

Analýza nákladové efektivity NOAC v první linii prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní

(Cost-effectiveness analysis of first-line NOAC prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation)

Miloš Táborský^a, Aleš Tomek^b, Robert Čihák^c, Ondřej Škoda^d, Josef Daněk^e, Martin Kolek^f

^a I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^b Neurologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

^c Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^d Neurologické oddělení, Nemocnice Jihlava, Jihlava

^e Kardiologické oddělení, Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Ústřední vojenská nemocnice, Praha

^f OAKS consulting s.r.o., Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 8. 7. 2019

Přijat: 16. 7. 2019

Dostupný online: 26. 7. 2019

Klíčová slova:

Apixaban

CUA

Dabigatran

Edoxaban

Nevalvulární fibrilace síní

Prevence CMP

Rivaroxaban

Systémová embolizace

Warfarin

SOUHRN

Úvod: Fibrilace síní (FS) je poruchou srdečního rytmu s prevalencí 3,37 % populace, která roste s věkem.¹ Pacienti s FS mají vysoké riziko cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolizace (SE), které dále roste, pokud pacient prodělal tranzitorní ischemickou ataku (TIA) nebo CMP.

Cíl: Cílem farmakoekonomického hodnocení je porovnání nákladů a přínosů léčby novými perorálními antikoagulanty (novel oral anticoagulants, NOAC) proti warfarinu jako standardu léčby v první linii prevence CMP a SE u pacientů s nevalvulární fibrilací síní.

Metody: Markovův model hodnotí nákladovou efektivitu se zohledněním kvality života (CUA) z pohledu plátce zdravotní péče s výsledkem v podobě přírůstkového poměru nákladové efektivity (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) na QALY (Quality Adjusted Life Years) a ICER na LYG (Life-Years Gained) pro celoživotní horizont. Populace pacientů vychází z dostupné klinické evidence, zejména ze studií ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI.²⁻⁶

Výsledky: NOAC dle dosažených výsledků představují účinnější variantu léčby než warfarin, dosahují vyšší účinnosti a bezpečnosti za podmínky zachované nákladové efektivity. ICER pro apixaban vs. warfarin vychází na 479 014 Kč/QALY se ziskem 0,184 QALY a 0,177 LYG; dabigatran 150 mg vs. warfarin 582 768 Kč se ziskem 0,121 QALY a 0,099 LYG; edoxaban 60 mg vs. warfarin 563 057 Kč se ziskem 0,149 QALY a 0,129 LYG a konečně rivaroxaban vs. warfarin 664 238 Kč se ziskem 0,126 QALY a 0,102 LYG. Provedená metodická a probabilitická analýza senzitivity potvrdily přidanou hodnotu léčby NOAC ve srovnání se stávající terapií. **Závěr:** NOAC, v porovnání se současným standardem léčby, kterým je warfarin, mají větší přínos v podobě dosažení celkového přežití, zvýšení kvality života a zabránění vzniku kardiovaskulárních příhod za splnění předpokladu efektivně vynaložených nákladů s výsledkem ICER hluboko pod hranicí ochoty platit 1,2 mil. Kč.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is a cardiac rhythm disorder with a prevalence of 3.37% of the population, which increases with age.¹ AF patients have a high risk of stroke and systemic embolism, which continues to increase when the patient has undergone transient ischemic attack (TIA) or stroke.

Objective: The aim of the pharmacoeconomic evaluation is to compare the cost and benefit of NOAC (novel oral anticoagulants) treatment against warfarin treatment as a first-line prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: milos.taborsky@fnol.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.058

Keywords:

Apixaban
 CUA
 Dabigatran
 Edoxaban
 Non-valvular atrial fibrillation
 Rivaroxaban
 Stroke prevention
 Systemic embolism
 Warfarin

Methods: The Markov model evaluates the cost-effectiveness of prevention from the perspective of a health care payer with the result of incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per Quality Adjusted Life Year (QALY) and Life-Year Gained (LYG). The patient population is based on available clinical evidence, especially ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI.²⁻⁶

Results: According to the results, NOAC achieve higher efficacy and safety while maintaining cost effectiveness compared to warfarin. ICER for apixaban vs. warfarin is 479,014 CZK / QALY with 0.184 QALY and 0.177 LYG; dabigatran 150 mg vs. warfarin CZK 582,768 with a profit of 0.121 QALY and 0.099 LYG; edoxaban 60 mg vs. warfarin CZK 563,057 with 0.149 QALY and 0.129 LYG and finally rivaroxaban vs. warfarin 664,238 CZK with 0.126 QALY and 0.102 LYG. Methodological and probabilistic sensitivity analysis were performed and confirmed the added value of NOAC treatment compared to existing therapy.

Conclusion: NOAC, compared to the current standard of treatment – warfarin, provides more benefits in terms of overall survival, improved quality of life and prevention of cardiovascular events, while meeting the cost-effective assumption of ICERs far below the willingness to pay 1.2 mils CZK.

Úvod

Cévní mozková příhoda (CMP) je akutní stav charakterizovaný poškozením mozku v důsledku poruchy mozkového krevního oběhu. CMP se nejčastěji dělí podle mechanismu svého vzniku na ischemické (přibližně 80 % všech CMP), hemoragické (přibližně 15 %) a se subarachnoidálním krvácením (přibližně 5 %).⁷ CMP jsou druhou nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích s incidencí v ČR asi 250 příhod na 100 000 obyvatel a rok.^{8,9}

Hlavní příčiny CMP jsou ateroskleróza a kardioembolizační ikty. Hlavní rizikové faktory pro vznik CMP jsou: hypertenze, diabetes mellitus, srdeční onemocnění (stavy po srdečním infarktu, fibrilace síní, onemocnění srdečních chlopní či přítomnost umělých chlopní, výduť srdce (aneurysma), zvýšená hodnota cholesterolu, kouření, vyšší věk, pohlaví).¹⁰

V současné době se v první linii podávají léčivé přípravky ze skupiny antagonistů vitamínu K (VKA), které snižují riziko CMP přibližně o dvě třetiny. Literatura udává, že nová perorální antikoagulantia (novel oral anticoagulants, NOAC) jsou vhodná alternativa, ze které mohou pacienti mít užitek.²⁻⁶

Cílem předkládaného farmakoekonomického hodnocení je určení nákladů a přínosů (QALY) léčiv v 1. linii prevence CMP a systémové embolizace (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní, u nichž je indikována antikoagulační léčba. Náklady a přínosy léčby NOAC, tj. apixabanem, dabigatranem, rivaroxabanem a edoxabanem, jsou porovnány s náklady a přínosy léčby warfarinem.

Výstupem analýzy je hodnota přírůstkového poměru nákladové efektivity (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) v podobě přírůstkových nákladů na získaný rok života v plné kvalitě (QALY) a na získaný rok života (LYG) z perspektivy plátce zdravotní péče. Srovnávána je také účinnost a bezpečnost měřená četností výskytu kardiovaskulárních příhod a úmrtí.

Doporučená léčba

Guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) doporučují v primární prevenci CMP u pacientů s FS léčbu p.o. (perorálními) antikoagulantii, která jsou (na rozdíl od kyseliny acetylsalicylové [ASA]) účinná v prevenci CMP. Antiagregační terapie není u pacientů s FS doporučována.

Užívání VKA je limitováno úzkým terapeutickým intervalem a nutným monitoringem. NOAC představují vhodnou alternativu léčby.¹¹

American Heart Association/American Stroke Association: „Stroke. AHA/ASA Guidelines for the Prevention of Stroke“¹² uvádějí následující doporučení pro sekundární prevenci. **Apixaban – úroveň doporučení A, třída I** – účinnější než kyselina acetylsalicylová (ASA) i warfarin; bezpečnost srovnatelná s ASA a významně vyšší oproti warfarinu, který má úroveň doporučení A, třídy I. **Dabigatran má úroveň doporučení B, třídu I** (účinnost a bezpečnost obdobná jako u warfarinu v obou dávkách; zvýšení rizika infarktu myokardu je nízké) a konečně **rivaroxaban s úrovní doporučení B, třídou IIa** (srovnatelný účinek s warfarinem; léčba spojena s vyšším výskytem gastrointestinálního krvácení).

Nejnovější doporučení American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) pro časnou léčbu pacientů s akutní ischemickou CMP doporučují všechny inhibitory faktoru Xa s úrovní doporučení B, v třídě IIb a konstatují, že přínos podání je vyšší než rizika, nicméně je zapotřebí další evidence.

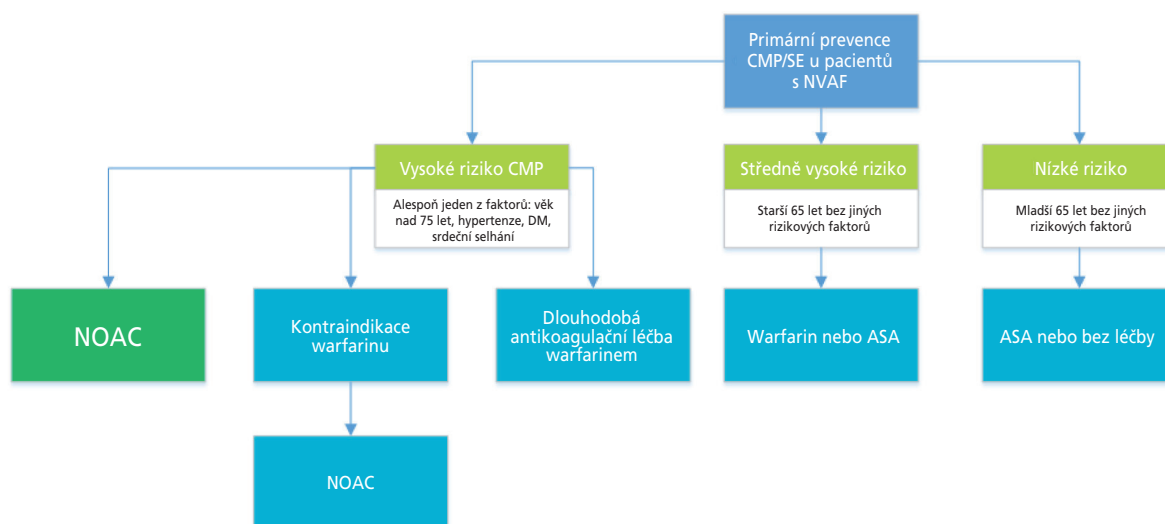
Doporučení České kardiologické společnosti popisuje všechna NOAC jako vhodná pro prevenci CMP a SE u pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) bez rozlišení stupně nebo úrovně doporučení. Doporučené postupy dále konstatují, že NOAC ve srovnání s VKA vykazují příznivější poměr účinnosti a bezpečnosti.^{11,13} V sekundární prevenci jsou NOAC preferována před VKA nebo ASA.¹¹

