

Fimea kehittää,  
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 4/2012

DABIGATRAANIN HOIDOLLINEN  
JA TALOUDELLINEN ARVO  
ETEISVÄRINÄPOTILAAN  
ANTIAGOAGULAATIOHOITONA  
AIVOHALVAUSTEN JA  
SYSTEEMISTEN VERITULPPIEN  
EHKÄISYSSÄ VARFARIINIIN  
VERRATTUNA

fimea

DABIGATRAANIN HOIDOLLINEN  
JA TALOUDELLINEN ARVO  
ETEISVÄRINÄPOTILAAN  
ANTIAGOAGULAATIOHOITONA  
AIVOHALVAUSTEN JA  
SYSTEEMISTEN VERITULPPIEN  
EHKÄISYSSÄ VARFARIINIIN  
VERRATTUNA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2012

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
2012

**Julkaisija**

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00301 Helsinki  
Puh. vaihde: (09) 473 341  
[www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

**Taitto**

Edita Prima Oy

[www.fimea.fi/laaketieto/julkaisu](http://www.fimea.fi/laaketieto/julkaisu)

ISBN 978-952-5624-25-0

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkajulkaisu)

fimea

# SISÄLLYSLUETTELO

## DABIGATRAANIN HOIDOLLINEN JA TALOUDELLINEN ARVO ETEISVÄRINÄPOTILAAN ANTIKOAGULAATIOHOITONA AIVOHALVAUSTEN JA SYSTEEMISTEN VERITULPPIEN EHKÄISYSSÄ VARFARIINIIN VERRATTUNA

ARVIOINTIRYHMÄ.....	4	7.	TALOUDELLINEN ARVIOINTI.....	57
TIIVISTELMÄ.....	5	7.1	Tavoite .....	57
RESUMÉ .....	6	7.2	Menetelmät .....	58
ABSTRACT .....	7	7.2.1	Selvityksen päätösanalyttinen malli .....	58
LYHENTEET.....	8	7.2.2	Selvityksen päätösanalyttisen mallin parametrit.....	61
MÄÄRITELMÄT .....	9	7.2.3	Selvityksen herkkyyshanalyysit .....	64
1.	JOHDANTO .....	7.2.4	Selvityksen alaryhmäanalyysit.....	65
	10	7.3	Tulokset .....	65
2.	ARVIOINTIKYSYMYS.....	7.3.1	Aikaisemmat taloudelliset arvioinnit.....	66
	11	7.3.2	Kustannukset .....	69
3.	ETEISVÄRINÄÄN LIITTYVÄN AIVOHALVAUKSEN JA SYSTEEMISEN VERITULPAN RISKI: TERVEYSONGELMA JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE.....	7.3.3	Terveysvaikutukset .....	70
	12	7.3.4	Kustannusvaikuttavuus.....	71
3.1	Tavoite .....	7.3.5	Herkkyyshanalyysit .....	72
	12	7.3.6	Alaryhmäanalyysit.....	76
3.2	Menetelmät.....	7.3.7	Mallin validiteetti .....	76
	12	8.	EETTINEN ARVIOINTI .....	79
3.2.1.	Eteisvärinän esiintyvyykslukujen arvioinnin menetelmät .....	8.1	Tavoite .....	79
	12	8.2	Menetelmät .....	79
3.2.2.	Eteisvärinäpotilaiden ominaispiirteiden arvioinnin menetelmät.....	8.3	Tulokset .....	79
	12	8.4	Kommentit.....	79
3.3	Tulokset .....	9.	ORGANISATORISET TEKIJÄT .....	81
	13	9.1	Tavoite .....	81
3.4	Kommentit.....	9.2	Menetelmät .....	81
	20	9.3	Tulokset .....	81
4.	ARVIOITAVAN MENETELMÄN JA HOITOVAIHTOEHDON KUVAUS.....	9.4	Kommentit.....	82
	22	10.	SOSIAALISET TEKIJÄT .....	84
4.1	Tavoite .....	10.1	Tavoite .....	84
	22	10.2	Menetelmät .....	84
4.2	Menetelmät .....	10.3	Tulokset .....	84
	22	11.	JURIDISET TEKIJÄT .....	85
4.3	Tulokset .....	11.1	Kommentit.....	85
	22	ARVIOINNIN PÄIVITTÄMINEN .....	86	
4.4	Kommentit.....	KIRJOITTAJIEN SIDONNAISUUDET .....	86	
	25	LÄHTEET .....	87	
5.	KLIININEN VAIKUTTAVUUS .....	EXECUTIVE SUMMARY .....	92	
	26	LIITTEET .....	93	
5.1	Tavoite .....			
	26			
5.2	Menetelmät .....			
	26			
5.3	Tulokset .....			
	27			
5.4	Kommentit .....			
	42			
6.	TURVALLISUUS .....			
	44			
6.1	Tavoite .....			
	44			
6.2	Menetelmät .....			
	44			
6.3	Tulokset .....			
	44			
6.4	Kommentit.....			
	54			

# ARVIOINTIRYHMÄ

---

## Arviointiryhmä

### **Helena Kastarinen**, arviointivastaava

LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri  
Tutkijalääkäri, Lääkehoitojen arviointi -prosessi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

