida	5236,91	5236,91	5236,91
Stroški posledic (na cikel)			
	letni	mesečni	3 mesečni
brez posledic s predhodno kapjo			1371,93
blaga invalidnost+IS	16190,72*		2802,24
resna invalidnost+IS			5293,12
IS in ICH	izvzeto	1764,38*	
MI		0*	
ICH		1816,26*	
IS-resna		1764,38*	
IS-blaga		934,08*	

ECH: zunajmožganska krvavitev; HK: hemoragična možganska kap; ICH: znotrajmožganska krvavitev; INR: mednarodno umerjeno razmerje; IS: ishemična možganska kap; MI: miokardni infarkt; NOAC: novi peroralni antikoagulant; NP: ni podatka; SE: sistemska embolija; TIA: prehodni ishemični napad; *: naša predpostavka.

Priloga 6: Poenoteni vhodni podatki izbranih modelov, uteži kakovosti življenja

UTEŽI KAKOVOSTI ŽIVLJENJA			
brez posledic	0,81		0,81
acetilsalicilna kislina		0,81	
varfarin		0,81	
dabigatran		0,81	
brez posledic + predhodna ishemična možganska kap	izvzeto	izvzeto	0,65
IS			
blaga	izvzeto	0,46	
resna	0,3	0,3	
blaga invalidnost			0,46
resna invalidnost			0,3
MI			
	izvzeto	0,81	izvzeto
Začasna zmanjšanja uteži kakovosti življenja (en cikel)			
IS	0,139	izvzeto	0,139
SE	0,12	izvzeto	0,12
HK	izvzeto	izvzeto	0,139
ICH	0,139*	izvzeto	0,139*
ECH - resna	0,181	0,181	0,181
TIA	izvzeto	izvzeto	0,103
MI	0,125	izvzeto	0,125
ECH - blaga	izvzeto	0,004	0,004

d: dan; ECH: zunajmožganska krvavitev; HK: hemoragična možganska kap; ICH: znotrajmožganska krvavitev; IS: ishemična možganska kap; MI: miokardni infarkt; SE: sistemska embolija; t: teden; TIA: prehodni ishemični napad; *: naša predpostavka.