

Κλινική Έρευνα

Οικονομική Αξιολόγηση του Dabigatran Etexilate για τη Διαχείριση Ασθενών με Κολπική Μαρμαρυγή στην Ελλάδα

ΓΙΩΡΓΟΣ ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ², ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΦΡΑΓΚΟΥΛΑΚΗΣ¹, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΑΝΙΑΔΑΚΗΣ¹

¹Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα, ²Καρδιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:
Εγκεφαλικό επεισόδιο,
ανάλυση κόστους-
αποτελεσματικότητας,
αρρυθμία,
καρδιοεμβολικό
αγγειακό εγκεφαλικό
επεισόδιο.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
15 Ιουνίου 2012·
Ημερ. αποδοχής:
24 Ιανουαρίου 2013

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Μανιαδάκης Νικόλαος

Εθνική Σχολή Δημόσιας
Υγείας
Λεωφ. Αλεξάνδρας 196
115 21 Αθήνα
e-mail: [nmaniadakis@
esdy.edu.gr](mailto:nmaniadakis@esdy.edu.gr)

Στόχοι: Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση, από φαρμακο-οικονομική σκοπιά, του dabigatran etexilate σε σύγκριση με τις υφιστάμενες φαρμακευτικές επιλογές για την προστασία από τον καρδιοεμβολικό κίνδυνο σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή μετρίου έως υψηλού κινδύνου στην Ελλάδα.

Μέθοδος: Ένα υφιστάμενο διεθνές μαρκοβιανό μοντέλο προσαρμόστηκε στο Ελληνικό περιβάλλον για να αντικατοπτρίσει τη φυσική πορεία της νόσου και τη διαχείριση των ασθενών υπό διαφορετικές θεραπείες. Το μοντέλο προβλέπει τις εκβάσεις στην υγεία και τις οικονομικές επιπτώσεις στο σύστημα της κοινωνικής ασφάλισης κατά τη διάρκεια του χρόνου ζωής των ασθενών. Τα δεδομένα του υποδείγματος προήλθαν από τη διεθνή βιβλιογραφία και τις τοπικές οικονομικές βάσεις δεδομένων.

Αποτελέσματα: Ο οριακός λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) ανά ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής του dabigatran 150 mg δύο φορές ημερησίως σε σχέση με τις άλλες θεραπείες κυμαίνεται από 5.547 ευρώ έως 11.762 ευρώ και του χορηγούμενου dabigatran 110 mg δύο φορές ημερησίως από 7.398 ευρώ έως 16.437 ευρώ. Ειδικότερα, ο ICER του dabigatran 150 mg σε σχέση με την ασπιρίνη, τη λιγότερο δαπανηρή επιλογή, ήταν 11.762 ευρώ και σε σχέση με τη βαρφαρίνη και την ασενοκουμαρόλη, 11.400 ευρώ και 11.224 ευρώ αντίστοιχα. Οι εκτιμήσεις αυτές για το ICER είναι μικρότερες του ανώτατου αποδεκτού οικονομικού ορίου που θέτουν αντίστοιχοι οργανισμοί υγείας στο εξωτερικό για να αποτιμήσουν μια θεραπευτική επιλογή ως φαρμακο-οικονομικά ελκυστική.

Συμπέρασμα: Το Dabigatran etexilate ενδεχόμενα αποτελεί μια οικονομικά αποδοτική επιλογή για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή συστηματικής εμβολής.

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί την πιο συχνή καρδιακή αρρυθμία που επηρεάζει περίπου το 1-2% του γενικού πληθυσμού. Ο επιπολασμός της εξαρτάται από την ηλικία και κυμαίνεται από <0,5% στα άτομα ηλικίας 40-50 ετών έως 5-15% στα άτομα ηλικίας 80 ετών και άνω. Ως εκ τούτου, βάσει των επικρατέστερων δημογραφικών τάσεων, ο αριθμός των πασχόντων αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στο εγγύς μέλλον.¹⁻⁸ Υπό το πρίσμα των ανωτέρω, η ΚΜ αντιπροσωπεύει ένα σημα-

ντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, συστηματικών εμβολών, καρδιακής ανεπάρκειας και δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας, που με τη σειρά τους οδηγούν σε μειωμένη ποιότητα ζωής και υψηλότερα ποσοστά θανάτων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.^{7,9-12} Επιπλέον, λόγω της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, η αντιμετώπιση της ΚΜ απαιτεί σημαντική χρήση υγειονομικών πόρων και συνεπώς αποτελεί και σοβαρή αιτία οικονομικής επι-

βάρυνσης.¹³⁻²⁴ Ειδικότερα, λαμβάνοντας υπόψη τις δημογραφικές αλλαγές που συνέβησαν κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών στην Ελλάδα και τον υψηλό επιπολασμό της υπέρτασης, των δύο σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου της, η ΚΜ αποτελεί ασθένεια μείζονος σημασίας για τον ελληνικό πληθυσμό.²⁵ Με βάση τα παραπάνω, είναι σημαντική η αποτελεσματική και αποδοτική διαχείριση των συγκεκριμένων ασθενών.²⁶ Ο κύριος στόχος στην περίθαλψη των ασθενών με ΚΜ είναι ταυτόχρονα η μείωση των συμπτωμάτων και η πρόληψη των επιπλοκών. Ο ακρογωνιαίος λίθος στη διαχείριση των ασθενών με ΚΜ είναι η αντιθρομβωτική θεραπεία, η οποία χρησιμοποιείται για να αποφευχθούν σοβαρά συμβάντα όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο και η εμβολή. Οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας²⁵ και οι τοπικές συστάσεις που εκδίδονται από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων^{27,28} παρέχουν καθοδήγηση σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών με βάση το βαθμό επικινδυνότητας, ο οποίος καθορίζεται βάσει της βαθμολογίας τους CHADS2 (Καρδιακή ανεπάρκεια, Υπέρταση, Ηλικία, Διαβήτης, Εγκεφαλικό Επεισόδιο). Σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις, σε ασθενείς με έναν παράγοντα κινδύνου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή αντιπηκτική θεραπεία, με προτίμηση στην τελευταία, και για εκείνους με δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντιπηκτική θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ABK) όπως η βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη, με στόχο τον έλεγχο του INR μεταξύ 2,0-3,0, και με αξιολόγηση κάθε 15 με 30 ημέρες για τη χορήγηση εξατομικευμένης δόσης θεραπείας.²⁷ Παρ' όλα αυτά, λόγω των φαρμακοκινητικών προφίλ τους και των πολλαπλών αλληλεπιδράσεων μεταξύ τροφίμων και φαρμάκων καθώς και μεταξύ φαρμάκων, οι παραπάνω θεραπείες απαιτούν τακτική αξιολόγηση, προκειμένου να επιτευχθούν τα επιθυμητά αποτελέσματα, γεγονός το οποίο δεν είναι πάντα δυνατό στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Λόγω των παραπάνω μειονεκτημάτων, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς από τους γιατρούς, παρά το γεγονός ότι οι πρόσφατες δοκιμές και μελέτες, καθώς και οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας επεσήμαναν το ότι «η θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη θα μπορούσε ίσως να θεωρηθεί ως ένα προσωρινό μέτρο, όπου η θεραπεία με ABK είναι ακατάλληλη, αλλά όχι ως εναλλακτική λύση στην ABK σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.»²⁷

Τα προαναφερθέντα υποδεικνύουν σαφώς ότι υπάρχει μια ανάγκη για μια νέα πιο αποτελεσματική, ασφαλής και κατάλληλη θεραπεία για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Το dabigatran etexilate, ένας από του στόματος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης, αποτελεί μια νέα αντιπηκτική επιλογή για χρήση σε αυτή την ομάδα των ασθενών. Η κλινική δοκιμή (RE-LY), αξιολόγησε την εν λόγω θεραπεία σε σχέση με την προσαρμοσμένη δόση της βαρφαρίνης, για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή.²⁹ Η ανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση του dabigatran 150 mg (δύο φορές ημερησίως), συνδέεται με χαμηλότερα ποσοστά εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής, καθώς επίσης και παρόμοια ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας, σε σύγκριση με τη θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Στη δόση των 110 mg (δύο φορές ημερησίως), το dabigatran συνδέεται με χαμηλότερα ποσοστά αιμορραγίας και συγκρίσιμα ποσοστά ισχαμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και συστηματικής εμβολής και ως εκ τούτου μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική επιλογή για τους συγκεκριμένους ασθενείς.²⁷