### **Hannes Enlund**

FaT  
Tutkimuspäällikkö, Lääkehoitojen arviointi -prosessi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

### **Vesa Kiviniemi**

FL  
Tilastotieteilijä, Lääkehoitojen arviointi -prosessi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

### **Esa Kokki**

FT  
Lääketaloustieteilijä, Lääkehoitojen arviointi -prosessi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

### **Tuomas Oravilahti**

FM, proviisori  
Lääketaloustieteilijä, Lääkehoitojen arviointi -prosessi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

### **Piia Peura**

Proviisori  
Lääketaloustieteilijä, Lääkehoitojen arviointi -prosessi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

## Kliiniset asiantuntijat

### **Marja Hedman**

LT, dosentti, kardiologian erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Lääkealan toimijoiden valvonta -prosessi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

### **Karri Penttilä**

LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

### **Maija Pihlajamäki**

FT, dosentti, neurologian erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

## TIIVISTELMÄ

### **Dabigatraanin hoidollinen ja taloudellinen arvo eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoitona aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä varfariiniin verrattuna. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2012. 124 s. ISBN 978-952-5624-25-0.**

Sydänperäisten veritulppien estäminen antikoagulaatio- tai muulla hoidolla on eteisvärinäpotilaan ennusteen kannalta tärkein hoito. Tavanomaisin ja kansallisen hoitosuosituksen mukainen antikoagulaatiohoito on ollut pitkään varfariini. Dabigatraanille myönnettiin elokuussa 2011 myyntiluvan laajennus antikoagulaatiohoidoksi ei-läppäperäiseen eteisvärinään, johon liittyy suurentunut aivohalvausriski. Eteisvärinäpotilaita arvioidaan olevan Suomessa 50 000–100 000. Tässä Fimean pilottiarvioinnissa arvioitiin dabigatraanin hoidollista ja taloudellista arvoa varfariiniin verrattuna eteisvärinäpotilailla.

Dabigatraani- ja varfariinihoitojen toteuttamisessa on merkittäviä eroja. Varfariinihoidon annostus on yksilöllistä ja perustuu laboratoriokeksiini (INR). Dabigatraanihoidossa lääkkeen annos on kiinteä eikä vastaavaa laboratorioseurantaa edellytetä. Potilaiden käyttäessä dabigatraania varfariinin sijasta tähän seurantatarpeeseen liittyvä resurssi voidaan vapauttaa muuhun käyttöön. Varfariinista poiketen dabigatraanille ei ole vasta-ainetta.

Eteisvärinän hoidossa dabigatraanin vaikutuksia koskeva näyttö on pääosin peräisin yhdestä keskimäärin kaksi vuotta kestäneestä monikeskustutkimuksesta. Tässä tutkimuksessa dabigatraani annoksella 150 mg kahdesti päivässä (jatkossa 150 mg) ehkäisi aivohalvauksia ja systeemisiä veritulppia (1,11 vs. 1,71 tapahtumaa/100 potilasvuotta; suhteellinen riski [RR] 0,65, 95% luottamusväli [lv] 0,52–0,81) sekä sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta (RR 0,85, 95% lv 0,72–0,99) varfariinihoitoon verrattuna. Sen sijaan varfariinihoidon ja dabigatraanihoidon 110 mg kahdesti päivässä (jatkossa 110 mg) välillä ei ollut eroja näissä lopputuloksissa. Kokonaiskuolleisuudessa näyttö dabigatraanihoidon suhteellisesta vaikutuksesta ei ollut yksiselitteistä.

Vakavia verenvuotoja ilmeni dabigatraanihoidossa annoksella 110 mg varfariinihoitoa vähemmän (RR 0,80, 95% lv 0,70–0,93). Dabigatraanihoidon 150 mg ja varfariinihoidon välillä ei ollut eroa vakavissa verenvuodoissa. Vakavia suolistokanavan vuotoja ilmeni dabigatraanihoidolla 150 mg enemmän kuin varfariinihoidolla (RR 1,50, 95% lv 1,19–1,89), mutta eroa ei ollut dabigatraanihoidon 110 mg ja varfariinin välillä. Kallonsisäisiä vuotoja esiintyi varfariinihoitoa vähemmän sekä dabigatraanihoidolla

150 mg (RR 0,40, 95% lv 0,27–0,60) että dabigatraanihoidolla 110 mg (RR 0,31, 95% lv 0,20–0,47). Tutkimuksessa dabigatraanihoitoon liittyi enemmän vatsaoireita (dyspepsiaa) kuin varfariinihoitoon. Dabigatraania käyttäneet potilaat keskeyttivät tutkimuslääkkeen käytön useammin kuin varfariinia saaneet potilaat.

Alaryhmäanalyysin tulokset yhdessä muun tutkimusnäytön kanssa viittaavat siihen, että dabigatraanista on hoidollista hyötyä varfariinihoitoon verrattuna silloin, kun varfariinihoito onnistuu huonosti, mutta vähäisemmin varfariinihoidon onnistuessa hyvin. Varfariinihoidon aikainen INR-taso näyttää muovaavan dabigatraanihoidon suhteellisia vaikutuksia (hyötyjä ja haittoja).