Metodika

Cílová populace pacientů

Na základě analýzy výše popsanych doporučených postupů a klinických podkladů^{2-6,14} byli za cílovou populaci vybráni pacienti s NVAF, u kterých hrozí riziko výskytu CMP, a vyžadují tak antikoagulační prevenci trombotických příhod. Model hodnotí první linii prevence CMP a SE u pacientů, kteří jsou vhodní pro léčbu VKA za předpokladu přítomnosti jednoho nebo více z následujících rizikových faktorů:

- symptomatické srdeční selhání třídy II či vyšší podle klasifikace New York Heart Association (NYHA),
- věk ≥ 75 let,
- diabetes mellitus,
- hypertenze.



Obr. 1 – Terapeutický model – primární prevence CMP/systémové embolizace u pacientů s NVAF. ASA – kyselina acetylsalicylová; CMP – cévní mozková příhoda; DM – diabetes mellitus; NOAC – nová perorální antikoagulantia; NVAF – nevalvulární fibrilace síní; SE – systémová embolizace.

Na základě dostupné klinické evidence a doporučení je porovnávána léčba warfarinem jako současným standardem s komparátory apixabanem, rivaroxabanem, dabiganem a edoxabanem.

Z analýzy dostupných podkladů byl vytvořen terapeutický model, který zachycuje stávající léčbu a znázorňuje včlenění NOAC do primární a sekundární prevence vzniku CMP u pacientů s AF.

Primární prevenci CMP/systémové embolizace u pacientů s NVAF znázorňuje obrázek 1, zatímco sekundární prevence CMP/systémové embolizace u pacientů s NVAF obrázek 2.

Farmakoekonomický model

Model porovnává přínosy a náklady NOAC v první linii prevence CMP u pacientů, kteří jsou vhodní pro léčbu VKA (obr. 3). Provedené porovnání je založeno zejména na výstupech z metaanalýzy Lipa a spol.¹⁴

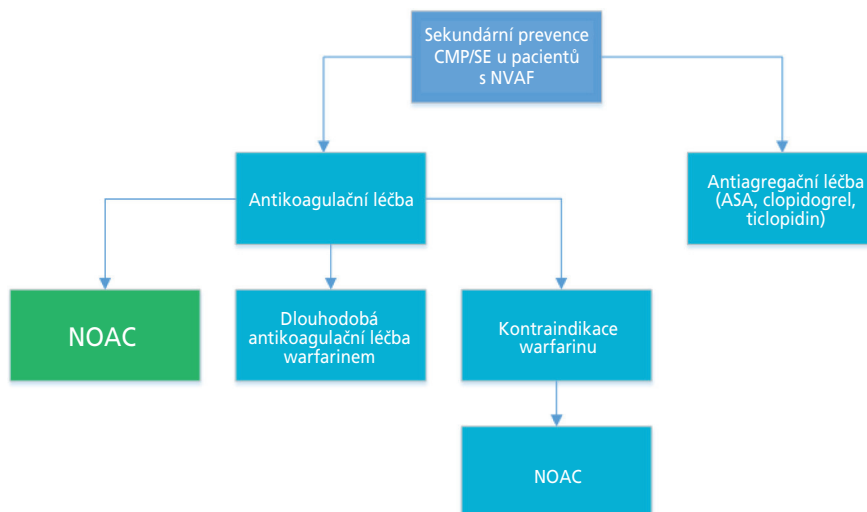
Model pracuje s 11 zdravotními stavy: nevalvulární fibrilací síní, mírnou ischemickou CMP, středně závažnou is-

chemickou CMP, závažnou ischemickou CMP, mírnou hemoragickou CMP, středně závažnou hemoragickou CMP, závažnou hemoragickou CMP, infarktem myokardu, systémovou embolizací, NVAF bez původní antikoagulace, úmrtím.

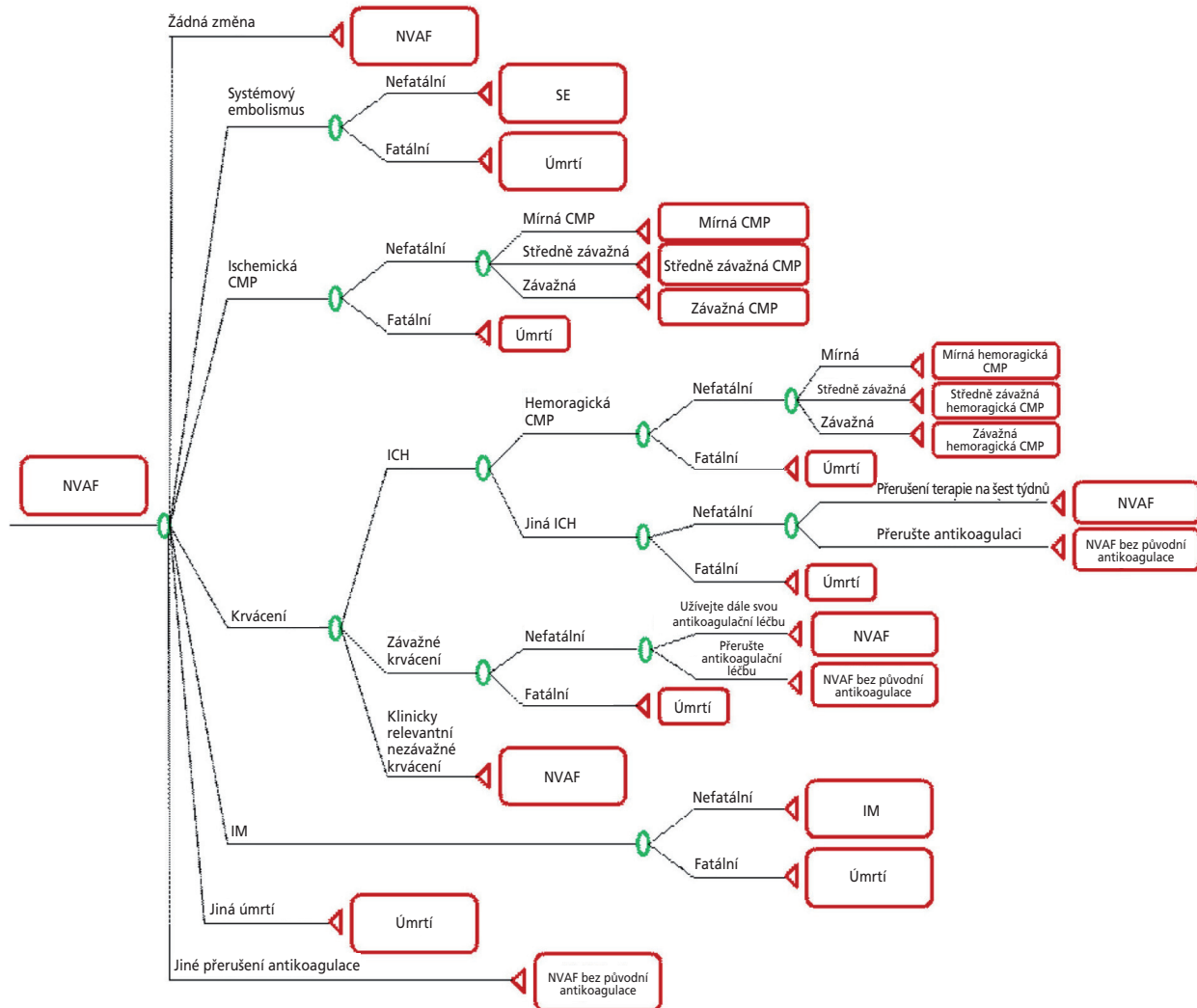
Vstupní hodnoty populace pacientů v modelu jsou stanoveny shodně s populací sledovanou v klinické studii ARISTOTLE. Muži tvoří 64,7 % modelované populace a ženy 35,3 %. Průměrný věk při zahájení léčby je pro obě pohlaví 70 let.⁵

Dalšími vstupy do modelu jsou pravděpodobnosti přechodu mezi jednotlivými stavy (výskyt příhod, mortalita), hodnoty utilit pro jednotlivé stavy, náklady na farmakoterapii, příhody a vedení léčby, četnost lékařských vyšetření a četnost výkonů.

NVAF je v modelu výchozím stavem pro všechny pacienty. Jedná se o pacienty trpící NVAF, u kterých dosud nebyla zaznamenána žádná z příhod. Pacienti mohou v tomto stavu zůstat nebo přejít do dalšího stavu. Pravdě-



Obr. 2 – Terapeutický model – sekundární prevence CMP/systémové embolizace u pacientů s NVAF. ASA – kyselina acetylsalicylová; CMP – cévní mozková příhoda; NOAC – nová perorální antikoagulantia; NVAF – nevalvulární fibrilace síní; SE – systémová embolizace.



Obr. 3 – Schéma přechodů – základní stavy (NVAF). CMP – cévní mozková příhoda; ICH – intrakraniální krvácení; IM – infarkt myokardu; NVAF – nevalvulární fibrilace síní; SE – systémová embolizace.

podobnost setrvání ve stavu NVAF je určena jako doplněk pravděpodobnosti přechodu do ostatních stavů.