Οι πόροι για την υγεία είναι περιορισμένοι και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με τρόπο που να μεγιστοποιεί την κοινωνική ευημερία. Οι δημογραφικές και τεχνολογικές τάσεις αυξάνουν τις δαπάνες και για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να βρεθούν εργαλεία τα οποία μπορούν να βοηθήσουν τους φορείς λήψης αποφάσεων να κατευθύνουν τους πόρους προς τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες. Αυτό είναι ακόμη πιο σημαντικό στο πλαίσιο της παρούσας παγκόσμιας οικονομικής κρίσης και των πιέσεων για περικοπή επί των προϋπολογισμών για την υγεία. Ειδικά για την Ελλάδα, η βελτίωση της αποτελεσματικότητας στη διαδικασία λήψης αποφάσεων και κατανομής των πόρων αποτελεί μείζον ζήτημα, καθώς τα τελευταία τρία χρόνια, η χώρα έχει συνάψει δάνειο στο πλαίσιο του διεθνούς πακέτου διάσωσης και σε αντάλλαγμα έχει υποχρεωθεί από τους πιστωτές της (το Διεθνές Νομισματικό Ταμείο, την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και την Ευρωπαϊκή Κεντρική Τράπεζα) να προβεί στην εφαρμογή αυστηρών μεταρρυθμίσεων. Μεταξύ άλλων τα μέτρα που υιοθετήθηκαν στοχεύουν στη μείωση των φαρμακευτικών δαπανών κατά 50%, προκειμένου να ευθυγραμμιστούν με τις άλλες χώρες της ΕΕ και να διατηρηθούν οι δημόσιες δαπάνες υγείας κάτω από το 6% του Ακαθάριστου Εθνικού Προϊόντος. Με βάση τα παραπάνω, είναι εμφανές ότι υπάρχει ανταγωνισμός για τους πόρους και μεγάλη ανάγκη να επενδυθούν ορθά. Σε αυτά τα

αναλυτικά αλλού.^{30,31} Τα κλινικά συμβάντα του υποδείγματος περιλαμβάνουν τα κάτωθι: πρωτοπαθές και υποτροπιάζον ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΙΕΕ), αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), συστηματική εμβολή (ΣΕ), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), ενδοκρανιακή αιμορραγία (ΕΑ), εξωκρανια αιμορραγία (ΕΑ) και το θάνατο. Το μοντέλο εκτιμά την πιθανότητα πραγματοποίησης των ανωτέρω συμβάντων και ποσοτικοποιεί τις επιπτώσεις τους στη διατήρηση ή αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής, την επιβίωση των ασθενών, το βαθμό εξάρτησης τους, την ποιότητα ζωής τους και το κόστος της κάθε θεραπείας.

Μια ομάδα από 10.000 ασθενείς με ΚΜ εισέρχεται στο μοντέλο και ξεκινά κάθε μία από τις θεραπείες υπό αξιολόγηση. Σε κάθε μακροβιανό κύκλο, οι ασθενείς –σύμφωνα με το υπόδειγμα- μπορούν είτε να συνεχίσουν να ζουν χωρίς κανένα συμβάν ή να υποστούν τα ανωτέρω κλινικά συμβάντα, είτε να καταλήξουν στο θάνατο. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να έχουν μη σοβαρές αιμορραγίες, ανεξάρτητα από το αν υποστούν ένα μείζον κλινικό συμβάν στον ίδιο κύκλο. Μείζονα συμβάντα, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, έχουν αντίκτυπο στον ασθενή («μη εξαρτημένος», «μετρίως εξαρτημένος» ή «απόλυτα εξαρτημένος»), στη θεραπεία («παραμονή στη θεραπεία», «αλλαγή θεραπείας», «προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας») ή μπορεί και να οδηγούν σε θάνατο. Οι ασθενείς μπορούν επίσης να αλλάξουν ή να διακόψουν τη θεραπεία οριστικά για λόγους που δεν σχετίζονται με το κλινικό συμβάν. Με την πάροδο του χρόνου, οι ασθενείς μπορεί επίσης να αποβιώσουν από άλλα αίτια με βάση την ηλικία ή το φύλο τους σύμφωνα με τους γενικούς πίνακες επιβίωσης. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή λαμβάνουν τα οφέλη της σε συνεχή βάση στην πάροδο του χρόνου, ενώ εκείνοι που είναι εκτός θεραπείας θεωρούνται απροσπάτευτοι. Σε όλες τις περιπτώσεις εκτός από τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, οι ασθενείς μεταπηδούν στη μονοθεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ στην περίπτωση διακοπής κάποια άλλης θεραπείας

Πληθυσμός

Ο πληθυσμός αναφοράς της μελέτης προήλθε από την κλινική δοκιμή (RE-LY).²⁹ Το δείγμα αποτελούνταν από ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ, κυρίως με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμβολής, οι οποίοι ήταν επιλέξιμοι για αντιπηκτική θεραπεία. Τα κύρια χαρακτηριστικά του δείγματος ήταν: άνδρες σε ποσοστό 64%, μέσης ηλικίας 71

χρόνων, με συστολική αρτηριακή πίεση 131 χιλιοστά στήλης υδραργύρου (mm Hg), με διαστολική αρτηριακή πίεση 77 χιλιοστά στήλης υδραργύρου (mm Hg), προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο σε ποσοστό 20%, προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ποσοστό 17%, διαβήτης σε ποσοστό 23%, καρδιακή ανεπάρκεια σε ποσοστό 32% και υπέρταση σε ποσοστό 79%.²⁹ Οι τοπικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι ο τοπικός πληθυσμός με ΚΠ είναι παρόμοιος με εκείνον που συμμετείχε στην κλινική δοκιμή RE-LY.²⁵⁻³²

Προοπτική της Ανάλυσης

Το σύστημα υγείας στην Ελλάδα είναι πολύπλοκο και υπό μεταρρύθμιση. Η παροχή των υπηρεσιών γίνεται κατά κύριο λόγο από την Εθνικό Σύστημα Υγείας, που χρηματοδοτείται από τις άμεσες κυβερνητικές δαπάνες και τα Ταμεία της Κοινωνικής Ασφάλισης. Το πρώτο καλύπτει κυρίως τους μισθούς του προσωπικού και το δεύτερο τα υπόλοιπα λειτουργικά έξοδα. Τα ασφαλιστικά ταμεία πρόσφατα συγχωνεύθηκαν σε ένα ενιαίο ταμείο το οποίο καλύπτει το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού. Αυτό το ταμείο (ΕΟΠΥΥ) παρέχει περίθαλψη και χρεώνει με βάση τις Ομοιογενείς Διαγνωστικές Κατηγορίες (DRG) που έχουν πρόσφατα εισαχθεί. Οι εν λόγω χρεώσεις χρησιμοποιούνται επίσης και από τα ιδιωτικά νοσοκομεία. Ως εκ τούτου, η προοπτική της οικονομικής αξιολόγησης στην παρούσα μελέτη ήταν αυτή της κοινωνικής ασφάλισης. Έτσι, λήφθηκε υπόψη μόνο το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης που αποζημιώνεται, ενώ οποιοδήποτε άλλη επιβάρυνση όπως πχ οι ιδιωτικές πληρωμές του ασθενή, ή η απώλεια παραγωγικότητας κτλ δεν συμπεριλήφθηκαν. Ο ορίζοντας της ανάλυσης ορίστηκε στο χρόνο ζωής των ασθενών και όλα τα αποτελέσματα (κόστος και όφελος) προεξοφλήθηκαν με επιτόκιο προεξόφλησης 3,5%. Το υπόδειγμα εκτίμησε την αποτελεσματικότητα των θεραπειών πέραν των στενών χρονικών ορίων της κλινικής δοκιμής RE-LY, πρακτική που ακολουθείται κατά πλειοψηφία σε αντίστοιχα υποδείγματα οικονομικής αξιολόγησης.