Varfariinihoidon onnistuminen vaikuttaa myös dabigatraanihoidon kustannusvaikuttavuuteen. Dabigatraanihoito on todennäköisemmin kustannusvaikuttavaa varfariinihoitoon verrattuna silloin, kun varfariinihoito onnistuu huonosti. Varfariinihoidon onnistuessa hyvin dabigatraanihoidosta saatava hyöty suhteessa korkeampiin kustannuksiin jää vähäiseksi.

Dabigatraanin hoidollisen ja taloudellisen arvon kattava arviointi varfariiniin verrattuna tarvitsee lisää tutkimusnäyttöä. Tässä arvioinnissa käytettävissä ollut näyttö perustui vain yhteen lyhytkestoiseen tutkimukseen, joka ei ollut kaksoissokkoutettu.

## RESUMÉ

---

### **Det terapeutiska och ekonomiska värdet av dabigatran jämfört med warfarin vid antikoagulantia-behandling för att förebygga stroke och blodproppar hos patienter med förmaksflimmer. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 4/2012. 124 s. ISBN 978-952-5624-25-0.**

Vid Fimeas pilotutvärdering jämfördes det terapeutiska och ekonomiska värdet av dabigatran med warfarin för att förebygga blodproppar och stroke. För patienter med förmaksflimmer är antikoagulantia-behandling viktigt för att minska blodets koagulationsbenägenhet och därmed förebygga blodproppar. Warfarin har länge varit den vanligaste och nationella vådrekommandation för antikoagulantia-behandling. I augusti 2011 beviljades dabigatran en utvidgning av försäljningstillståndet att omfatta antikoagulationsbehandling av patienter med förmaksflimmer där hjärtklaffel inte föreligger. Antalet patienter med förmaksflimmer uppskattas till 50 000–100 000 i Finland.

Dabigatran skiljer sig från warfarin bland annat ifråga om uppföljning av behandlingen. Doseringen av warfarin är individuell och kräver en rutinemässig kontroll av behandlingsintensitet med provtagningsbesök som dabigatran inte kräver och därmed frigör resurser för annat ändamål. I motsats till warfarin finns det inget specifikt antidot till dabigatran.

Det vetenskapliga underlaget gällande dabigatran grundar sig huvudsakligen på en multicenterstudie som varade i två år. Studien visade att dabigatran med doseringen 150 mg två gånger dagligen (i fortsättningen 150 mg) förebyggde stroke och blodproppar (systemisk embolisering) (1,11 vs. 1,71 händelser/100 patient-år; med en relativ risk [RR] 0,65, 95 % konfidensintervall [KI] 0,52–0,81) samt hjärt- och kärlsjukdomsdödlighet (RR 0,85, 95 % KI 0,72–0,99) jämfört med warfarin. Dabigatran 110 mg två gånger om dagen (i fortsättningen 110 mg) skilde sig inte från warfarin med dessa utfallsmått. Entydiga konklusioner angående hur dabigatran inverkar på dödligheten (oavsett orsak) kunde inte göras.

Dabigatran 110 mg medförde mindre allvarliga blödningsskomplikationer jämfört med warfarin (RR 0,80, 95 % KI 0,70–0,93); däremot skilde sig dabigatran 150 mg inte från warfarin. Allvarliga gastrointestinala blödningar förekom mera med dabigatran 150 mg än med warfarin (RR 1,50, 95 % KI 1,19–1,89), men däremot fanns det ingen skillnad mellan dabigatran 110 mg och warfarin. Intrakraniella blödningar förekom mera med warfarin än med dabigatran 150 mg (RR 0,40, 95 % KI 0,27–0,60) eller dabigatran 110 mg (RR 0,31, 95 % KI 0,20–0,47). Dabigatran

medförde mera dyspepsi än warfarin. Antal patienter som avbröt behandlingen var större i dabigatrangruppen.

Resultaten från subgruppsanalysen tillsammans med annan evidens pekar på att den terapeutiska nyttan av dabigatran jämfört med warfarin är större när warfarin-behandlingen styrs dåligt, och mindre när den styrs bra. De relativa effekterna (nyttan och riskerna) av dabigatran förefaller att modifieras av nivån av INR kontroll i warfarin behandlingen.

På motsvarande sätt visar resultaten av den ekonomiska utvärderingen att kostnadseffektiviteten av dabigatran-behandling är beroende av hur väl warfarin-behandlingen styrs. Dabigatran är mera sannolikt kostnadseffektiv i jämförelse med warfarin när warfarin-behandlingen styrs dåligt. Vid god styrning av warfarin-behandling blir nyttan av dabigatran-behandling mindre i förhållande till högre kostnader.

Denna utvärdering baserar sig på evidens från endast en kortvarig studie som inte var dubbelblind. Mer vetenskaplig evidens krävs för en omfattande utvärdering av det terapeutiska och ekonomiska värdet av dabigatran jämfört med warfarin.