Vstupy do modelu

Časový horizont

Časový horizont modelu je v základním scénáři celoživotní (40 let po šestitýdenních cyklech, na jehož konci přežívá méně než 0,0001 % pacientů), pacienti jsou v modelu sledováni do jejich úmrtí v důsledku CMP, závažného krvácení nebo na základě obecné mortality. Při tomto nastavení se tak projeví všechny následky léčby v podobě nákladů a událostí.

Určení nákladů

Do nákladů byly zahrnuty přímé náklady na farmakoterapii, na příhody a na vedení léčby. Náklady byly stanoveny dle seznamu cen a úhrad (SCAU) platného k 1. 6. 2018,¹⁵ Seznamu zdravotních výkonů,^{16,17} DRG¹⁸ a publikace Analýza nákladové efektivity přípravku apixaban v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s fibrilací síní.¹⁹

■ Náklady na farmakoterapii

V tabulce 1 jsou zobrazeny náklady na farmakoterapii jednotlivých lékových intervencí dle SCAU ze dne 1. 6. 2018.¹⁵

Náklady na jednotlivé léčivé přípravky byly přepočítány pro časový horizont jednoho cyklu modelu, který činí 42 dní.

■ Náklady na příhody

Náklady na jednotlivé příhody byly stanoveny dle Seznamu zdravotnických výkonů,^{16,17} tabulek DRG¹⁸ a Seznamu cen a úhrad platného k 1. 6. 2018.¹⁵ Pro určení výkonů a četností těchto výkonů bylo využito publikace Analýza nákladové efektivity přípravku apixaban v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s fibrilací síní.¹⁹ Náklady na většinu příhod jsou rozděleny na náklady akutní (aplikované jednorázově při výskytu příhody) a udržovací (následné) náklady, které jsou aplikovány každý měsíc až do konce života pacienta. Náklady jsou detailně vyčísleny v tabulce 2.

■ Náklady na vedení léčby

V rámci analýzy nákladů na vedení léčby byly uvažovány náklady na pacienty, kteří během léčby antikoagulancii

Tabulka 1 – Přehled nákladů na léčivý přípravek

LL	Síla tablety (mg)	Náklady na 1 tabletu	Průměrná denní dávka (mg)	Průměrné náklady na farmakoterapii (jeden den)	Průměrné náklady na farmakoterapii za jeden cyklus
Apixaban	5	31,49 Kč	10	62,93 Kč	2 645,51 Kč
Dabigatran (150 mg)	150	31,47 Kč	300	62,93 Kč	2 643,06 Kč
Edoxaban (60 mg)	60	61,42 Kč	60	61,42 Kč	2 579,56 Kč
Rivaroxaban	20	62,93 Kč	20	62,93 Kč	2 643,06 Kč
Warfarin	5	1,85 Kč	7,5	2,77 Kč	116,39 Kč

Tabulka 2 – Náklady na příhody

		Náklady	
CMP (kromě hemoragické CMP)			
Mírná			
Akutní náklady	35 618 Kč	příhoda	
Udržovací náklady	171 Kč	měsíc	
Středně závažná			
Akutní náklady	48 637 Kč	příhoda	
Udržovací náklady	908 Kč	měsíc	
Závažná			
Akutní náklady	71 665 Kč	příhoda	
Udržovací náklady	2 590 Kč	měsíc	
Fatální ischemická CMP	48 459 Kč	příhoda	
Hemoragická CMP			
Mírná			
Akutní náklady	43 772 Kč	příhoda	
Udržovací náklady	171 Kč	měsíc	
Středně závažná			
Akutní náklady	69 944 Kč	příhoda	
Udržovací náklady	1 384 Kč	měsíc	
Závažná			
Akutní náklady	96 012 Kč	příhoda	
Udržovací náklady	3 292 Kč	měsíc	
Fatální hemoragická CMP	58 657 Kč	příhoda	
Systémová embolizace			
Akutní náklady	94 797 Kč	příhoda	
Udržovací náklady	263 Kč	měsíc	
Jiná ICH (kromě hemoragické CMP)	76 394 Kč	příhoda	
Jiná závažná krvácení (kromě ICH)			
GI krvácení	83 139 Kč	příhoda	
Non-ICH a non-GI	25 943 Kč	příhoda	
Klinicky relevantní nezávažné krvácení	27 210 Kč	příhoda	
IM			
Akutní náklady	66 633 Kč	příhoda	
Udržovací náklady	811 Kč	měsíc	
Jiná hospitalizace z KV příčin	19 935 Kč	příhoda	

CMP – cévní mozková příhoda; GI – gastrointestinální; ICH – intrakraniální krvácení; IM – infarkt myokardu.

trpí dyspepsií, a na kontrolní vyšetření kardiologem jednou za tři měsíce, které je u každé z intervencí vykazováno. Náklady jsou detailně vyčísleny v tabulce 3 a 4. Pro terapii warfarinem byly uvažovány náklady na monitoring léčby dle tabulky 4.

Určení přínosů

Pro potřeby hodnocení nákladové efektivity byly pro modelaci přínosů použity závěry metaanalýzy klinických studií ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI.^{2-6,14}

V modelu byla pro srovnávané terapie sledována účinnost v podobě pravděpodobnosti nastání jednotlivých příhod (CMP, SE, infarkt myokardu [IM]) a bezpečnost vyjádřená jako pravděpodobnost vzniku krvácivých příhod (ICH, klinicky relevantní nezávažná a jiná krvácení).

■ Pravděpodobnost přechodu

Pravděpodobnost přechodu mezi jednotlivými stavy je modelována na základě rizika vzniku dané příhody (ve studii ARISTOTLE uváděno na 100 pacientoroků [PY]), která byla převedena na jeden den (λ) dle vzorce:

$$\lambda = \frac{\text{Hazard (na 100 PY)}}{365,25 \times 100}$$

Při výpočtu pravděpodobnosti vzniku rekurentní CMP byl aplikován stejný postup a v rámci cyklu byla pro komparátory uvažována shodná pravděpodobnost na úrovni 0,003123 (pro ischemickou i hemoragickou CMP), což odpovídá riziku 2,72 na 100 PY (tabulka 5).²⁰

■ Mortalita

Celková úmrtnost byla pro prvních 1,8 roku léčby modelována na základě výsledků klinické studie ARISTOTLE⁵ na úrovni 3,0825 na 100 PY pro pacienty léčené apixabanem a 3,3404 na 100 PY pro warfarin. Pro všechna NOAC byla uvažována stejná úmrtnost.

Po zbytek života se úmrtnost pacientů v modelu řídí Gompertzovou funkcí, která byla odhadnuta na datech pro věk 30–104 let z úmrtnostních tabulek pro ČR.²¹ Odhadnuté hodnoty těchto parametrů shrnuje tabulka 6.

Poměr rizik (hazard ratio, HR) pro základní stav NVAF vychází z publikace Friberga a spol.,²² HR pro CMP (ischemickou a hemoragickou) vycházejí z publikací Brønnuma-Hansena a spol., Henrikssoona a spol. a Huybrechtse a spol.,²³⁻²⁵ a HR pro MI byla určena na základě Brønnuma-Hansena a spol.²³ HR pro SE na úrovni HR fibrilací síní je konzervativní předpoklad. Zvýšené riziko úmrtí v jednotlivých stavech popisuje tabulka 7.

Tabulka 3 – Roční náklady na dyspepsii

Dyspepsie					1 695,60 Kč			
Vyšetření					1 485,40 Kč			
Kód	Název	Náklady na výkon	Četnost	% pacientů	Náklady za rok			
15022	Cílené vyšetření gastroenterologem	355,00 Kč	3	100	1 065,00 Kč			
Léčivé přípravky					210,20 Kč			
Kód/ATC	Název	Doplněk	ODTD v BAL	UHR/BAL	UHR/ODTD	Četnost	% pacientů	Náklady celkem
17104	Loseprazol 20 mg	POR CPS ETD 28x 20 mg	28	32,25 Kč	1,15 Kč	365	50	210,20 Kč

BAL – balení; ODTD – obvyklá denní terapeutická dávka; UHR – úhrada

Tabulka 4 – Náklady na běžnou péči kardiologa a monitoring terapie

Běžná péče					177,00 Kč
Vyšetření					177,00 Kč
Kód	Název	Náklady na výkon	Četnost	% pacientů	Náklady za rok
17023	Kontrolní vyšetření kardiologem	177,00 Kč	1	100	177,00 Kč
Náklady na monitorování (pouze warfarin)					355,00 Kč
Vyšetření					355,00 Kč
Kód	Název	Náklady na výkon	Četnost	% pacientů	Náklady za rok
17022	Cílené vyšetření kardiologem	355,00 Kč	1	100	355,00 Kč

Tabulka 5 – Přepočtení rizika výskytu příhod

		Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban	Warfarin
Ischemická CMP	Riziko (100 pacientoroků)	0,9805	0,7648	1,0197	1,0099	1,0772
	Riziko (1 den)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0011	0,0009	0,0012	0,0012	0,0012
ICH	Riziko (100 pacientoroků)	0,3300	0,3333	0,3663	0,5709	0,8000
	Riziko (1 den)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0004	0,0004	0,0004	0,0007	0,0009
Ostatní závažná krvácení	Riziko (100 pacientoroků)	1,7900	2,3986	2,0048	2,5239	2,2700
	Riziko (1 den)	0,0000	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0021	0,0028	0,0023	0,0029	0,0026
Klinicky relevantní nezávažné krvácení	Riziko (100 pacientoroků)	2,0830	2,0830	2,6038	3,1662	2,9950
	Riziko (1 den)	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0024	0,0024	0,0030	0,0036	0,0034
Infarkt myokardu	Riziko (100 pacientoroků)	0,5300	0,7685	0,5671	0,5618	0,6100
	Riziko (1 den)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0006	0,0009	0,0007	0,0006	0,0007
Hospitalizace z KV příčin	Riziko (100 pacientoroků)	10,4600	10,4600	10,4600	10,4600	10,4600
	Riziko (1 den)	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0120	0,0120	0,0120	0,0120	0,0120
Ostatní přerušení léčby	Riziko (100 pacientoroků)	13,1770	19,8973	14,4947	15,5489	14,4050
	Riziko (1 den)	0,0004	0,0005	0,0004	0,0004	0,0004
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0150	0,0226	0,0165	0,0177	0,0164
Systémová embolizace	Riziko (100 pacientoroků)	0,0900	0,0639	0,0657	0,0756	0,1000
	Riziko (1 den)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Pokračování na další straně

Tabulka 5 – Přepočtené riziko výskytu příhod (dokončení)

Úmrtí z jiné příčiny	Riziko (100 pacientoroků)	3,0825	3,0825	3,0825	3,0825	3,3404
	Riziko (1 den)	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
	Pravděpodobnost (cyklus)	0,0035	0,0035	0,0035	0,0035	0,0038

CMP – cévní mozková příhoda; ICH – intrakraniální krvácení; KV – kardiovaskulární.