Αποτελεσματικότητα και επιπτώσεις υγείας

Τα διαθέσιμα δεδομένα από την RE-LY²⁹ αναφορικά με το ποσοστό συχνότητας των συμβάντων για την προσαρμοσμένη δόση της βαρφαρίνης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Για την εκτίμηση των ποσοστών συμβάντων σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπεί-

ες έναντι των δύο δόσεων του dabigatran, χρησιμοποιήθηκαν πάλι οι σχετικοί κίνδυνοι που προήλθαν επίσης από την REL-Y.²⁹ Τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήθηκαν για τη μοντελοποίηση του σχετικού κινδύνου της απουσίας θεραπείας και της θεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ.^{31,33} Η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη έχουν παρόμοια χημική δομή και συνδέονται με την ίδια θέση σύνδεσης υποδοχέα. Έτσι, η ασενοκουμαρόλη συχνά χρησιμοποιείται αντί της βαρφαρίνης σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες και στην Ελλάδα. Με βάση τη βιβλιογραφική έρευνα και τις συμβουλές των εμπειρογνομόνων, η ασενοκουμαρόλη και η βαρφαρίνη δεν φαίνεται να έχουν κάποιες σημαντικές διαφορές όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και τη χρήση τους στην κλινική πράξη.³⁴⁻³⁷ Ως εκ τούτου, για τους σκοπούς της ανάλυσης μας, υποτέθηκε ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια τους ήταν ταυτόσημη, ενώ η μόνη διαφορά τους αφορά στην τιμή τους. Μετά από ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο καθώς και ενδοκρανιακή αιμορραγία, οι ασθενείς μπορεί να αποβιώσουν ή να αλλάξει η κατάσταση εξάρτησής τους, σύμφωνα με τα δεδομένα του Πίνακα 2. Τέλος, με βάση τα δεδομένα της βιβλιογραφίας υποτέθηκε ότι η θνησιμότητα 90 ημερών ανέρχεται στο 0,06% μετά από συστηματική εμβολή, στο 1,11% μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, είναι υψηλότερη από 7% μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και 0,03% μετά από εξωκράνια αιμορραγία, ενώ ο σχετικός κίνδυνος θανάτου σε μετρίως και εντελώς εξαρτημένους ασθενείς προσδιορίστηκε στο 2,0.^{31,38-40}

Ποιότητα ζωής

Οι τιμές της χρησιμότητας για κάθε κατάσταση υγείας περιγράφονται λεπτομερώς στη σχετική βιβλιογραφία.³¹ Η αρχική εκτίμηση της ποιότητας ζωής ανέρχεται στο 0,81, ενώ υπάρχουν διαφορετικές εκτιμήσεις ανάλογα με την κατάσταση ανεπάρκειας του ασθενούς ως εξής: μη εξαρτημένος ασθενής με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου (0,650), μετρίως εξαρτημένος (0,460) και πλήρως εξαρτημένος (0,300). Κάθε συμβάν μειώνει επίσης περαιτέρω την ποιότητα της ζωής (utility decrements) ως εξής: ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (0,139), αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (0,120), παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (0,103), συστηματική εμβολή (0,120), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (0,125), ενδοκρανιακή αιμορραγία (0,181), εξωκράνια αιμορραγία (0,181) και ελαφρά αιμορραγία (0,004).³

Διακοπή και αλλαγή θεραπείας

Οι ασθενείς μπορούν να διακόψουν τη θεραπεία λόγω μειζόνων συμβάντων και γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Στο μοντέλο θεωρήθηκε ότι όλοι οι ασθενείς διακόπτουν τη θεραπεία τους μετά από ένα μείζον συμβάν Ενδοκρανιακής Αιμορραγίας/Αιμορραγικού Εγκεφαλικού Επεισοδίου και οι μισοί από αυτούς μόνιμα μετά από ένα συμβάν Εξωκράνιας Αιμορραγίας, ενώ οι άλλοι μισοί μετά από 3 μήνες. Τα σχετικά ποσοστά που αναφέρονται στη βαρφαρίνη και το dabigatran υπολογίστηκαν με βάση την REL-Y, ενώ για τις υπόλοιπες θεραπείες από τη βιβλιογραφία.³¹

Κόστος θεραπείας

Τα στοιχεία κόστους που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο απεικονίζονται στον Πίνακα 3. Το κόστος των φαρμάκων υπολογίστηκε συνδυάζοντας στοιχεία για την καθημερινή δόση τους με τις αντίστοιχες τιμές των φαρμάκων, που λήφθηκαν από το τελευταίο (Ιανουάριος 2012) Δελτίο Τιμών το οποίο εκδόθηκε από το ελληνικό Υπουργείο Υγείας.⁴¹ Δεδομένου ότι η ανάλυση πραγματοποιήθηκε από τη σκοπιά της ασφάλισης, το ημερήσιο κόστος της θεραπείας βασίστηκε στη λιανική τιμή μείον τη συμμετοχή του ασθενή. Το κόστος για την παρακολούθηση του INR στην περίπτωση της βαρφαρίνης και της ασενοκουμαρόλης λήφθηκε από δύο πρόσφατες μελέτες της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας που πραγματοποιήθηκαν προκειμένου να εκτιμηθεί το κόστος διαχείρισης των ασθενών με ΚΜ και το κόστος της παρακολούθησης του INR.^{25,32} Η πρώτη μελέτη διεξήχθη με σκοπό τη σύγκριση διαφορετικών τύπων παρακολούθησης του INR το 2006. Εκτιμήθηκε ότι το κόστος της παρακολούθησης του ανά ασθενή ανά έτος ήταν μεταξύ 548 ευρώ και 604 ευρώ, ανάλογα με τη μέθοδο, και ότι το κόστος αποζημίωσης για την ασφάλιση ήταν ένα τμήμα αυτού του κόστους (€180-€308). Η άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε το 2010 και σκοπός της ήταν να εκτιμηθεί το κόστος της διαχείρισης των ασθενών με ΚΜ υπό διαφορετικές επιλογές για την παρακολούθηση του INR (έλεγχος συχνότητας έναντι έλεγχου ρυθμού). Στην ομάδα ελέγχου του ρυθμού, το ετήσιο κόστος της παρακολούθησης του INR ήταν 280 ευρώ, το κόστος των επισκέψεων στο νοσοκομείο ήταν, επίσης, 280 ευρώ και το λοιπό κόστος παρακολούθησης υπολογίστηκε στα 1.092 ευρώ. Στην ομάδα ελέγχου της συχνότητας, το ετήσιο κόστος της παρακολούθησης του INR ήταν 322 ευρώ,

Πίνακας 1. Ετήσια ποσοστά συμβάντων και σχετικοί κίνδυνοι των κλινικών συμβάντων για κάθε θεραπεία*.

	Ποσοστό/Σχετικός Κίνδυνος	95 % ΔΕ	95 % ΔΕ
Ισχαμικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Κίνδυνος βαρφαρίνης (CHADS2 0)	0,62		
Κίνδυνος βαρφαρίνης (CHADS2 1)	0,77		
Κίνδυνος βαρφαρίνης (CHADS2 2)	1,01		
Κίνδυνος βαρφαρίνης (CHADS2 3)	1,75		
Κίνδυνος βαρφαρίνης (CHADS2 4)	1,75		
Κίνδυνος βαρφαρίνης (CHADS2 5)	3,34		
Κίνδυνος βαρφαρίνης (CHADS2 6)	3,34		
Σχετικός κίνδυνος απουσίας θεραπείας	3,47	2,33	5,66
Σχετικός κίνδυνος ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης	1,95	0,79	3,46
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	0,76	0,59	0,97
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	1,10	0,88	1,38
Σχετικός κίνδυνος μονοθεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ	1,68	1,00	3,02
Συστηματική εμβολή			
Κίνδυνος βαρφαρίνης	0,18		
Σχετικός κίνδυνος απουσίας θεραπείας	4,31	1,69	10,03
Σχετικός κίνδυνος ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης	3,58	1,36	10,64
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	0,61	0,30	1,21
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	0,71	0,37	1,38
Σχετικός κίνδυνος μονοθεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ	1,71	0,66	4,43
Παροδικό ισχαμικό επεισόδιο			
Κίνδυνος βαρφαρίνης	0,84		
Σχετικός κίνδυνος απουσίας θεραπείας	1,18	0,59	2,30
Σχετικός κίνδυνος ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης	1,56	0,91	2,65
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	0,86	0,65	1,15
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	0,74	0,55	1,00
Σχετικός κίνδυνος μονοθεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ	1,56	0,91	2,65
Ενδοκρανιακή αιμορραγία			
Κίνδυνος βαρφαρίνης	0,39		
Σχετικός κίνδυνος απουσίας θεραπείας	0,33		
Σχετικός κίνδυνος ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης	0,52	0,18	1,34
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	0,55	0,34	0,89
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	0,32	0,18	0,58
Σχετικός κίνδυνος μονοθεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ	0,55	0,20	1,41
Προσαρμογή λόγω ηλικίας (>=80)	1,80	1,10	3,10
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο			
Κίνδυνος βαρφαρίνης	0,38		
Σχετικός κίνδυνος απουσίας θεραπείας	0,33		
Σχετικός κίνδυνος ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης	0,65	0,04	5,63
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	0,26	0,14	0,49
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	0,31	0,17	0,56
Σχετικός κίνδυνος μονοθεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ	0,55	0,20	1,41
Εξωκρανια Αιμορραγία			
Κίνδυνος βαρφαρίνης	2,88		
Σχετικός κίνδυνος απουσίας θεραπείας	0,55	0,14	1,75
Σχετικός κίνδυνος ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης	1,12	0,64	2,01
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	1,06	0,91	1,22
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	0,94	0,80	1,09
Σχετικός κίνδυνος μονοθεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ	1,14	0,57	2,22
Προσαρμογή λόγω ηλικίας (>=80)	0,50	0,12	0,90
Μη σοβαρές αιμορραγίες			

Γ. Ανδρικόπουλος και συν.