## ABSTRACT

---

### **The therapeutic and economic value of dabigatran compared with warfarin as anticoagulation in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 4/2012. 124 p. ISBN 978-952-5624-25-0.**

In this pilot assessment, the therapeutic and economic value of dabigatran in the prevention of stroke and systemic embolism was compared with warfarin. The prevention of cardiogenic thromboembolism, with anticoagulants or other treatments, is the most important approach to improve the prognosis of patients with atrial fibrillation. The most commonly used anticoagulant has long been warfarin, which is also recommended by national treatment guidelines. In 2011, dabigatran was granted an extension of marketing authorisation to include non-valvular atrial fibrillation in patients with increased risk of stroke as an indication for use. In Finland, the number of patients with atrial fibrillation is estimated to be 50 000–100 000.

In terms of posology, there are significant differences between the assessed medicines. For warfarin, the dosing is individualized and requires laboratory monitoring (of INR values), whereas dabigatran dosing is fixed and there is no need for corresponding laboratory monitoring. Using dabigatran instead of warfarin may thus reduce the use of related health care resources. Unlike for warfarin, there is currently no antidote for dabigatran.

Evidence on the health effects of dabigatran in atrial fibrillation mainly derives from one multi-center study lasting approximately two years. In this study, compared with warfarin, dabigatran 150 mg twice daily (b.i.d) prevented stroke and systemic embolism (1.11 vs. 1.71 events per 100 patient-years; relative risk [RR] 0.65, 95% confidence interval [CI] 0.52–0.81) as well as cardiovascular mortality (RR 0.85, 95% CI 0.72–0.99). Dabigatran 110 mg b.i.d., however, did not differ from warfarin in any of these outcomes. Evidence on the relative effect of dabigatran on overall mortality was equivocal.

Major bleeding was less common with dabigatran 110 mg b.i.d than warfarin (RR 0.80, 95% CI 0.70–0.93); however, dabigatran 150 mg b.i.d. did not differ from warfarin with regard to major bleeding. The incidence of severe gastrointestinal bleeding was higher for dabigatran 150 mg b.i.d. than warfarin (RR 1.50, 95% CI 1.19–1.89), but that for dabigatran 110 mg b.i.d. did not differ from warfarin. The incidence of intracerebral bleeding was lower than for warfarin for both dabigatran 150 mg b.i.d. (RR 0.40, 95% CI 0.27–0.60) and dabigatran 110 mg b.i.d.

(RR 0.31, 95% CI 0.20–0.47). In the study, gastrointestinal symptoms (dyspepsia) were more common with dabigatran treatment than warfarin. Patients on dabigatran discontinued study treatment more frequently than those on warfarin.

In conjunction with other evidence, the results from subgroup analyses imply that the therapeutic benefits from dabigatran relative to warfarin may be more apparent when warfarin treatment is not successful (poor INR control), and analogously, less so when INR control is adequate on warfarin treatment. The relative effects (benefits and harms) of dabigatran thus appear to be modified by the level of INR control attained on warfarin.

Concomitantly, the level of INR control on warfarin modifies the cost-effectiveness of dabigatran treatment. Dabigatran is more likely to be cost-effective relative to warfarin treatment with poor INR control. Relative to warfarin treatment with adequate INR control, the benefits from dabigatran treatment remain low in relation to the higher costs.

More research evidence is needed for comprehensive evaluation of the therapeutic and economic value of dabigatran. The only evidence available for the present assessment is derived from a single short-term study that was not double-blind.