Tabulka 6 – Obecná mortalita – odhadnuté parametry funkce

Parametry	Gama	Lambda
Muži mladší 75 let	0,097784	-10,2883
Ženy mladší 75 let	0,100548	-11,2084
Muži starší 75 let	0,090070	-9,7980
Ženy starší 75 let	0,119629	-12,5798

Tabulka 7 – HR úmrtí

Příhoda	HR	
Ischemická CMP	Mírná	3,18
	Středně závažná	5,84
	Závažná	15,75
Hemoragická CMP	Mírná	3,18
	Středně závažná	5,84
	Závažná	15,75
Fibrilace síní	1,34	
Systémová embolizace	1,34	
Infarkt myokardu	Muži	2,56
	Ženy	4,16

CMP – cévní mozková příhoda; HR – poměr rizik.

Tabulka 8 – Hodnoty utilit pro FS a CMP

Stav	Hodnota utilit
FS (výchozí stav)	0,7270
Ischemická CMP – mírná	0,6151
Ischemická CMP – středně závažná	0,5646
Ischemická CMP – závažná	0,5142
Hemoragická CMP – mírná	0,6151
Hemoragická CMP – středně závažná	0,5646
Hemoragická CMP – závažná	0,5142
Systémová embolizace	0,6265
Infarkt myokardu	0,6098

CMP – cévní mozková příhoda; FS – fibrilace síní.

Tabulka 9 – Pokles utilit spojený s klinickými příhodami

Typ klinické příhody	Pokles užítu	Doba trvání
Jiné ICH	0,1511	Šest týdnů
Jiná závažná krvácení	0,1511	Dva týdny
Klinicky relevantní nezávažná krvácení	0,0582	Dva dny
Jiná hospitalizace z KV příčin	0,1276	Šest dní

Tabulka 10 – Zvýšené riziko příhod u starších pacientů

	Faktor adjustace na riziko (na dekádu)	Faktor adjustace na riziko (na cyklus)
CMP	1,46	1,00436
ICH	1,97	1,00783
Další závažná krvácení	1,97	1,00783
Relevantní nezávažná krvácení	1,97	1,00783
IM	1,30	1,00302

Finální funkci přežití lze tedy zapsat ve tvaru:

$$f = e^{-\frac{e^{\lambda + \ln(HR)}(e^{\gamma t} - 1)}{\gamma}}$$

kde t představuje věk pacienta v letech.

■ Kvalita života

Hodnoty utilit jsou pacientům přiřazovány na základě jejich setrvání v jednotlivých stavech. Zdrojem pro hodnoty utilit jsou publikace Freemana a spol., Gage a spol. a Sullivan a spol.²⁶⁻²⁸ Utility pro různé zdravotní stavy jsou uvažovány v každém cyklu. Změna utility souvisí s přechodem do jiného stavu.

Pro jednotlivé komplikace/příhody model používá utility pro různé zdravotní stavy podle Sullivan a spol.,²⁸ kde pro hodnocení byla použita škála EQ-5D ve Velké Británii (tabulka 8).

Stejný zdroj byl použit pro akutní snížení utilit, které je uvažováno s klinickými příhodami, aplikované po dobu podle Freemana a spol. (tabulka 9).²⁶ Pokles utilit související s užíváním léčivého přípravku warfarin ve výši 0,013 je podle Gage a spol.²⁷

■ Faktor adjustace na riziko

Model postihuje zvýšené riziko vzniku příhod z důvodu stárnutí pacienta. Konkrétní hodnoty vycházejí z práce Ariesea a spol.²⁹ a jsou uvedeny v tabulce 10.

Diskontace

Vzhledem k nastavenému časovému horizontu byla v základním scénáři použita doporučená diskontní sazba v prostředí ČR ve výši 3 % na náklady i přínosy.

Výsledky

Na základě výše popsaných skutečností bylo provedeno farmakoekonomické hodnocení NOAC, tj. apixabanem, dabigatranem, rivaroxabanem a edoxabanem, v porovnání se standardem léčby – warfarinem. V modelu jsou zjištěny QALY a LYG.

Tabulka 11 – Výsledky CUA – účinnost (QALY)

		Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban	Warfarin
NVAF		5,453	5,348	5,407	5,366	5,250
Ischemická CMP	Mírná	0,200	0,190	0,198	0,203	0,194
	Středně závažná	0,081	0,091	0,082	0,084	0,092
	Závažná	0,007	0,007	0,007	0,007	0,008
Hemoragická CMP	Mírná	0,009	0,006	0,018	0,021	0,014
	Středně závažná	0,008	0,002	0,005	0,005	0,007
	Závažná	0,001	0,000	0,001	0,001	0,002
Systémová embolizace		0,133	0,154	0,134	0,140	0,135
Infarkt myokardu		0,137	0,167	0,143	0,142	0,142
Hospitalizace z KV příčin		-0,002	-0,002	-0,002	-0,002	-0,002
Celkem QALY		6,027	5,964	5,991	5,968	5,842
Celkem LYG		8,465	8,387	8,418	8,390	8,288

CMP – cévní mozková příhoda; LYG – získaný rok života; NVAF – nevalvulární fibrilace síní; QALY – Quality Adjusted Life Years.

Tabulka 12 – Výsledky CUA – náklady

	Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban	Warfarin
Farmakologické	106 290 Kč	84 796 Kč	98 446 Kč	96 540 Kč	4 374 Kč
Běžná péče	5 990 Kč	5 934 Kč	5 956 Kč	5 936 Kč	5 864 Kč
Monitorování léčby	0 Kč	0 Kč	0 Kč	0 Kč	9 614 Kč
Příhody	69 022 Kč	72 547 Kč	72 317 Kč	73 916 Kč	73 155 Kč
Management léčby	131 Kč	625 Kč	124 Kč	119 Kč	133 Kč
Celkem	181 433 Kč	163 902 Kč	176 844 Kč	176 511 Kč	93 139 Kč

Tabulka 13 – Výsledky CUA (alternativa vs. warfarin)

	Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban
Rozdíl nákladů	88 294 Kč	70 763 Kč	83 705 Kč	83 372 Kč
Rozdíl QALY	0,184	0,121	0,149	0,126
Rozdíl LYG	0,177	0,099	0,129	0,102
ICER (náklady/QALY)	479 014 Kč	582 768 Kč	563 057 Kč	664 238 Kč
ICER (náklady/LYG)	498 911 Kč	717 109 Kč	646 753 Kč	815 950 Kč

LYG – získaný rok života; QALY – Quality Adjusted Life Years.

Výsledná účinnost jednotlivých léčebných alternativ byla nejvyšší dosažená pro apixaban (6,027), dále pro edoxaban 60 mg (5,991). Naopak nejnižší zisk QALY dosáhl warfarin (5,842). V případě využití parametru LYG byl opět neúčinnější apixaban (8,465), následovaný edoxabanem 60 mg (8,418). Účinnostní parametry na jednoho pacienta shrnuje tabulka 11.

Celkové náklady na léčbu jednoho pacienta jsou nejvyšší pro apixaban (181 433 Kč), což je o 88 294 Kč více než u warfarinu, který je nejlevnější alternativou (93 139 Kč). Tento rozdíl je způsoben především cenou, delší dobou na léčbě a delším přežitím pacientů. Srovnání nákladových položek zachycuje tabulka 12.

ICER, vyjádřený jako přírůstkový poměr nákladové efektivity na rok v plné kvalitě života, byl vypočítán postupně

pro jednotlivé alternativy jako alternativa vůči warfarinu jako referenci.

ICER dosahuje pro jednotlivé alternativy rozmezí od 479 914 Kč pro apixaban vs. warfarin do 664 238 Kč pro rivaroxaban vs. warfarin. Obdobných hodnot dosahuje i ICER vyjádřený jako náklady na jeden zachráněný rok života, který je v rozmezí od 498 911 Kč (apixaban vs. warfarin) do 815 950 Kč pro rivaroxaban vs. warfarin.

Hlavní výsledky analýzy nákladové efektivity jsou stručně shrnuty v tabulce 13. Léčba NOAC je ve všech alternativách vysoce nákladově efektivní, hluboce pod ochotou platit, která je v ČR nastavena na úroveň 1 200 000 Kč,³⁰ přičemž terapie apixabanem se jeví jako nákladově nejefektivnější.

V parametru snížení počtu příhod nejlépe dopadl apixaban s celkovým počtem 645 sledovaných příhod, který

Tabulka 14 – Počet příhod (na 1 000 pacientů v každém rameni)

		Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban	Warfarin
Ischemická CMP	Mírná	110	107	109	111	108
	Středně závažná	72	79	72	74	78
	Závažná	15	15	14	14	16
	Fatální	52	61	59	58	51
Celkem ischemická CMP		248	261	254	257	253
Hemoragická CMP	Mírná	9	2	8	9	6
	Středně závažná	4	2	3	4	5
	Závažná	1	1	1	1	4
	Fatální	3	2	5	5	16
Celkem hemoragická CMP		17	7	18	20	31
Systémová embolizace		45	51	45	47	46
Infarkt myokardu		71	82	72	72	73
Celkem		645	669	661	674	685

CMP – cévní mozková příhoda.