Κίνδυνος βαρφαρίνης	16,37		
Σχετικός κίνδυνος απουσίας θεραπείας	0,53	0,33	0,87
Σχετικός κίνδυνος ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης	1,25	0,49	2,50
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	0,91	0,86	0,97
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	0,79	0,74	0,84
Σχετικός κίνδυνος μονοθεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ	0,64	0,30	1,28
Κίνδυνοι οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου			
Κίνδυνος βαρφαρίνης	0,64		
Σχετικός κίνδυνος απουσίας θεραπείας	1,46	0,66	3,23
Σχετικός κίνδυνος ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης	1,33	0,54	3,15
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	1,27	0,94	1,71
Σχετικός κίνδυνος του Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	1,29	0,96	1,75
Σχετικός κίνδυνος μονοθεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ	1,60	0,91	3,23

*Τα στοιχεία ελήφθησαν από τη βιβλιογραφία^{30, 31, 33}. Στις πιθανολογικές αναλύσεις οι βασικοί κίνδυνοι ακολουθούν την βήτα κατανομή και οι σχετικοί κίνδυνοι την λογαριθμοκανονική κατανομή.

Πίνακας 2. Κατάσταση του ασθενούς μετά το συμβάν ανά θεραπεία και συμβάν*.

	Μη εξαρτημένος	Μέτρια Αναπηρία	Πλήρως εξαρτημένος	Θνησιμότητα 90 ημερών
Εγκεφαλικό επεισόδιο				
Βαρφαρίνη	53,9%	19,7%	4,3%	22,2%
Απουσία θεραπείας	41,3%	18,5%	7,7%	32,5%
Ασπιρίνη/Κλοπιδογρέλη	53,9%	19,7%	4,3	22,2%
Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	57,7%	15,7%	1,6%	25,1%
Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	48,0%	24,2%	6,8%	21,1%
Μονοθεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ	51,4%	18,0%	6,7%	23,9%
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο/Ενδοκρανιακή αιμορραγία				
Βαρφαρίνη	7,8%	8,8%	31,8%	51,6%
Απουσία θεραπείας	15,1%	16,3%	42,8%	25,9%
Ασπιρίνη/Κλοπιδογρέλη	15,1%	16,3%	42,8%	25,9%
Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	7,8%	8,8%	31,8%	51,6%
Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	7,8%	8,8%	31,8%	51,6%
Μονοθεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ	15,1%	16,3%	42,8%	25,9%

*Τα στοιχεία ελήφθησαν από τη βιβλιογραφία^{30, 31, 33}.

το κόστος των επισκέψεων στο νοσοκομείο ήταν 260 ευρώ και το λοιπό κόστος παρακολούθησης υπολογίστηκε στα 1.055 ευρώ. Αυτές οι εκτιμήσεις είναι σύμφωνες με εκείνες που λήφθηκαν από μία πρόσφατη μελέτη της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας που περιελάμβανε και την Ελλάδα.¹⁶ Ως εκ τούτου, η παρακολούθηση του INR κατά μέσο όρο εκτιμήθηκε ότι κοστίζει 301 ευρώ ανά ασθενή σε ετήσια βάση. Θεωρήθηκε επίσης ότι οι ιατρικές επισκέψεις θα πραγματοποιούνταν ανεξάρτητα και έτσι αποδόθηκαν στην παρακολούθηση και όχι στο κόστος ρύθμισης του INR, υπόθεση η οποία ευνοεί τη βαρφαρίνη και την ασενοκουμαρόλη σε σχέση με το dabigatran. Επιπλέον, για τους ασθενείς εκτός του στόχου του INR, υποτέθηκε ότι πραγματοποιήθηκαν δύο επιπλέον

επισκέψεις. Επίσης, για λόγους αξιοπιστίας του υποδείγματος, για τους ασθενείς με INR > 3 υποτέθηκε μείωση της δόσης της βαρφαρίνης/ασενοκουμαρόλης κατά 15%, ενώ για εκείνους με INR < 2, υποτέθηκε αντίστοιχη αύξηση της δόσης κατά 15%. Το κόστος παρακολούθησης για τους μη εξαρτημένους ασθενείς εκτιμήθηκε σε 336 ευρώ ανά τρίμηνο σύμφωνα με την πρόσφατη μελέτη της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας³² και προσαρμόστηκε με βάση το αρχικό υπόδειγμα.³¹ Το κόστος θανάτου βασίστηκε στη βιβλιογραφία και προσαρμόστηκε για το έτος 2012.⁴² Το κόστος των συμβάντων προήλθαν από μια ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων του υπουργείου υγείας και τιμολογήθηκαν με βάση τα τελευταία διαθέσιμα τιμολόγια αποζημίωσης που χρησιμοποι-

Πίνακας 3. Στοιχεία κόστους που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση*

Κόστος φαρμάκου ανά ημέρα	(€)
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	0,02
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ+Κλοπιδογρέλη	0,99
Dabigatran των 150 δύο φορές ημερησίως	2,68
Dabigatran των 110 δύο φορές ημερησίως	2,57
Βαρφαρίνη με ΔΟΣ 2-3	0,04
Βαρφαρίνη με ΔΟΣ <2	0,05
Βαρφαρίνη με ΔΟΣ >3	0,04
Ετήσιο κόστος της παρακολούθησης της βαρφαρίνης	
Εντός εύρους	301
Εκτός εύρους	397
Μέσο κόστος συμβάντος	
Ισχαμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Θανατηφόρο	1.191
Ισχαμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μη εξαρτημένος ασθενής	1.191
Ισχαμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μέτρια Αναπηρία	1.860
Ισχαμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Πλήρως εξαρτημένος ασθενής	3.408
Συστηματική εμβολή. Θανατηφόρο	2.699
Συστηματική εμβολή. Μη θανατηφόρο	2.426
Παροδικό ισχαμικό επεισόδιο	1.118
Ενδοκρανιακή αιμορραγία. Θανατηφόρο	1.580
Ενδοκρανιακή αιμορραγία. Μη εξαρτημένος ασθενής	1.188
Ενδοκρανιακή αιμορραγία. Μέτρια Αναπηρία	1.122
Ενδοκρανιακή αιμορραγία. Πλήρως εξαρτημένος ασθενής	2.459
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Θανατηφόρο	1.793
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μη εξαρτημένος ασθενής	1.348
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μέτρια Αναπηρία	1.273
Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Πλήρως εξαρτημένος ασθενής	2.791
Εξωκρανια Αιμορραγία (μη εγκεφαλική). Θανατηφόρο	1.428
Εξωκρανια αιμορραγία. Μη θανατηφόρο. Μη γαστρεντερική.	367
Εξωκρανια αιμορραγία (μη εγκεφαλική). Μη θανατηφόρο. Γαστρεντερική.	367
Μη σοβαρές αιμορραγίες	245
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Θανατηφόρο	1.428
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μη θανατηφόρο	2.458
Διακοπή θεραπείας λόγω συμβάντος	50
Μεταπήδηση σε θεραπεία	25
Θάνατος από άσχετα αίτια	1.500
Κόστος παρακολούθησης ανά κύκλο θεραπείας τριών μηνών	
Μη εξαρτημένος ασθενής με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου	336
Εξαρτημένος ασθενής με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου	399
Μετρίως εξαρτημένος ασθενής	815
Εξαρτημένος ασθενής	3.144

* Τα στοιχεία φαρμάκων προέρχονται από το Υπουργείο Υγείας^{41, 43} (λαμβάνεται υπόψη η συμμετοχή του ασθενούς). Στην πιθανολογική ανάλυση, το κόστος των συμβαμάτων ακολουθεί την γάμμα κατανομή.

ούνται από τα ασφαλιστικά ταμεία (DRGs).⁴³ Όπως προαναφέρθηκε, αυτές οι τιμολογήσεις των DRGs δεν περιλαμβάνουν τα γενικά έξοδα και τα έξοδα μισθοδοσίας, τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου το 40% -70% του συνολικού κόστους της υγειονομικής περίθαλψης, ανάλογα με τη θεραπεία, και αυτό εξηγεί γιατί είναι χαμηλότερες σε σύγκριση με άλλες χώρες, γεγονός που είναι ενάντιο στην πιο αποτελεσματική θεραπεία.