# LYHENTEET

<b>ACE</b>	Angiotensiiniä konvertoiva entsyymi	<b>LY</b>	Life Year; elinvuosi
<b>ASA</b>	Asetosalisylihapo	<b>mRS</b>	Modified Rankin Scale; asteikko, jolla voidaan mitata päivittäisissä toiminnoissa tarvittavan avun määrää
<b>ATC-koodi</b>	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; anatomis-terapeuttis-kemiallinen lääkeluokitus	<b>NICE</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence; Ison-Britannian erityisterveysviranomaisen, terveysministeriön rahoittama virasto, joka tuottaa näyttöön ja sen arviointiin perustuvaa ohjausta
<b>CENTRAL</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane-keskuksen ylläpitämä rekisteri kliinisistä tutkimuksista	<b>NNH</b>	Number Needed to Harm; arvio potilasmäärästä, joka on hoidettava vuodessa, jotta hoidolla aiheutettaisiin yksi haitta
<b>CHADS2</b>	Congestive heart failure – Hypertension – Age – Diabetes – Stroke; sydämen vajaatoiminta – kohonnut verenpaine – ikä – diabetes – aiempi aivohalvaus/TIA; riskipistekaava, jolla voidaan arvioida eteisvärinäpotilaan aivohalvausriskiä	<b>NNT</b>	Number Needed to Treat; arvio potilasmäärästä, joka on hoidettava vuodessa, jotta vältettäisiin yksi tapah-tuma
<b>CHA2DS2-VASc</b>	Congestive heart failure – Hypertension – Age – Diabetes – Stroke – Vascular disease – Age – Sex category; sydämen vajaatoiminta – kohonnut verenpaine – ikä – diabetes – aiempi aivohalvaus/TIA – valtimosairaus – ikä – naissukupuoli; riskipistekaava, jolla voidaan arvioida eteisvärinäpotilaan aivohalvausriskiä	<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>CHMP</b>	Committee for Medicinal Products for Human Use; Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea	<b>PICO(TS)</b>	Population – Intervention – Comparison – Outcomes (– Time horizon – Setting); väestö – arvioitava lääkehoito – vertailuhoito – lopputulokset – aikahorisontti – hoitoympäristö
<b>CRD</b>	Centre for Reviews and Dissemination; Yörkin yliopiston yksikkö, joka on osa Englannin National Institute for Health Research -virastoa ja tuottaa tutkimukseen perustuvaa tietoa terveydenhoidon ja sosiaalihuollon interventioista	<b>QALY</b>	Quality-Adjusted Life Year; laatu-painotettu elinvuosi
<b>EKG</b>	Elektrokardiogrammi; sydänfilmi	<b>RE-LY</b>	Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy; kliininen koe, jossa selvitettiin dabigatranin vaikutuksia varfariinihoitoon verrattuna ei-läppäpe-räistä eteisvärinää sairastavilla potilailla
<b>EMA</b>	European Medicines Agency; Euroopan lääkevirasto	<b>RR</b>	Risk Ratio; riskisuhde. Esiintyvyyden vertailuluku, jota käytetään suhteellisten osuuksien (esimerkiksi kahden ilmaantumistodennäköisyyden) vertailuun.
<b>EPAR</b>	European public assessment report; EMA:n verkkosivuilla (www.ema.europa.eu) julkaistavia arviointiraportteja niille valmisteille, joille on haettu myyntilupa keskitetyllä menettelyllä koko EU:n alueelle	<b>SD</b>	Standard Deviation; keskihajonta
<b>ERG</b>	Evidence Review Group; Ison-Britannian erityisterveysviranomaisen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) käyttää puolueettomia akateemisia keskuksia arvioimaan tiettyyn terveydenhuollon menetelmien arviointiin liittyvää julkaistua näyttöä	<b>SFINX</b>	Swedish, Finnish, Interaction X-referencing; lääkeinteraktiotietokanta, joka on syntynyt suomalais-ruotsalaisena yhteistyönä
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ohjeistus, jonka mukaan näytön laatua ja suositusten voimakkuutta voidaan arvioida	<b>THL</b>	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
<b>HRQoL</b>	Health-Related Quality of Life; terveyteen liittyvä elämänlaatu	<b>TIA</b>	Transient Ischemic Attack; ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
<b>HTA</b>	Health Technology Assessment; terveydenhuollon menetelmien arviointi	<b>TTR</b>	Time in Therapeutic Range; hoitotasolla olevien mittaustulosten osuus (cTTR, tutkimuskeskuksen hoitotasolla olevien mittaustulosten osuus)
<b>ICD-10</b>	International Classification of Diseases; ICD-10-tautiluokitus, tenth revision		
<b>ICER</b>	Incremental Cost-Effectiveness Ratio; inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde		
<b>INR</b>	International Normalized Ratio		
<b>Kela</b>	Kansaneläkelaitos		



# MÄÄRITELMÄT

---

<b>Aivohalvaus</b>	Aivokudoksen verettömyydestä (iskemiasta l. hapenpuutteesta) tai aivoverenvuodosta aiheutunut tahdonalaisten lihasten halvaus (engl. stroke)
<b>Aivoinfarkti</b>	Verisuonitukoksen tai veritulpan aiheuttamasta aivoverenkiertohäiriöstä johtuva paikallinen aivovaurio, jossa vauriomekanismina on hapenpuute (ks. iskeeminen aivohalvaus)
<b>Aivoverenvuoto</b>	Verenvuoto aivokudokseen
<b>Dyspepsia</b>	Ruoansulatushäiriö, ylävatsavaivat
<b>Hemorraginen aivohalvaus</b>	Aivoverenvuotoon liittyvä aivohalvaus
<b>Iskeeminen aivohalvaus</b>	Verisuonitukoksen tai veritulpan aiheuttamasta aivoverenkiertohäiriöstä johtuva paikallinen aivovaurio, jossa vauriomekanismina on paikallinen hapenpuute (ks. aivoinfarkti)
<b>Kallonsisäinen verenvuoto</b>	RE-LY-tutkimuksessa kallonsisäisiksi verenvuodoiksi katsottiin hemorragiset aivohalvaukset sekä kovakalvonalaiset ja lukinkalvonalaiset verenvuodot
<b>TIA</b>	Transient Ischemic Attack, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, ohimenevä aivojen iskeeminen (paikalliseen hapenpuutteeseen liittyvä) kohtausta, oireet menevät ohi viimeistään 24 tunnissa

# 1. JOHDANTO

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen Fimean tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen. Näyttö arvioitavan lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista kootaan ja arvioidaan kriittisesti käyttäen terveydenhuollon menetelmien arvioinnin lähestymistapoja (HTA, Health Technology Assessment). Näitä ovat muun muassa järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset, meta-analyysit, kustannusvaikutusanalyysit ja päätösanalyttinen mallintaminen. Arvioinnit noudattavat Fimean suositusta lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnista.