Tabulka 15 – Výsledky metodické analýzy senzitivity (ICER/QALY)

Alternativa vs. warfarin	Apixaban	Dabigatran (150 mg)	Edoxaban (60 mg)	Rivaroxaban
Základní scénář	479 014 Kč	582 768 Kč	563 057 Kč	664 238 Kč
CHA ₂ DS ₂ -VASc	479 720 Kč	585 338 Kč	563 914 Kč	665 798 Kč
Nulové riziko přerušení	499 769 Kč	543 827 Kč	584 212 Kč	686 510 Kč
Časový horizont pěti let	902 485 Kč	925 242 Kč	982 889 Kč	1 060 640 Kč

měl i nejméně fatálních příhod (55). Naopak nejvyšší počet příhod měl warfarin (685, z toho 67 fatálních). Rozdíly v počtu vzniklých příhod jsou shrnuty v tabulce 14.

Analýza senzitivity

Vedle výsledků základního scénáře byla robustnost modelu při variaci vstupů ověřena metodickou a probabilistickou analýzou senzitivity.

Metodická analýza senzitivity

Analýza byla provedena pro změnu metodiky měření rizika vzniku CMP, časový horizont 5 let a určení přerušení léčby.

Významnějších odchylek hodnoty ICER od základního scénáře bylo dosaženo při sníženém časovém horizontu a nulovém riziku přerušení léčby. Dopad jiné metodiky měření vzniku CMP má marginální vliv. Krátký časový horizont není vzhledem k době přežití na NOAC příliš pravděpodobný, nicméně i při tomto parametru je ICER ve všech případech pod hranicí ochoty platit 1,2 mil. Kč (tabulka 15).³⁰

Probabilistická analýza senzitivity

Probabilistická analýza senzitivity (PSA) byla provedena pro 2 000 iterací. Výsledky jsou uvedeny v následujícím bodovém grafu, kde na vodorovné ose jsou vyneseny inkrementální QALY, na svislé jsou inkrementální náklady (obr. 1). Dále je zeleně vyznačena aktuální hranice ochoty platit v ČR 1 200 000 Kč/QALY. Rozdělení generovaných parametrů je v tabulce 16.

Na základě těchto iterací byl zkonstruován graf pravděpodobnosti nákladové efektivity, kde je znázorněna

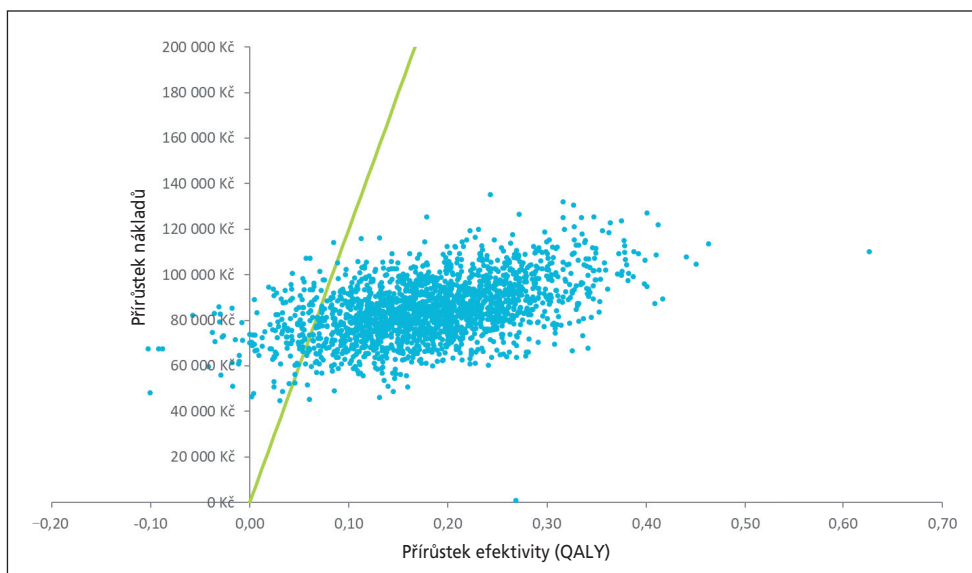
pravděpodobnost efektivity jednotlivých NOAC v závislosti na výši hranice ochoty platit.

Při hranici ochoty platit na úrovni 1,2 mil. Kč/QALY vychází léčebné alternativy v porovnání s warfarinem jako nákladově efektivní v případě apixabanu v 92,15 % iterací, v případě dabigatranu 150 mg v 58,6 %, při porovnání s edoxabanem 60 mg v 59,0 % a rivaroxaban je nákladově efektivní v 56,15 % iterací (obr. 2–11).

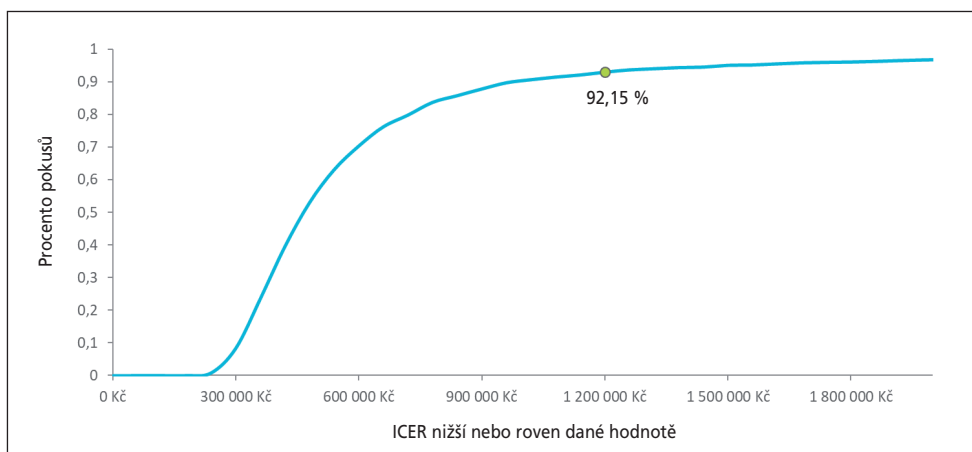
Diskuse

Při provedení farmakoekonomické analýzy bylo identifikováno několik limitujících faktorů. Jedním z nich je, že v publikaci Lipa a spol.¹⁴ byly prezentovány výsledky porovnávací vždy NOAC vs. warfarin. Porovnání je tak relevantní pro NOAC vs. warfarin a srovnání NOAC mezi sebou je pouze informativního charakteru, a to kvůli nesrovnatelnosti studií s jednotlivými molekulami. Navíc hodnocení vychází z publikované network metaanalýzy Lipa a spol., jedná se tak o nepřímé porovnání.

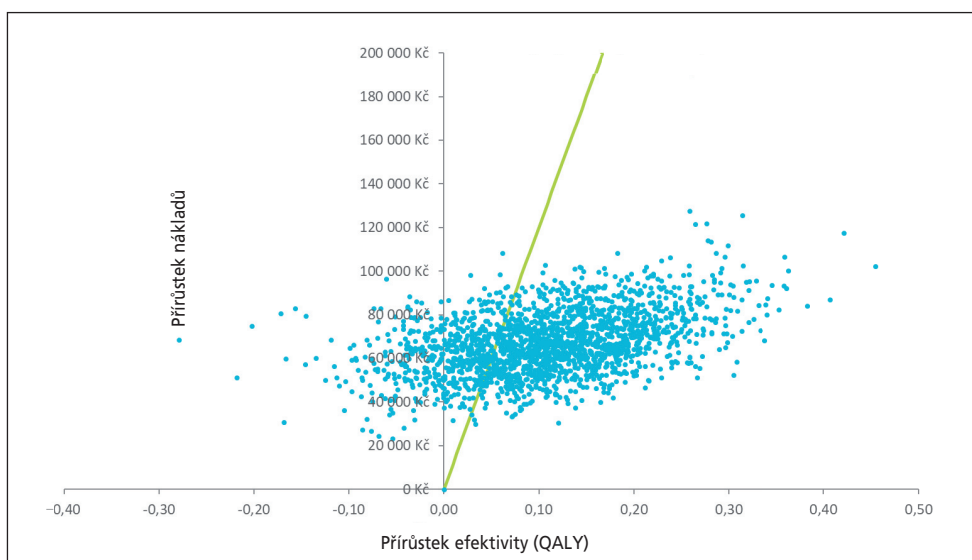
Dále bylo uvažováno, že výše obecné mortality pro prvních 1,8 roku v modelu je shodná pro všechny léčby NOAC a vychází z klinické studie ARISTOTLE²⁰ zkoumající apixaban. Důvodem bylo, že z ostatních studií nebyla k dispozici dostatečně detailní data. Pro zpřesnění výsledků by bylo vhodnější provést analýzu detailních dat ze studií, zejm. ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI²⁻⁶ a stanovit specifickou mortalitu pro každou z léčebných intervencí.