Αναλύσεις

Το μοντέλο αναπτύχθηκε με σκοπό να εκτιμήσει το συνολικό κόστος της φαρμακευτικής περίθαλψης, των συμβάντων και της θεραπείας κατά τη διάρκεια ζωής του ασθενή, καθώς επίσης και των ετών ζωής (EZ) και των ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής (ΠΣΕΖ) για κάθε θεραπευτική επιλογή. Υπό αυτό το πρίσμα, ήταν δυνατό να εκτιμηθεί το οριακό κόστος

ανά ΠΣΕΖ της νέας θεραπείας σε σχέση με τις ήδη υπάρχουσες. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μονο-παράγοντική ανάλυση ευαισθησίας για να ελεγχθεί η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Σε αυτή την ανάλυση, οι βασικές μεταβλητές κυμάνθηκαν εντός καθορισμένων ορίων. Επιπλέον, για την αντιμετώπιση της αβεβαιότητας, το μοντέλο σχεδιάστηκε ώστε να μπορεί να διεξάγει πιθανολογική ανάλυση ευαισθησίας. Έτσι, ο κίνδυνος για κάθε συμβάν υποτέθηκε ότι ακολουθεί τη βήτα κατανομή, ενώ οι σχετικοί κίνδυνοι τη λογαριθμοκανονική κατανομή. Το κόστος των συμβάντων και η χρησιμότητες υποτέθηκε ότι ακολουθούν τη γάμα και τη βήτα κατανομή, αντίστοιχα. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση προσομοίωσης με την πραγματοποίηση 1.000 πειραμάτων, προκειμένου να εξαχθούν οι καμπύλες αποδοχής της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας οι οποίες υποδεικνύουν την πιθανότητα να είναι cost-effective μια θεραπεία σε σχέση με μια εναλλακτική για μια συγκεκριμένη διάθεση πληρωμής ανά ΠΣΕΖ.

Αποτελέσματα

Ο εκτιμώμενος αναμενόμενος αριθμός των συμβάντων ανά 10.000 ασθενείς σε κάθε σκέλος θεραπείας παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Το Dabigatran

στη δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως ήταν αποτελεσματικότερο σε σύγκριση με τις άλλες θεραπείες όσον αφορά την εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ακολουθούμενο από τη θεραπεία με βαρφαρίνη/ασενοκουμαρόλη, τη θεραπεία με dabigatran σε δόση των 110 mg δύο φορές ημερησίως, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη. Η θεραπεία με dabigatran σε δόση των 110 mg δύο φορές ημερησίως ήταν αποτελεσματικότερη από την άποψη του αριθμού της συχνότητας εμφάνισης των συμβάντων συστηματικής εμβολής, παροδικής ισχαιμικής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και εξωκρανικής αιμορραγίας. Τέλος, η θεραπεία με βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη ήταν αποτελεσματικότερη στην ελαχιστοποίηση της συχνότητας εμφάνισης συμβάντων οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Το συνολικό κόστος κατά τη διάρκεια ζωής των ασθενών ήταν χαμηλότερο στο σκέλος θεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (28.014 ευρώ), ακολουθούμενο από τη βαρφαρίνη (30.618 ευρώ), την ασενοκουμαρόλη (30.683 ευρώ), το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη (30.953 ευρώ), το dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως (34.836 ευρώ) και

Πίνακας 4. Αριθμός συμβάντων ανά 10.000 ασθενείς για κάθε συγκριτικό.

	Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	Βαρφαρίνη/ Ασενοκουμαρόλη	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ & Κλοπιδογρέλη
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	6.361	5.746	6.118	7.887	8.468
-Θανατηφόρο	2.229	2.185	2.247	2.781	2.873
-Μη εξαρτημένος ασθενής	2.325	2.230	2.316	3.020	3.364
-Μέτρια Αναπηρία	1.296	965	1.113	1.429	1.639
-Πλήρως εξαρτημένος ασθενής	511	365	442	657	592
Συστηματική εμβολή	687	696	754	983	1.358
-Θανατηφόρα	0	0	0	0	1
-Μη θανατηφόρα	686	696	754	982	1.357
Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο	1.562	1.714	1.817	2.326	2.307
ΑΕΕ/ΕΑ	649	793	1422	864	880
-Θανατηφόρα	275	344	675	230	234
-Μη εξαρτημένος ασθενής	62	75	119	118	119
-Μέτρια Αναπηρία	73	88	140	137	140
-Πλήρως εξαρτημένος ασθενής	239	286	488	380	387
Εξωκρανία Αιμορραγία	4.868	5.265	4.910	5.070	4.978
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	1.768	1.759	1.493	1.935	1.724
-Θανατηφόρο	20	20	17	21	19
-Μη θανατηφόρο	1.748	1.739	1.477	1.913	1.704

Πίνακας 5. Αποτελέσματα της οικονομικής αξιολόγησης.

	Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως	Dabigatran των 150 mg δύο φορές ημερησίως	Ασενοκουμαρόλη	Βαρφαρίνη	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ & Κλοπιδογρέλη
Κόστος φαρμάκων (€)	8.655	8.710	3213	3.148	67	2.935
Κόστος συμβάντων (€)	2.763	2.811	2873	2.873	2.749	3.073
Κόστος παρακολούθησης (€)	24.196	23.315	24597	24.597	25.198	24.945
Συνολικό κόστος (€)	35.614	34.836	30.683	30.618	28.014	30.953
ΠΣΕΖ	9.94	10.01	9.64	9.64	9.43	9.31
ICER έναντι Dabigatran των 150 mg	Δ/Υ	Βασικό	11.224	11.400	11.762	5.547
ICER έναντι Dabigatran των 110 mg	Βασικό	Δ/Υ	16.437	16.653	14.902	7.398

το dabigatran σε δόση των 110 mg δύο φορές ημερησίως (35.614 ευρώ). Το dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές προσφέρει 10,01 ΠΣΕΖ, ακολουθούμενο από το dabigatran σε δόση των 110 mg δύο φορές ημερησίως (9,94), τη βαρφαρίνη/ασενοκουμαρόλη (9,64), το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ως μονοθεραπεία (9,43) και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μαζί με την κλοπιδογρέλη (9,31). Το οριακό κόστος ανά ΠΣΕΖ για το dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως σε σχέση με τις άλλες θεραπείες κυμάνθηκε από 5.547 ευρώ έως 11.762 ευρώ. Αντίστοιχα, το οριακό κόστος ανά ΠΣΕΖ για το dabigatran σε δόση των 110 mg δύο φορές ημερησίως σε σχέση με τις άλλες θεραπείες κυμάνθηκε από 7.398 ευρώ έως 16.437 ευρώ. Η θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και με dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως κυριαρχούν έναντι των υπόλοιπων θεραπειών είτε έμμεσα είτε άμεσα. Το οριακό κόστος ανά ΠΣΕΖ του dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως σε σχέση με την ασπιρίνη, τη λιγότερο δαπανηρή επιλογή, ήταν 11.762 ευρώ. Παρ'όλα αυτά, στις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές, η βαρφαρίνη και η ασενοκουμαρόλη είναι οι προτεινόμενες θεραπείες, ενώ η τελευταία είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη θεραπευτική επιλογή στην πράξη. Το οριακό κόστος ανά ΠΣΕΖ του dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως σε σχέση με τη βαρφαρίνη εκτιμήθηκε στα 11.400 ευρώ και σε σχέση με την ασενοκουμαρόλη στα 11.224 ευρώ. Αυτές οι εκτιμήσεις είναι πολύ χαμηλότερες από το ευρέως αποδεκτό όριο των 40.000 ευρώ – 50.000 ευρώ ή το όριο που προκύπτει από το τριπλάσιο του κατά κεφαλήν εισοδήματος (55.000 ευρώ).⁴⁴

Επιπλέον, η μονο-παράγοντική ανάλυση ευαισθησίας που παρουσιάζεται στους Πίνακες 6 & 7 υποδεικνύει ότι στις περισσότερες περιπτώσεις, ο

οριακός λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας των δύο δόσεων του dabigatran βρίσκεται κάτω από τα 20.000 ευρώ ανά ΠΣΕΖ. Η συγκεκριμένη ανάλυση καταδεικνύει ότι τα αποτελέσματα παραμένουν σταθερά κατά την αλλαγή των παραμέτρων του μοντέλου, όπως το κόστος των συμβάντων, των χρησιμοτήτων που σχετίζονται με διαφορετικές καταστάσεις, της ηλικίας του πληθυσμού που πάσχει από ΚΜ, και των επιτοκίων προεξόφλησης. Τέλος, τα αποτελέσματα της πιθανολογικής ανάλυσης για την δόση των 150mg δύο φορές ημερησίως παρουσιάζονται στο σχήμα 2 το οποίο δείχνει τις καμπύλες αποδοχής της ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας του dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως σε σχέση με τις εναλλακτικές λύσεις. Περίπου το 60% των πειραμάτων της πιθανολογικής ανάλυσης του dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως έναντι της αραφαρίνης και ασενοκουμαρόλης, δηλαδή τις κύριες συγκρινόμενες θεραπείες, βρίσκονται κάτω από το όριο των 40.000 ευρώ και σε ποσοστό 70% κάτω από το όριο των 55.000 ευρώ. Οι αντίστοιχες εκτιμήσεις είναι λίγο δυσμενέστερες για τη θεραπευτική επιλογή με dabigatran σε δόση των 110 mg δύο φορές ημερησίως.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, πραγματοποιήθηκε μια φαρμακο-οικονομική αξιολόγηση με σκοπό τη σύγκριση, από την πλευρά της ασφάλισης, της θεραπείας με dabigatran σε σχέση με τις υπάρχουσες εναλλακτικές θεραπείες για την πρόληψη των σοβαρών συμβάντων σε ασθενείς με ΚΜ στην Ελλάδα. Η ανάλυση κατέδειξε ότι η θεραπεία με dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως μείωσε το κόστος των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αλλά γενικά ήταν

Πίνακας 6. Μονό-παράγοντική ανάλυση ευαισθησίας για τον ICER του Dabigatran των 150mg δύο φορές ημερησίως.