Tämä arviointi *Dabigatranin hoidollinen ja taloudellinen arvo eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoitona aivohalvauksen ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä varfariiniin verrattuna* on toiminut yllämainitun Fimean suosituksen pilottiarviona, jonka avulla on samalla testattu kehittyneillä olleen suosituksen toimivuutta ja tarkoituksenmukaisuutta. Pilottiarvioinnin hyväksi kohteeksi nähtiin sairaus, jolla on kansanterveydellistä merkitystä, sekä lääke, jonka käyttöönottoon liittyy selkeitä muutoksia nykyhoitoon verrattuna. Pilottiarviolla ei testattu valmista suositusta, vaan sitä tehtiin yhtä aikaa suosituksen kanssa. Tämän johdosta pilottiarvio ei kaikilta arviointiprosessiin liittyviltä yksityiskohdiltaan noudata valmistuneen suosituksen mukaista arviota. Sen sijaan arviointimenetelmien ja osataan raportoinnin suhteen käsillä oleva pilottiarvio noudattaa suositusta sen lopullisessa muodossa.

Pilottiarvio poikkeaa suosituksesta myös siten, että sille ei suoriteta Fimean nimeämän neuvottelukunnan kannanot-

toa lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta. Tässä yhteydessä lääkkeen hoidollisella arvolla tarkoitetaan arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksille ja erityisesti hyöty-haittataseelle annettua merkitystä vaihtoehtoiseen hoitoon verrattuna. Taloudellisella arvolla tarkoitetaan sitä, voidaanko arvioitavan lääkehoidon avulla saavutettuja hyötyjä pitää riittävinä suhteessa lääkehoidosta aiheutuviin kustannuksiin vertailuhoitoon verrattuna.

Arviointiraportin luonnos on ollut julkisessa kommentoinnissa joulukuussa 2011 (ensimmäiset osa-alueet) ja touko-kesäkuussa 2012 (koko raportin luonnos). Fimea kiittää saamistaan kommentteista, jotka on huomioitu lopullisessa raportissa arviointiryhmän harkinnan mukaan. Kooste saaduista kommentteista julkaistaan myös Fimean verkkosivuilla.

Arviointiraporttiin liittyvät potilastiivistelmät suomen, ruotsin ja englannin kielellä julkaistaan Fimean verkkosivuilla.

Tämä arviointiraportti ei ole luonteeltaan hoito-ohje tai -suositus eikä siinä paneuduta arvioinnin kohteena olevan sairauden – eteisvärinän – diagnosointiin, taudinkulkuun, ennusteeseen tai muuhun hoitoon.

Arviointiraportin päivitystarve riippuu tutkimusnäytön kertymisestä. Päivitys voi tulla kyseeseen siinä vaiheessa, kun dabigatranin käyttö eteisvärinän antikoagulaatiohoitona on yleistynyt ja käytettävissä on myös näyttöä lääkkeen pitkäaikaisesta käytöstä.

## 2. ARVIOINTIKYSYMYS

Tässä arvioinnissa selvitetään dabigatraanihoidon hoidollista ja taloudellista arvoa varfariinihoitoon verrattuna eteisvärinäan liittyvien aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä. Arviointikysymys on määritetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Arvioinnin kohteena oleva potilasryhmä määryty dabigatraanin eteisvärinäan liittyvien hoitoaiheiden mukaisesti (**taulukko 1 / väestön kuvaus**). Mikäli tutkimusnäyttö sen mahdollistaa, arvioidaan lääkehoitojen vaikutusta myös alaryhmissä, jotka määritellään varfariinihoidon toteutumisen onnistumisen mukaan (hoitotasolla olevien mittaustulosten osuus, Time in Therapeutic Range, TTR) sekä munuaisten toimintatason mukaan. Sekä varfariinihoidon onnistuminen että munuaisten toiminnan taso ovat dabigatraanihoidon suhteellista vaikutusta muovaavia tekijöitä. Vaikutusta muovaavien tekijöiden avulla voidaan määritellä potilasryhmiä, jotka hyötyvät hoidosta eri tavalla. Munuaisten toiminnan taso vaikuttaa dabigatraanin vaikutuksen voimakkuuteen ja lääkkeen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jo lievemmässä munuaisten vajaatoiminnassa lääkkeen eliminaatio on hidastunutta ja lääkkeen pitoisuus kasvaa. Lieväasteisen munuaisten toimintahäiriön esiintyvyys kasvaa iän sekä liitännäissairauksien myötä; jälkimmäisistä tavanomaisimpia ovat sydän- ja verisuonisairaudet sekä sokeritauti. Käytännössä nämä ovat niitä riskitekijöitä, jotka lisäävät eteisvärinäpotilaan veritulppariskiä.

Vertailuhoito on varfariini, joka on tällä hetkellä tavanomaisin ja kansallisen eteisvärinäan Käypä hoito -suosituksen (2012) mukainen hoitovaihtoehto (**liitetaulukko 1**). Eteisvärinäan liittyvään aivohalvauksen ja systeemisen veritulpan riskiin liittyä mahdollisuus elinajanodotteen lyhenemiseen, joten tarkasteltava ajanjakso on loppuelämä.

**Taulukko 1.** Arvioinnin kohteena olevan väestön (P), arvioidavan lääkehoidon (I) ja sen vertailuhoidon (C), keskeisten lopputulostapahtumien (O) sekä tarkasteltavan ajan (T) määrittely PICOT-periaatteen mukaisesti.