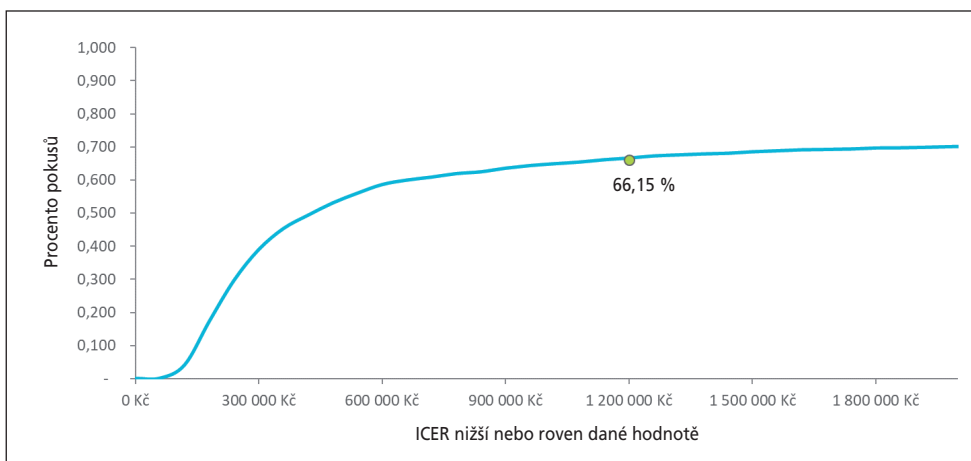
Obr. 4 – Bodový graf PSA apixaban vs. warfarin



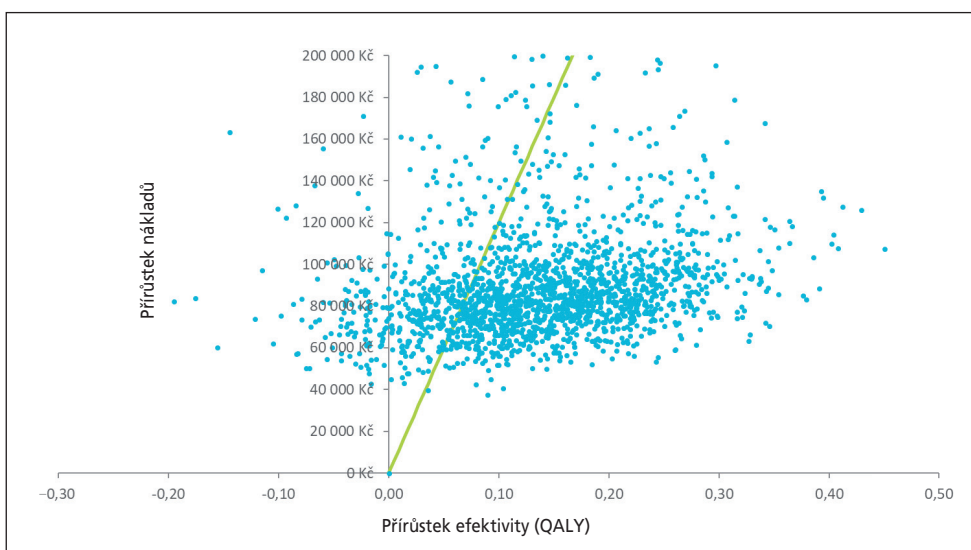
Obr. 5 – Křivka přijatelnosti nákladové efektivity apixaban vs. warfarin



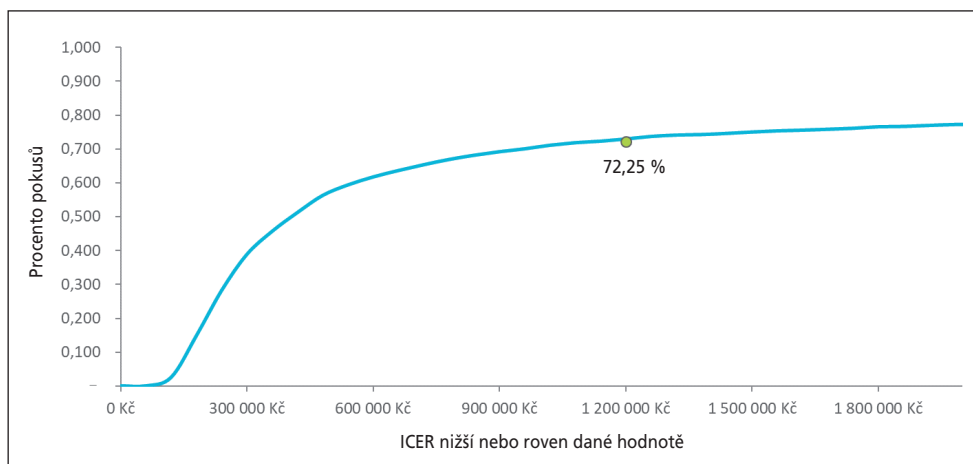
Obr. 6 – Bodový graf PSA dabigatran 150 mg vs. warfarin



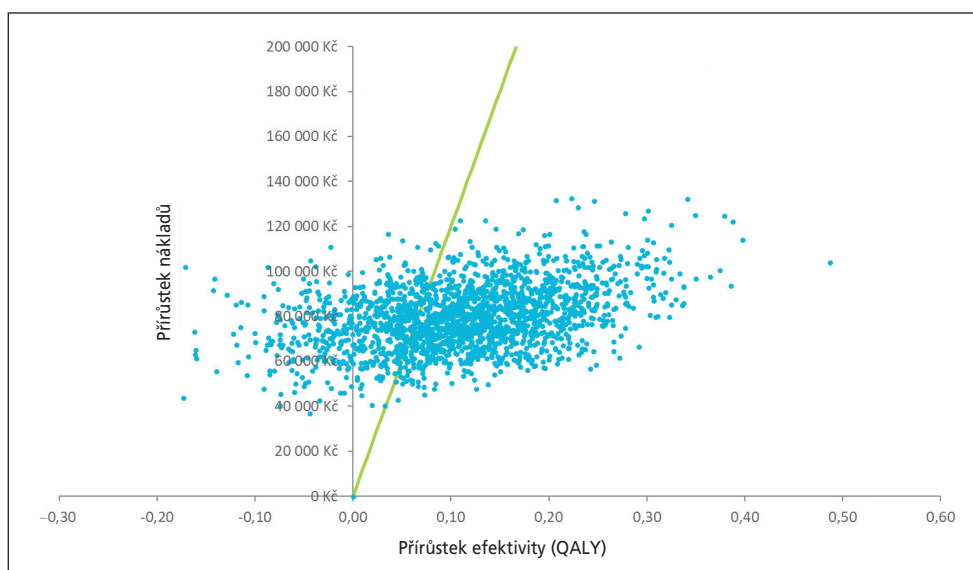
Obr. 7 – Křivka přijatelnosti nákladové efektivity dabigatran 150 mg vs. warfarin



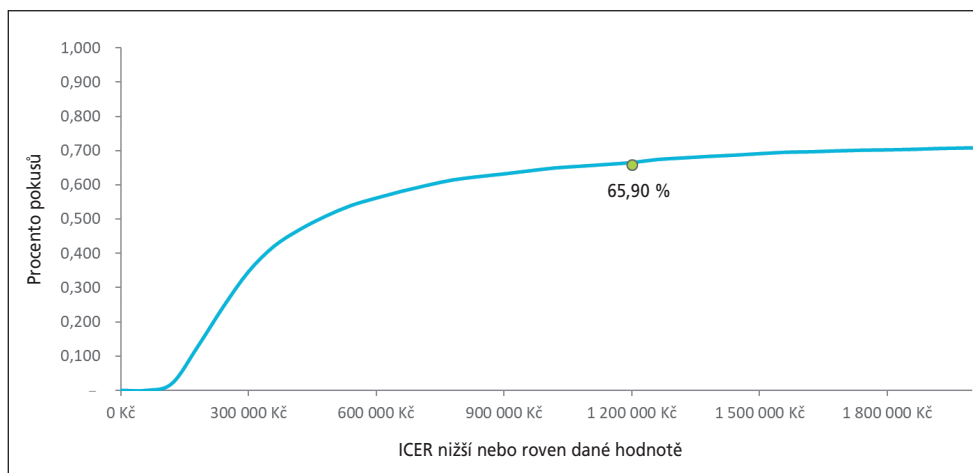
Obr. 8 – Bodový graf PSA edoxaban 60 mg vs. warfarin



Obr. 9 – Křivka přijatelnosti nákladové efektivity edoxaban 60 mg vs. warfarin



Obr. 10 – Bodový graf PSA rivaroxaban vs. warfarin



Obr. 11 – Křivka přijatelnosti nákladové efektivity rivaroxaban vs. warfarin

Výsledky rovněž popisují pouze stav v klinických studiích, nezohledňují široké použití v klinické praxi. Benefit NOAC tedy bude v budoucnu vhodné potvrdit i v neregulovaných podmínkách, až bude k dispozici dostatečná základna dat o léčbě pacientů z klinické praxe. Struktura pracovišť dle dosaženého cílového TTR je uvedena v tabulce 17.

Současné výsledky léčby CMP v ČR jsou sumarizovány na webu Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP³³ a v dalších odborných prezentacích.^{34,35}

Na výsledek má vliv i použitá kvalita života pro jednotlivé uvažované stavy v modelu, která pochází z různých zdrojů, protože neexistuje ucelená publikace, která by zahrnovala všechny potřebné hodnoty utilit. Výše utilit je však použita ve shodné výši pro všechny uvažované intervence a není tak žádná z nich zvýhodněna.

Výsledky klinických studií porovnávající NOAC a warfarin jsou v hodnocených parametrech statisticky signifikantní pouze pro apixaban a dabigatran 150 mg.¹⁴ V uvedené

farmakoekonomické analýze při porovnání jednotlivých léčebných alternativ se všechna NOAC jeví jako nákladově efektivní, nicméně pro výsledky edoxabanu a rivaroxabanu nebylo oproti warfarinu dosaženo statistické signifikance v porovnávaných parametrech.¹⁴ Probabilistická analýza senzitivity však ukázala, že i v případě změny parametrů zůstávají všechna NOAC nákladově efektivní léčbou vůči warfarinu. Pro další vyhodnocení by bylo vhodné použít již zmiňovaná data z reálné klinické praxe a Registru fibrilace síní České kardiologické společnosti ve spolupráci s ÚZIS.