Βασικές παράμετροι	Μεταβλητή θεραπεία		Ασθενοσυμβόλη		Βαρβαρίνη		Ακεπλουσαλιζυλικό οξύ		Ακεπλουσαλιζυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη	
	Βασική περίπτωση	Κατώτερο όριο	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο
Ηλικία	72	58	11.145	17.750	9.546	18.023	9.495	22.962	4.712	10.247
Μειωμένο ποσοστό Υγεία	3,5%	1,0%	7.308	15.888	7.543	16.062	7.954	16.537	3.713	7.828
Μειωμένο ποσοστό Κόστος	3,5%	1,0%	16.636	9.202	13.856	9.343	14.447	9.799	6.892	4.568
<i>Χερσιμότητες</i>										
Μη εξαρτημένος ασθενής χωρίς αναπηρία	0,81	0,65	13,995	8,781	14,214	8,919	16,633	8,653	8,015	4015
Μη εξαρτημένος ασθενής με αναπηρία	0,65	0,46	11,467	10,652	11,646	10,819	10,822	12,458	4,965	6,058
Μέτρια Αναπηρία	0,46	0,30	10,552	11,579	10,717	11,761	11,007	12,588	5,140	5,984
Εξαρτημένος ασθενής με αναπηρία	0,30	0,10	10,243	11,695	10,403	11,879	11,006	12,277	5,276	5,685
<i>Κόστος</i>										
Θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1.191	952	11.004	11.000	11.177	11.172	11.694	11.661	5.511	5.480
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μη εξαρτημένος ασθενής	1.191	952	11.006	10.997	11.179	11.170	11.701	11.654	5.523	5.496
Παρακολούθηση.	336	0	14.397	10.325	14.570	10.497	14.945	11.026	7.803	5.036

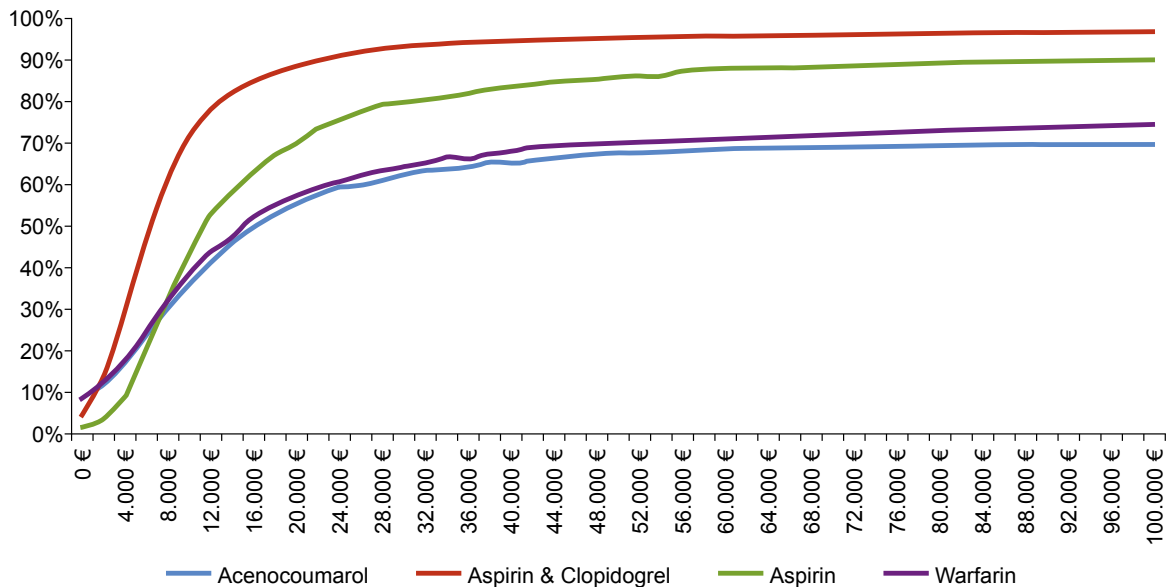
Πίνακας 7. Μονό-παραγοντική ανάλυση ευαισθησίας για τον ICER του Dabigatran των 110 mg δύο φορές ημερησίως.

Βασικές παράμετροι	Μεταβλητή θεραπεία	Ασθενοκουμαρόλη		Βαρφαρίνη		Αζετιλοσαλικυλικό οξύ		Αζετιλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη			
		Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο		
Ηλικία	72	58	86	13.977	18.995	14.156	19.270	12.059	22.838	6.325	10.958
Μειωμένο ποσοστό. Υγεία	3,5%	1,0%	6,0%	10.930	23.478	11.075	23.788	10.120	21.074	4.956	10.445
Μειωμένο ποσοστό. Κόστος	3,5%	1,0%	6,0%	20.951	13.271	21.225	13.448	18.878	12.215	9.588	5.888
<i>Χρησιμότητες</i>											
Μη εξαρτημένος ασθενής χωρίς αναπηρία	0,81	0,65	1,00	20.674	13.092	20.947	13.265	21.427	10.950	10.834	5.320
Μη εξαρτημένος ασθενής με αναπηρία	0,65	0,46	0,81	15.874	16.766	16.084	16.988	13.089	16.867	6.345	8.484
Μέτρια Αναπηρία	0,46	0,3	0,65	16.924	15.710	17.148	15.918	14.641	12.229	7.100	7.673
Εξαρτημένος ασθενής με αναπηρία	0,30	0,1	0,46	15.470	17.123	15.674	17.349	14.215	15.498	7.143	7.526
<i>Κόστος</i>											
Θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1191	952	1.429	16.347	16.346	16.563	16.562	14.918	14.883	7.367	7.335
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μη εξαρτημένος ασθενής	1191	952	1.429	16.346	16.346	16.563	16.563	14.924	14.877	7.379	7.323
Παρακολούθηση. Εξαρτημένος ασθενής	336	0	403	17.707	16.075	17.924	16.291	16.899	14.502	8.533	7.115

μια ακριβότερη θεραπεία σε σύγκριση με τις εναλλακτικές θεραπείες. Ωστόσο, το dabigatran σε αυτή τη δόση ήταν πιο αποτελεσματικό, από την άποψη των κερδισμένων ποιοτικά σταθμισμένων ετών ζωής, και επίσης έχει ένα αποδεκτό οριακό λόγο κόστους-αποτελεσματικότητας σε σχέση με άλλες θεραπείες. Η θεραπεία με dabigatran σε δόση των 110 mg δύο φορές ημερησίως αποτελεί επίσης μια οικονομικά αποδοτική επιλογή σε σχέση με τις υπάρχουσες θεραπείες. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα παρέμειναν σταθερά σε εκτεταμένες μονο-παραγοντικές αναλύσεις ευαισθησίας και πιθανολογικές αναλύσεις και είναι σύμφωνα με αποτελέσματα αντίστοιχων μελετών.