	Kuvaus/määritelmä	Lähde
<b>Väestö</b>	Aikuiset (yli 18-vuotiaat) henkilöt, joilla on läppävikaan liittymätön eteisvärinä ja siihen liittyen kohdallinen tai suuri aivoinfarktin tai systeemisen veritulpan riski eli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aiempi aivoinfarkti, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus) tai systeeminen veritulppa</li> <li>• sydämen vasemman kammion ejektiofraktio alle 40 %</li> <li>• oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka* 2 tai enemmän)</li> <li>• ikä ≥ 75 vuotta</li> <li>• ikä ≥ 65 vuotta ja lisäksi yksi seuraavista: diabetes, sepelvaltimotauti tai verenpainetauti</li> </ul> Lisäksi seuraavat alaryhmätarkastelut: <ul style="list-style-type: none"> <li>• varfariinihoidon toteutumisen onnistumisen mukainen ryhmittely</li> <li>• munuaisten toimintatason mukainen ryhmittely (lievä, keskivaikkea ja vaikea munuaisten vajaatoiminta)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012</li> <li>• Pradaxa®-valmisteyhteenveto</li> <li>• Connolly ym. 2009</li> <li>• Rosendaal ym. 1993</li> </ul>
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Dabigatraanieteksilatimesilaatti (Pradaxa®) 110 tai 150 mg kahdesti päivässä suun kautta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valmisteyhteenveto</li> <li>• Connolly ym. 2009</li> </ul>
<b>Vertailuhoito</b>	Varfariini suun kautta INR**-tavoitteella 2–3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012</li> <li>• Marevan®-valmisteyhteenveto</li> </ul>
<b>Lopputulokset</b>	Terveysvaikutukset <ul style="list-style-type: none"> <li>• kokonaiskuolleisuus</li> <li>• kaikki aivohalvaukset</li> <li>• verenvuotoon liittyvät aivohalvaukset</li> <li>• verenvuotoon liittymättömät aivohalvaukset</li> <li>• systeemiset veritulpat</li> <li>• terveyteen liittyvä elämänlaatu</li> </ul> Turvallisuus <ul style="list-style-type: none"> <li>• hoidon haittavaikutukset (esim. verenvuodot)</li> </ul> Taloudellisuus <ul style="list-style-type: none"> <li>• inkrementaalinen kustannusvaikeuttavuusuhde (ICER) (€/laatu-painotettu elinvuosi, QALY)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012</li> <li>• valmisteyhteenvetot</li> <li>• Connolly ym. 2009</li> </ul>
<b>Aikahorisointi</b>	Loppuelämä	

\* NYHA: New York Heart Associationin toiminnallinen luokitus

\*\* INR: International Normalized Ratio

# 3. ETEISVÄRINÄÄN LIITTYVÄN AIVOHALVAUKSEN JA SYSTEEMISEN VERITULPAN RISKI: TERVEYSONGELMA JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE

## 3.1 Tavoite

Osa-alueen tavoitteena on koota taustatietoa eteisvärinästä ja siihen liittyvästä aivohalvauksen ja systeemisen veritulpan riskistä sekä eteisvärinän antikoagulaatiohoidon kohdeväestöstä Suomessa. Lisäksi kuvataan dabigatraanin ja varfariinin käyttöä Suomessa. **Liitetaulukossa 2** on lueteltu ne arviointielementit eli geneeriset arviointikysymykset, joiden avulla osa-alueen tulokset raportoidaan.

## 3.2 Menetelmät

Tähän osa-alueeseen koottu näyttö on peräisin lukuisista eri lähteistä. Näytön keräämisessä on hyödynnetty suomalaisia ja kansainvälisiä hoitosuosituksia, alkupe-  
räistutkimuksia sekä katsausartikkeleita ja arvioitavien lääkkeiden valmisteyhteenvetoja. Lisäksi olemme tehneet rekisteritutkimuksen.

### 3.2.1. Eteisvärinän esiintyvyyksilukujen arvioinnin menetelmät

Eteisvärinäpotilaiden lukumäärän arvioinnissa hyödynnettiin kirjallisuutta, Kelan resepti- ja erityiskorvausoikeuksien rekistereitä sekä Terveiden ja hyvinvoinnin laitokselta (THL) pyydettyjä Terveys 2000 -tutkimuksen tietoja.

Omassa rekisteritutkimuksessa (jatkossa Fimean rekisteritutkimus) käytetyt tiedot poimittiin Kelan resepti- ja erityiskorvausoikeuksien rekistereistä. Tiedot poimittiin varfariinia (ATC-koodi B01AA03) ostaneista henkilöistä ajanjaksolta 1.1.2006–31.12.2010, dabigatrania ostaneista henkilöistä ajanjaksolta 1.3.2008–31.12.2010 sekä niistä henkilöistä, joilla on ollut voimassa oleva erityiskorvausoikeus 207 (krooniset sydämen rytmihäiriöt) aikavälillä 1.1.2006–31.12.2010. Näistä henkilöistä pyy-

dettiin seuraavat tiedot: kaikki lääkeostot ajalta 1.1.2006–31.12.2010, mahdollinen kuolinpäivämäärä, pitkäaikais-  
ten ja lyhytaikaisten hoitopäätösten tiedot sekä kaikki erityiskorvausoikeustiedot ja erityiskorvausoikeudelle 207 diagnosoitiedot (diagnosotiedot on kirjattu systemaattisesti rekisteriin 2000-luvulta lähtien).