Závěr

Farmakoekonomické hodnocení bylo provedeno s cílem určit náklady a přínosy terapie NOAC v porovnání se standardem léčby warfarinem v 1. linii prevence CMP a SE

Tabulka 16 – PSA – rozdělení generovaných parametrů							
Parametr		Rozdělení	Průměr	SE	α	β	Zdroj variace
Apixaban – riziko CMP podle CHADS ₂ , vhodný pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 0	Gama	0,52	0,09	31,38	0,02	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 1	Gama	0,95	0,13	56,85	0,02	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VAsC ≥ 2	Gama	1,53	0,18	74,27	0,02	
Warfarin – riziko CMP podle CHADS ₂ , vhodný pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 0	Gama	0,46	0,09	26,48	0,02	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 1	Gama	0,93	0,12	56,73	0,02	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VAsC ≥ 2	Gama	1,94	0,20	91,71	0,02	
Poměr rizik CMP podle cTTR – apixaban	cTTR < 58 %	Lognormal	0,92	0,24			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	0,69	0,18			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	0,56	0,30			
Poměr rizik CMP podle cTTR – warfarin	cTTR < 58 %	Lognormal	1,54	0,21			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	0,84	0,18			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	0,72	0,29			
Faktor adjustace na riziko CMP		Gama	1,46	0,37	16,00	0,09	Předpokládaná 25% SE průměru
Podíl mírných CMP, pro VKA vhodný	Apixaban	Dirichlet	0,53	57,00	60,83		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,45	49,00	49,44		
Podíl středně závažných CMP, pro VKA vhodný	Apixaban	Dirichlet	0,21	23,00	25,41		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,30	32,00	25,71		
Podíl závažných CMP, pro VKA vhodný	Apixaban	Dirichlet	0,08	9,00	10,83		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,10	11,00	14,00		
Letalita CMP vhodná pro VKA	Apixaban	Dirichlet	0,18	19,00	16,95		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,15	16,00	13,00		
Roční incidence CMP vhodná pro VKA		Gama	2,72	0,59	20,94	0,13	
Riziko ICH u apixabanu, vhodné pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 0	Gama	0,33	0,08	16,00	0,02	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 1	Gama	0,33	0,08	16,00	0,02	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VAsC ≥ 2	Gama	0,33	0,08	16,00	0,02	
Riziko ICH u warfarinu, vhodné pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 0	Gama	0,80	0,20	16,00	0,05	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 1	Gama	0,80	0,20	16,00	0,05	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VAsC ≥ 2	Gama	0,80	0,20	16,00	0,05	
Poměr rizik ICH podle cTTR – apixaban	cTTR < 58 %	Lognormal	0,58	0,49			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	0,69	0,31			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	0,36	0,61			
Poměr rizik ICH podle cTTR – warfarin	cTTR < 58 %	Lognormal	1,05	0,27			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	0,68	0,21			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	0,78	0,31			
Distribuce podle typu ICH vhodného pro VKA	Apixaban	Beta	0,77	52,00	40,04	11,96	Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Beta	0,64	122,00	78,08	43,92	
Podíl mírných hemoragických CMP, vhodný pro VKA	Apixaban	Dirichlet	0,23	7,00	9,16		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,20	13,00	34,98		
Podíl středně závažných hemoragických CMP, vhodný pro VKA	Apixaban	Dirichlet	0,32	10,00	7,57		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,15	10,00	8,83		
Podíl závažných hemoragických CMP, vhodný pro VKA	Apixaban	Dirichlet	0,10	3,00	2,64		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,12	8,00	13,70		
Letalita hemoragické CMP vhodná pro VKA	Apixaban	Dirichlet	0,35	11,00	9,95		Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Dirichlet	0,53	34,00	33,64		
Roční incidence CMP vhodná pro VKA		Gama	2,72	0,59	20,94	0,13	
Apixaban – riziko jiných závažných krvácení vhodných pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 0	Gama	1,79	0,45	16,00	0,11	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 1	Gama	1,79	0,45	16,00	0,11	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VAsC ≥ 2	Gama	1,79	0,45	16,00	0,11	
Warfarin – riziko jiných závažných krvácení vhodných pro VKA	CHADS ₂ = 0–1/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 0	Gama	2,27	0,57	16,00	0,14	Předpokládaná 25% SE průměru
	CHADS ₂ = 2/CHA ₂ DS ₂ -VAsC = 1	Gama	2,27	0,57	16,00	0,14	
	CHADS ₂ ≥ 3/CHA ₂ DS ₂ -VAsC ≥ 2	Gama	2,27	0,57	16,00	0,14	

Tabulka 16 – PSA – rozdělení generovaných parametrů (pokračování)

Poměr rizik jiných závažných krvácení podle cTTR – apixaban	cTTR < 58 %	Lognormal	0,72	0,25			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	1,69	0,14			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	1,77	0,18			
Poměr rizik jiných závažných krvácení podle cTTR – warfarin	cTTR < 58 %	Lognormal	0,84	0,17			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	1,13	0,11			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	1,37	0,15			
Distribuce jiných závažných krvácení vhodných pro VKA	Apixaban	Beta	0,38	274,00	104,12	169,88	Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Beta	0,35	340,00	119,00	221,00	
Riziko klinicky relevantních nezávažných krvácení vhodných pro VKA	Apixaban	Gama	2,08	0,52	16,00	0,13	Předpokládaná 25% SE průměru
	Warfarin	Gama	3,00	0,75	16,00	0,19	
Poměr rizik klinicky relevantních nezávažných krvácení	Warfarin	Lognormal	1,43	0,07			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
Poměr rizik klinicky relevantních nezávažných krvácení podle cTTR – apixaban	cTTR < 58 %	Lognormal	0,71	0,22			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	1,25	0,13			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	1,70	0,17			
Poměr rizik klinicky relevantních nezávažných krvácení podle cTTR – warfarin	cTTR < 58 %	Lognormal	0,99	0,17			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
	58 % ≤ cTTR < 65,7 %	Lognormal	1,00	0,00			
	65,7 % ≤ cTTR < 72,2 %	Lognormal	1,26	0,11			
	cTTR ≥ 72,2 %	Lognormal	1,27	0,15			
Faktor adjustace na riziko ICH		Gama	1,97	0,49	16,00	0,12	Předpokládaná 25% SE průměru
Faktor adjustace na riziko jiných závažných krvácení		Gama	1,97	0,49	16,00	0,12	Předpokládaná 25% SE průměru
Faktor adjustace na riziko klinicky relevantních nezávažných krvácení		Gama	1,97	0,49	16,00	0,12	Předpokládaná 25% SE průměru
Letalita jiného ICH vhodného pro VKA	Apixaban	Beta	0,13	62,00	8,06	53,94	Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Beta	0,13	62,00	8,06	53,94	
Letalita jiného závažného krvácení vhodného pro VKA	Apixaban	Beta	0,02	750,00	15,00	735,00	Počty pacientů ze studií
	Warfarin	Beta	0,02	750,00	15,00	735,00	
Podíl přerušení léčby jiného ICH vhodného pro VKA	Apixaban	Beta	0,44	52,27	23,00	29,27	Počty pacientů
	Warfarin	Beta	0,44	52,27	23,00	29,27	
Riziko krvácení v souvislosti s IM vhodného pro VKA	Apixaban	Gama	0,53	0,13	16,00	0,03	Předpokládaná 25% SE průměru
	Warfarin	Gama	0,61	0,15	16,00	0,04	
Poměr rizik IM vhodného pro VKA	Warfarin	Lognormal	1,15	0,29			Iterovaná SE pro spárování s 95% CI
Letalita IM vhodného pro VKA	Muži	Beta	0,11	0,03	14,16	116,98	Předpokládaná 25% SE průměru
	Ženy	Beta	0,16	0,04	13,35	72,22	
Faktor adjustace na riziko IM		Gama	1,30	0,33	16,00	0,08	Předpokládaná 25% SE průměru
Riziko jiného krvácení za hospitalizace z KV příčin vhodného pro VKA	Apixaban	Gama	10,46	2,62	16,00	0,65	Předpokládaná 25% SE průměru
	Warfarin	Gama	10,46	2,62	16,00	0,65	
Incidence vysazení léčby vhodného pro VKA	Apixaban	Gama	13,18	3,29	16,00	0,82	Předpokládaná 25% SE průměru
	Warfarin	Gama	14,41	3,60	16,00	0,90	
Riziko systémové embolizace vhodné pro VKA	Apixaban	Gama	0,09	0,02	16,00	0,01	Předpokládaná 25% SE průměru
	Warfarin	Gama	0,10	0,03	16,00	0,01	
Letalita systémové embolizace vhodné pro VKA	Apixaban	Beta	0,09	0,02	3,00	29,00	Na základě počtů pacientů
	Warfarin	Beta	0,09	0,02	3,00	29,00	
Úmrtí	Apixaban	Uniform	1,34		1,20	1,53	Na základě studií GPRD předpokládaná horní a dolní hranice
	Warfarin	Uniform	1,34		1,20	1,53	
Délka studie hodnotící jiné riziko úmrtí vhodné pro VKA	Apixaban	Gama	3,08	0,31	98,87	0,03	Vypočteno na základě počtu příhod
	Warfarin	Gama	3,34	0,34	96,52	0,03	
HR CMP, úmrtí	Mírné	Gama	3,18	0,80	16,00	0,20	Předpokládaná 25% SE průměru
	Středně závažné	Gama	5,84	1,46	16,00	0,37	
	Závažné	Gama	15,75	3,94	16,00	0,98	
HR hemoragické CMP, úmrtí	Mírné	Gama	3,18	0,80	16,00	0,20	Předpokládaná 25% SE průměru
	Středně závažné	Gama	5,84	1,46	16,00	0,37	
	Závažné	Gama	15,75	3,94	16,00	0,98	
HR IM, úmrtí u mužů		Gama	2,56	0,64	16,00	0,16	Předpokládaná 25% SE průměru
HR IM, úmrtí u žen		Gama	4,16	1,04	16,00	0,26	Předpokládaná 25% SE průměru
HR systémové embolizace, úmrtí		Gama	1,34	0,34	16,00	0,08	Předpokládaná 25% SE průměru