Ειδικότερα, η μελέτη με βάση την οποία προσδιορίστηκε το συγκεκριμένο υπόδειγμα στην αρχική του μορφή, διερεύνησε τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της διαδοχικής χορήγησης του dabigatran etexilate (δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως για ασθενείς ηλικίας <80 ετών και δόση των 110 mg δύο φορές ημερησίως για ασθενείς ηλικίας ≥ 80 ετών) έναντι της βαρφαρίνης και της «συνταγογράφησης σε πραγματικό περιβάλλον» (π.χ. βαρφαρίνη, ασπιρίνη, ή καμία θεραπεία σε μια ομάδα επιλέξιμων ασθενών για θεραπεία με βαρφαρίνη) από την προοπτική του ασφαλιστικού συστήματος στον Καναδά, για ασθενείς με ΚΜ μετρίου έως υψηλού κινδύνου.³¹ Καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς, ο λόγος του οριακού κόστους-αποτε-

λεσματικότητας της θεραπείας με dabigatran ήταν 10.440 δολάρια/ΠΣΕΖ έναντι της βαρφαρίνης και 3.962 δολάρια/ΠΣΕΖ σε σχέση με τη συνταγογράφηση στο πραγματικό περιβάλλον. Επιπλέον, ο οριακός λόγος κόστους-αποτελεσματικότητας (ICER) της υψηλότερης δόσης ήταν 9.041 δολάρια και της μικρότερης δόσης ήταν 29.994 δολάρια ανά ΠΣΕΖ. Μια άλλη πρόσφατη μελέτη χρησιμοποίησε ένα μακροβιανό μοντέλο για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων στις ΗΠΑ.⁴⁵ Ο στόχος ήταν να αξιολογηθεί η ποιοτικά σταθμισμένη επιβίωση, το κόστος και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του dabigatran σε σύγκριση με την προσαρμοσμένη δόση βαρφαρίνης για την πρόληψη ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω με μη βαλβιδική ΚΜ. Οι ICERs σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη ήταν 51.229 δολάρια ανά ΠΣΕΖ για τη χαμηλότερη δόση του dabigatran και 45,372 δολάρια ανά ΠΣΕΖ για την υψηλότερη δόση του dabigatran. Αυτό το μοντέλο ήταν ευαίσθητο στο κόστος του dabigatran, αλλά έμεινε σχετικά ανεπηρέαστο από άλλα στοιχεία. Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της υψηλότερης δόσης του dabigatran βελτιώθηκε με τον αυξανόμενο κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο και ενδοκρανιακή αιμορραγία. Επιπλέον, σε μια μεταγενέστερη επιστολή, το οριακό κόστος ανά ΠΣΕΖ του dabigatran εκτιμήθηκε στα 12.400 δολάρια για τη δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως.⁴⁶



Σχήμα 2. Καμπύλη αποδοχής της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας της θεραπείας με Dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως έναντι εναλλακτικών θεραπειών

Στις ΗΠΑ, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως για τη δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο έχει επίσης αξιολογηθεί βάσει ενός μαρκοβιανού μοντέλου λήψης αποφάσεων χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη δοκιμή RE-LY και άλλες πηγές.⁴⁷ Ο πληθυσμός-στόχος ήταν μια ομάδα ασθενών ηλικίας 70 ετών με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, και καμία αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή. Στο βασικό σενάριο, το dabigatran είχε έναν ICER στα 25.000 δολάρια έναντι της βαρφαρίνης. Στις αναλύσεις ευαισθησίας, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του dabigatran ήταν αντιστρόφως ανάλογη με την ποιότητα του ελέγχου του INR που επιτεύχθηκε με τη θεραπεία με βαρφαρίνη. Στην πιθανολογική ανάλυση (Μόντε Κάρλο), το dabigatran ήταν οικονομικά αποδοτικό στο 57% των προσομοιώσεων χρησιμοποιώντας το όριο των 50.000 δολαρίων ανά ΠΣΕΖ και στο 78% των προσομοιώσεων χρησιμοποιώντας ως όριο τα 100.000 δολάρια ανά ΠΣΕΖ. Η μελέτη, όπως και οι προηγούμενες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το dabigatran φαίνεται να είναι οικονομικά αποδοτικό σε σχέση με τη βαρφα-

ρίνη για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

Μια άλλη μελέτη εξέτασε επίσης εναλλακτικές θεραπείες για την προφύλαξη από εγκεφαλικό επεισόδιο σε ασθενείς με ΚΜ, διάφορες αντιθρομβωτικές θεραπείες, βάσει ενός μαρκοβιανού μοντέλου σε μια υποθετική ομάδα ασθενών με ΚΜ ηλικίας 70 ετών χρησιμοποιώντας το όριο της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας των 50.000 δολαρίων ανά ΠΣΕΖ.⁴⁸ Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι, για έναν ασθενή, με μέσο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας (3% ανά έτος), η πιο οικονομικά αποτελεσματική θεραπεία εξαρτάται από τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Για τους ασθενείς με το χαμηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (βαθμολογία εγκεφαλικού επεισοδίου CHADS2 της τάξεως του 0), μόνο η θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ήταν αποδοτική. Για τους ασθενείς με μέτρια πιθανότητα εγκεφαλικού επεισοδίου (βαθμολογία CHADS2 της τάξεως του 1 ή 2), η θεραπεία με βαρφαρίνη ήταν αποδοτική εκτός εάν ο κίνδυνος της αιμορραγίας ήταν υψηλός ή η ποιότητα του ελέγχου του INR ήταν ελλιπής. Για τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (βαθμολογία εγκεφαλικού επεισοδίου CHADS2 της τάξεως του 3),

η θεραπεία με dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως ήταν αποδοτική, εκτός αν ο έλεγχος του INR εξαιρετικός. Η θεραπεία με βαρφαρίνη ήταν οικονομικώς αποδοτική στους πληθυσμούς με ΚΜ μετρίου έως υψηλού κινδύνου, εκτός αν ο έλεγχος του INR είχε δυσμενή αποτελέσματα.⁴⁸ Αξιίζει να σημειωθεί ότι στις ΗΠΑ, μόνο η θεραπευτική προσέγγιση της δόσης των 150 mg δύο φορές ημερησίως έχει λάβει έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές για το dabigatran, οπότε τα διαθέσιμα πορίσματα της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας υπάρχουν μόνο για αυτή τη δόση.

Μια άλλη μελέτη αποπειράθηκε να προσδιορίσει τα πρόσθετα καθαρά οφέλη για την υγεία που προκύπτουν από τη χορήγηση του dabigatran etexilate έναντι της βαρφαρίνης σε ασθενείς με μη βαλβιδική ΚΜ στο Ηνωμένο Βασίλειο.⁴⁹ Η μελέτη χρησιμοποίησε ένα διακριτό μοντέλο προσομοίωσης συμβάντων για την προέκταση των πορισμάτων της μελέτης RELY με ορίζοντα τη ζωή των ασθενών από τη σκοπιά του Εθνικού Συστήματος Υγείας. Στη συνέχεια, μελετήθηκαν ομάδες πληθυσμού 50.000 προσομοιωμένων ασθενών με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, με μέση αρχική βαθμολογία CHADS2 της τάξεως του 2. Στην οικονομική ανάλυση, η θεραπευτική επιλογή του dabigatran σε δόση των 150 mg δύο φορές ημερησίως είχε ICER στα 23.082 λίρες Αγγλίας ανά ΠΣΕΖ έναντι της βαρφαρίνης, και ήταν περισσότερο αποδοτική σε ασθενείς με βασική βαθμολογία CHADS2 της τάξεως του 3 ή παραπάνω. Ωστόσο, για τον ορθό έλεγχο του INR, η υψηλότερη δόση του dabigatran δεν ήταν αποδοτική και προσδιορίστηκε στις 42.386 λίρες Αγγλίας ανά ΠΣΕΖ. Έτσι, η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το dabigatran προσφέρει ένα θετικό όφελος κατά τη σύγκριση του με τη βαρφαρίνη. Ωστόσο, αυτό το μοντέλο απέδωσε μια τιμή στη μείωση της χρησιμότητας από ένα συμβάν ενδοκρανιακής αιμορραγίας που ήταν περισσότερο από 4 φορές χαμηλότερο από εκείνο που εφαρμόζεται στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και δεν απέδωσε κανένα μακροπρόθεσμο κόστος μετά από αυτό το συμβάν, γεγονός το οποίο δεν φαίνεται δικαιολογημένο, δεδομένου ότι αυτά τα συμβάντα είναι ιδιαίτερα ολέθρια. Τέλος, σε μια άλλη πρόσφατη μοντελοποίηση κόστους-αποτελεσματικότητας στο Ηνωμένο Βασίλειο, το dabigatran συγκρίθηκε με τη βαρφαρίνη, το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή καμία θεραπεία.⁵⁰ Δύο ομάδες ασθενών με ΚΜ (ξεκινώντας από την ηλικία των <80 και ≥ 80 ετών) εξετάστηκαν χωριστά, σύμφωνα με την εγκεκριμένη ένδειξη για το Ηνωμένο Βασί-

λειο. Για τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία στις ηλικίες των <80 και ≥ 80 ετών, οι λόγοι του οριακού κόστους-αποτελεσματικότητας για το dabigatran etexilate ήταν 4.831 λίρες Αγγλίας και 7.090 λίρες Αγγλίας/ΠΣΕΖ έναντι της βαρφαρίνης, ενώ στην πιθανοθεωρητική ανάλυση η πιθανότητα να είναι cost-effective το dabigatran στην οριακή διάθεση πληρωμής των 20.000 λιρών Αγγλίας/ΠΣΕΖ, προσδιορίστηκε στο 98% και 63%, αντίστοιχα. Για την ομάδα των ασθενών που ξεκινούν τη θεραπεία στις ηλικίες των <80 ετών, ο λόγος του οριακού κόστους-αποτελεσματικότητας σε σχέση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ήταν 3.457 λίρες Αγγλίας/ΠΣΕΖ και το dabigatran etexilate επικράτησε (δηλαδή, ήταν λιγότερο δαπανηρό και περισσότερο αποτελεσματικό) σε σύγκριση με την απουσία θεραπείας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση του dabigatran etexilate ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής είναι πιθανό να είναι οικονομικώς αποδοτική σε επιλέξιμους ασθενείς του Ηνωμένου Βασιλείου με ΚΜ.

Από τα παραπάνω είναι σαφές ότι τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι σύμφωνα με εκείνα που προέκυψαν στη βιβλιογραφία και αφορούν σε άλλα υγειονομικά περιβάλλοντα. Το dabigatran ήταν οικονομικά αποδοτικό σε σχέση με τη βαρφαρίνη και άλλες θεραπείες για ασθενείς με ΚΜ με μέτριο έως υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης συμβάντων. Όταν εγκρίνεται η χρήση νέων θεραπειών στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, οι πληροφορίες είναι συχνά περιορισμένες και ως εκ τούτου μοντέλα όπως αυτό που παρουσιάστηκε εδώ, αποτελούν τη μόνη επιλογή για την αξιολόγηση των οικονομικών επιπτώσεων και του αντίκτυπου στην υγεία. Η συγκεκριμένη ανάλυση βασίστηκε σε μια προσαρμογή ενός διεθνούς μοντέλου σύμφωνα με συγκεκριμένα μεθοδολογικά πρότυπα και ακολουθεί τις μεθόδους διεξαγωγής ερευνών της βιβλιογραφίας. Ωστόσο, εξακολουθεί να πάσχει από αρκετούς περιορισμούς και θα πρέπει να την εξετάσουμε υπό αυτό το πρίσμα. Δεν αντιπροσωπεύει πειραματική έρευνα (κλινική δοκιμή ή μελέτη παρατήρησης), αλλά αντ' αυτού βασίζεται στη σύνθεση δεδομένων που προέρχονται από τη βιβλιογραφία. Έτσι, αν και η μεθοδολογία που υιοθετήθηκε ακολούθησε τις επιστημονικές συστάσεις, δεν μπορεί να υποκαταστήσει τις άμεσες συγκρίσεις στην πραγματική ζωή μεταξύ των εναλλακτικών θεραπειών. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητες οι μελέτες παρατήρησης μετά την έναρξη της θεραπείας, για τον έλεγχο των συμπερασμάτων που προ-

κύπτουν από αναλύσεις όπως η παρούσα. Έτσι, αξίζει τον κόπο να πραγματοποιηθεί μια πιο ολοκληρωμένη ανάλυση της αποτελεσματικότητας και της συμπεριφοράς της συνταγογράφησης στο πραγματικό περιβάλλον καθώς και μια οικονομική ανάλυση από μια ευρύτερη (κοινωνική) προοπτική. Το κόστος της πραγματικής υγειονομικής περίθαλψης και το άμεσο και έμμεσο κόστος των ασθενών είναι υψηλότερο από ό,τι αυτό που χρησιμοποιείται εδώ, και κατά συνέπεια η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της νέας θεραπείας μπορεί να είναι πιο ευνοϊκή από κοινωνική άποψη.

Συμπέρασμα

Η θεραπεία με dabigatran, και στις δύο δόσεις, αντιπροσωπεύει από τη σκοπιά του ασφαλιστικού ταμείου, μια οικονομικά αποδοτική θεραπευτική επιλογή, για την πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΚΜ μέτριου έως υψηλού κινδύνου στην Ελλάδα.

Δήλωση

Η παρούσα μελέτη χρηματοδοτήθηκε από την Boehringer Ingelheim Ελλάς. Ο Καθ. Ν. Μανιαδάκης και ο Δρ Γ. Ανδρικόπουλος έχουν λάβει χορηγίες στον παρελθόν από τον κατασκευαστή του προϊόντος.

Βιβλιογραφία

- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110: 1042-1046.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 1534-1539.
- Rich MW. Epidemiology of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009; 25: 3-8.
- Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fibrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS₂) risk stratification scheme. *Am Heart J*. 2008; 156: 57-64.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006; 27: 949-953.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285: 2370-2375.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2369-2429.
- DeWilde S, Carey IM, Emmas C, Richards N, Cook DG. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart*. 2006; 92: 1064-1070.
- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2803-2817.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002; 113: 359-364.
- Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006; 119: 448.e1-19.
- Korantzopoulos P, Andrikopoulos G, Vemmos K, Goudevnos JA, Vardas PE. Atrial fibrillation and thromboembolic risk in Greece. *Hellenic J Cardiol*. 2012; 53: 48-54.
- Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbøphioll N, Jensen GB. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*. 2003; 14: 666-672.
- Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM, Bailey AE, Capewell S, McMurray JJ. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996. *Eur Heart J*. 2001; 22: 693-701.
- Stewart S, Murphy NF, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004; 90: 286-292.
- Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace*. 2008; 10: 403-411.
- Coyne KS, Paramore C, Grandy S, Mercader M, Reynolds M, Zimetbaum P. Assessing the direct costs of treating non-valvular atrial fibrillation in the United States. *Value Health*. 2006; 9: 348-356.
- Reynolds MR, Essebag V, Zimetbaum P, Cohen DJ. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007; 18: 628-633.
- McBride D, Mattenklott AM, Willich SN, Bröggjenjörgen B. The costs of care in atrial fibrillation and the effect of treatment modalities in Germany. *Value Health*. 2009; 12: 293-301.
- Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda JG, Van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace*. 2011; 13: 1375-1385.
- Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*. 2003; 108: 711-716.
- Bröggjenjörgen B, Rossnagel K, Roll S, et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Value Health*. 2007; 10: 137-143.
- Ghatnekar O, Glader EL. The effect of atrial fibrillation on stroke-related inpatient costs in Sweden: a 3-year analysis of registry incidence data from 2001. *Value Health*. 2008; 11: 862-868.
- Karampli E, Athanasakis K, Ollandezos M, Pavi E, Kyriopoulos J. Management of atrial fibrillation in the Greek

- healthcare setting. *Hellenic J Cardiol.* 2012; 53: 273-278.
25. Study on the Use of Antithrombotic Therapy in Greece: Social and Economic Parameters in INR Measuring, in 2006, National School of Public Health. Department of Health Economics 1-72.
 26. Goudevenos J, Pipilis A, Vardas P. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: will the benefit outweigh the cost? *Hellenic J Cardiol.* 2012; 53: 137-141.
 27. Vardas P, Vasilikos V, Livanis E. Pharmaceutical management of arrhythmias. Guidelines of National Medicines Agency 2011. www.cof.gr (accessed 30.01.2012)
 28. Andrikopoulos G. Comments on the 2012 update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: what is new and what is important for the clinician? *Hellenic J Cardiol.* 2012; 53: 407-411.
 29. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-1151.
 30. Sorensen SV, 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: 1064-1073.
 31. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost.* 2011; 105: 908-919.
 32. Management and Economic Evaluation of Atrial Fibrillation in Greece National School of Public Health. Department of Health Economics 2010; 1-77.
 33. Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke preventions in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2010; 104: 1106-1115.
 34. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study on the quality of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocoumarol). *Thromb Haemost.* 1994; 71: 188-191.
 35. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost.* 1998; 80: 899-902.
 36. Morin S, Bodin L, Lorient MA, et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75: 403-414.
 37. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44: 1227-1246.
 38. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007; 120: 700-705.
 39. Penado S, Cano M, Acha O, Hernandez JL, Riancho JA. Atrial fibrillation as a risk factor for stroke recurrence. *Am J Med.* 2003; 114: 206-210.
 40. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1019-1026.
 41. MHS, Drug Price Bulletin. 2012, Ministry of Health and Solidarity. Accessed 15 March 2012.
 42. Maniadakis N, Kaitelidou D, Siskou O, et al. Economic evaluation of treatment strategies for patients suffering acute myocardial infarction in Greece. *Hellenic J Cardiol.* 2005; 46: 212-221.
 43. MHS, Hellenic DRG Tariffs 2012, Ministry of Health and Solidarity. Accessed 15 March 2012.
 44. HSA, www.statistics.gr. Accessed 18 March 2012, Hellenic Statistical Authority.
 45. 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.
 46. Berg AM. Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 570; author reply 570-571.
 47. Edwards DB, Silverberg J. Dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 570; author reply 570-571.
 48. 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: 881-883.
 49. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation.* 2011; 123: 2562-2570.
 50. Eid TJ, Shah SA. Dabigatran-induced rash. *Am J Health Syst Pharm.* 2011; 68: 1489-1490.
 51. Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2012; 98: 573-578.