Pokračování na další straně

Tabulka 16 – PSA – rozdělení generovaných parametrů (dokončení)							
Měsíční náklady na léčbu dyspepsie	Apixaban	Gama	2,89	0,72	16,00	0,18	
	Warfarin	Gama	3,13	0,78	16,00	0,20	
Monitorování		Lognormal	314,45	0,09			Iterovaná SE pro spárování s CI
Rutinní vyšetření		Gama	156,75	39,19	0,00	0,00	
Akutní péče po mírné ischemické CMP (na epizodu)		Gama	35 494,30	8 195,42	18,76	1 892,27	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po mírné ischemické CMP (za měsíc)		Gama	146,52	327,70	0,20	732,91	Iterovaná SE pro spárování s CI
Akutní péče po středně závažné ischemické CMP (na epizodu)		Gama	48 281,21	20 315,73	5,65	8 548,44	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po středně závažné ischemické CMP (za měsíc)		Gama	810,57	683,75	1,41	576,77	Iterovaná SE pro spárování s CI
Akutní péče po závažné ischemické CMP (na epizodu)		Gama	71 142,06	17 411,00	16,70	4 261,09	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po závažné ischemické CMP (za měsíc)		Gama	2 529,22	1 328,45	3,62	697,76	Iterovaná SE pro spárování s CI
Náklady na fatální ischemickou CMP (na epizodu)		Gama	48 215,55	3 004,67	257,50	187,24	Předpokládaná 25% SE průměru
Akutní péče po mírné hemoragické CMP (na epizodu)		Gama	43 543,05	4 825,87	81,41	534,85	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po mírné hemoragické CMP (za měsíc)		Gama	146,52	327,70	0,20	732,91	Iterovaná SE pro spárování s CI
Akutní péče po středně závažné hemoragické CMP (na epizodu)		Gama	69 018,82	10 309,00	44,82	1 539,80	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po středně závažné hemoragické CMP (za měsíc)		Gama	1 287,47	683,75	3,55	363,13	Iterovaná SE pro spárování s CI
Akutní péče po závažné hemoragické CMP (na epizodu)		Gama	94 795,74	11 512,53	67,80	1 398,15	Předpokládaná 25% SE průměru
Udržovací péče po závažné hemoragické CMP (za měsíc)		Gama	3 195,07	1 328,45	5,78	552,34	Iterovaná SE pro spárování s CI
Náklady na fatální hemoragickou CMP (na epizodu)		Gama	58 124,04	2018,09	829,53	70,07	Předpokládaná 25% SE průměru
Náklady na akutní péči po systémové embolizaci (na epizodu)		Gama	94 547,67	8 087,34	136,68	691,77	Předpokládaná 25% SE průměru
Náklady na akutní péči po systémové embolizaci (za měsíc)		Gama	247,04	327,70	0,57	434,69	Iterovaná SE pro spárování s CI
Jiné ICH (bez hemoragické CMP)		Gama	74 975,32	704,50	11 326,10	6,62	–
Jiné závažné GI krvácení (bez ICH)		Gama	82 737,88	295,84	78 215,13	1,06	–
Jiné závažné non-GI krvácení (bez ICH)		Gama	25 943,50	1 053,36	606,60	42,77	–
Klinicky relevantní nezávažné krvácení		Gama	27 033,50	258,72	10 917,89	2,48	–
Akutní péče po IM (na epizodu)		Gama	66 440,36	563,78	13 888,38	4,78	–
Udržovací péče po IM (za měsíc)		Gama	741,39	185,35	16,00	46,34	–
Hospitalizace z jiných KV příčin		Gama	19 826,30	369,18	2 884,08	6,87	–
Hodnota utility	Vstupní FS	Beta	0,73	0,01	1 598,04	600,09	Hodnotu SE poskytl zdroj
	Mírná ischemická CMP	Beta	0,62	0,03	162,27	101,55	
	Středně závažná ischemická CMP	Beta	0,56	0,03	154,69	119,28	
	Závažná ischemická CMP	Beta	0,51	0,03	143,15	135,26	
	Mírná hemoragická CMP	Beta	0,62	0,03	162,27	101,55	
	Středně závažná hemoragická CMP	Beta	0,56	0,03	154,69	119,28	
	Závažná hemoragická CMP	Beta	0,51	0,03	143,15	135,26	
	Systémová embolizace	Beta	0,63	0,02	402,37	239,86	
Snížení utility	Jiná ICH	Beta	0,15	0,04	11,88	66,75	Hodnotu SE poskytl zdroj
	Jiné závažné krvácení	Beta	0,15	0,04	11,88	66,75	
	Klinicky relevantní nezávažné krvácení	Beta	0,06	0,02	10,56	170,95	
	IM	Beta	0,61	0,02	390,03	249,57	
	Hospitalizace z jiných KV příčin	Beta	0,13	0,03	21,01	143,68	
Snížení utility v důsledku antikoagulační léčby (warfarin)		Beta	0,01	0,00	15,78	1 197,99	
Snížení utility v důsledku stárnutí		Uniformní	0,00	0,00	0,00	0,00029	Předpokládaná UB ze Sullivan et al.

CI – interval spolehlivosti; CMP – cévní mozková příhoda; FS – fibrilace síní; GI – gastrointestinální; GPRD – General Practice Research Database; ICH – intrakraniální krvácení; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; non-GI – non-gastrointestinální; SE – směrodatná chyba; VKA – antagonisté vitamínu K.

Tabulka 17 – Struktura pracovišť dle cTTR	
	Podíl
cTTR < 52,38 %	25 %
52,38 % ≤ cTTR < 66,02 %	25 %
66,02 % ≤ cTTR < 76,51 %	25 %
cTTR ≥ 76,51 %	25 %

u pacientů s NVAF. V rámci analýzy nákladové efektivity byly kromě základního scénáře provedeny rovněž analýzy senzitivity (metodická a probabilistická).

ICER pro apixaban vs. warfarin vychází na 479 014 Kč/QALY se ziskem 0,184 QALY a 0,177 LYG; dabigatran 150 mg vs. warfarin 582 768 Kč se ziskem 0,121 QALY a 0,099 LYG; edoxaban 60 mg vs. warfarin 563 057 Kč se ziskem 0,149 QALY a 0,129 LYG a konečně rivaroxaban vs. warfarin 664 238 Kč se ziskem 0,126 QALY a 0,102 LYG.

Ve všech provedených scénářích v rámci metodické jednostranné analýzy senzitivity leží ICER NOAC pod hranici

ochoty platit 1,2 mil Kč/QALY.³⁰ V rámci provedené probalistickej analýzy senzitivity bylo zjištěno, že terapie apixabanem vychází jako nákladově efektivní v 92,15 % iterací, terapie dabigatranem 150 mg v 66,15 %, edoxabanem 60 mg v 72,25 % a rivaroxabanem v 65,90 % iterací.

Z podkladových studií a následně provedených analýz je patrné, že všechna NOAC jsou v dané indikaci efektivnější než warfarin.

Výsledky provedeného farmakoekonomického hodnocení jsou v souladu se závěry publikace autorů Shah a spol., které také identifikovaly apixaban jako variantu léčby, jež generuje nejvíce QALY v prevenci CMP u pacientů s NVAF.³¹

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, je členem poradních rad Bayer AG, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, MSD.

Literatura

- VZP, Analýza dat VZP o prevalenci indikace I48. 2017.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–1876.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
- Ticháček M, Drábková J. Náhle cévní mozkové příhody. Dostupné z: <https://www.urgmed.cz/postupy/cmp.htm>. [Viděno: 15. 3. 2018].
- Bruthans J. Epidemiologie cévních mozkových příhod. *Kap Kardiol* 2010;2:122–132.
- FNUSA, 2011. Dostupné z: <http://www.fnusa.cz/files/mrtvice.pdf>. [Viděno: 12. 3. 2018].
- Neumann J, Škoda O. Sekundární prevence ischemických cévních mozkových příhod – přehled současných možností. *Medicína Praxi* 2007;4:233–236.
- Čihák R, Haman L, Táborský M. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor Vasa* 2016;58:e636–e683.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160–2236.
- Čihák R, Heinc P, Haman L, et al. Fibrilace síní – doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti. *Cor Vasa* 2011;53(Suppl.):27–52.
- Lip GY, Mitchell SA, Liu X, et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol* 2016;204:88–94.
- SÚKL, Seznam cen a úhrad LP/PZLÚ k 1. 6. 2018. 2018.
- ČESKO, Vyhláška č. 348/2016 Sb. o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2017. 2016.
- Seznam výkonů, Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami. EZ Centrum, 2017.
- DRG 2018
- Lanitis T, Kongnakorn T. Analýza nákladové efektivity přípravku apixaban v prevenci tromboembolických příhod u pacientů s atriální fibrilací. 2013.
- Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503–511.
- ČSÚ, Úmrtnostní tabulky I ČSÚ, 2014. Dostupné z: https://www.czso.cz/cso/umrtnostni_tabulky. [Viděno: 15-bře-2018].
- Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J* 2007;28:2346–2353.
- Brønnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke* 2001;32:2131–2136.
- Henriksson KM, Farahmand B, Johansson S, et al. Survival after stroke – the impact of CHADS₂ score and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2010;141:18–23.
- Huybrechts KF, Caro JJ, Xenakis JJ, Vemmos KN. The prognostic value of the modified Rankin Scale score for long-term survival after first-ever stroke. Results from the Athens Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2008;26:381–387.
- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, et al., Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:1–11.
- Gage BF, Cardinali AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch Intern Med* 1996;156:1829–1836.
- Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 2011;31:800–804.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population: A Systematic Review. *Stroke* 2003;34:2060–2065.
- SÚKL, SP-CAU-028 – Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity. SÚKL, 17. 5. 2017.
- Prezentace k semináři 9 – Sekce cenové a úhradové regulace, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/prezentace-k-seminari-9-sekce-cenove-a-uhradove-regulace>. [Viděno: 28-bře-2018].
- Shah A, Shewale A, Hayes CJ, Martin BC. Cost-Effectiveness of Oral Anticoagulants for Ischemic Stroke Prophylaxis Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke* 2016;47:1555–1561.
- http://www.cmp.cz/jnp/cz/pece_o_cmp_v_cr/index.html
- IKTA.CZ, IKTA.CZ: Úvod. Dostupné z: <http://www.ikta.cz/>. [Viděno: 15. 3. 2018].
- Škoda O, Herzig R, Mikulík R, et al. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2016;79/112:351–363.