Eteisvärinän vallitsevuutta Suomessa arvioitiin kolmessa potilasryhmässä:

- henkilöt, joilla oli voimassa oleva erityiskorvausoikeus 207 diagnosoilla 148 (eteisvärinä tai eteislepatus) vuonna 2009,
- henkilöt, joilla oli voimassa oleva erityiskorvausoikeus 207 diagnosoilla 148 ja varfariiniostoja vuonna 2009 ja
- henkilöt, joilla oli voimassa oleva erityiskorvausoikeus 207 diagnosoilla 148 mutta ei varfariiniostoja vuonna 2009.

Terveiden ja hyvinvoinnin laitokselta (THL) pyydettiin Terveys 2000 -tutkimukseen liittyen tietoa siitä, kuinka monella tutkimushenkilöllä oli tutkimushetkellä eteisvärinä sydänfilmierekisteröinnin perusteella.

### 3.2.2. Eteisvärinäpotilaiden ominaispiirteiden arvioinnin menetelmät

Eteisvärinäpotilaiden ominaispiirteiden arvioinnissa hyödynnettiin kirjallisuutta sekä Fimean rekisteritutkimusta, jonka avulla pyrittiin tunnistamaan lisäksi suomalaisten eteisvärinäpotilaiden lääkkeiden käyttöä sekä muita sairauksia ja demografisia piirteitä yllä kuvattujen tietojen perusteella. Eteisvärinäpotilaiden ominaispiirteitä tarkasteltiin samoissa potilasryhmissä kuin eteisvärinän vallitsevuutta.

### 3.3 Tulokset

#### Mikä on dabigatraanin ja varfariinin käyttöaihe? (A0001)

Tässä arvioinnissa käsiteltävä dabigatraanin ja varfariinin käyttöaihe on aivohalvauksen ja systeemisten veritulppien kehittymisen esto aikuisilla, joilla on läppävikaan liittymätön eteisvärinä ja joilla katsotaan olevan kohonnut aivohalvausriski. Kummallakin lääkkeellä on myös muita käyttöaiheita.

Tässä arvioinnissa ei käsitellä tilannetta, jossa potilaalla on eteisvärinän lisäksi sydämen läppävika.

#### Mikä on eteisvärinä?

Eteisvärinä (fibrillatio atriorum, atrial fibrillation, ICD-koodi I48) on sydämen kammioiden yläpuolelta lähtevä rytmihäiriö, jolle on tyypillistä koordinoimaton eteisten sähköinen aktivaatio, jonka seurauksena eteisten mekaaninen toiminta huononee (eteisten supistuminen puuttuu). Eteisvärinän diagnoosi voidaan asettaa sydänfilmilöydöksen (joko 12-kytkentäinen sydänfilmi tai pitkäaikaisrekisteröinti) perusteella. (Fuster ym. 2011, Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012)

Eteisvärinä luokitellaan kliinisesti seuraavasti (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012):

- kohtauksittaiseen (kesto alle 7 vuorokautta, rytmi palautuu itsestään)
- jatkuvaan (kesto yli 7 vuorokautta, rytmi voidaan palauttaa toimenpiteellä)
- pitkään jatkuneeseen (kesto yli 1 vuosi, mutta rytmia palauttavaa hoitoa vielä harkitaan)
- pysyvään (rytmihäiriö hyväksytään, koska rytminsiirto ei onnistu tai sitä ei pidetä aiheellisenä).

Näyttöä eri eteisvärinätyyppien esiintyvyydestä Suomessa ei ole. Kansainvälisissä tutkimuksissa tuloksissa eri eteisvärinäluokkien osuuksista on eroja, mikä selittyy todennäköisesti tutkimusten erilaisilla potilasryhmillä, asetelmilla ja seuranta-ajan pituuksilla (**liitetaulukko 3**). Kansainvälisten tutkimusten tuloksia ei suoraan voida soveltaa Suomeen.

Rytminsiirtoa suunniteltaessa eteisvärinä voidaan jakaa vielä akuuttiin (alle 48 tuntia kestäneeseen) tai pitkittyneeseen (yli 48 tuntia kestäneeseen). Niin sanottu itsenäinen eteisvärinä (lone atrial fibrillation) tarkoittaa alle 60-vuotiailla muuten terveillä potilailla esiintyvää eteisvärinää. (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012, Fuster ym. 2011)

#### Miten aivohalvaus tai systeeminen veritulppa kehittyy eteisvärinäpotilaalle? (A0004)

Eteisvärinään liittyy sydämensisäisen verihyytymän syntymisen riski. Verihyytymä tai sen osa voi lähteä verenkierron mukana sydäimestä valtimoverenkiertoon ja aiheuttaa verisuonen tukkeutumisen ja tämän seurauksena hapenpuutteesta johtuvan kudosvaurion.

Eteisvärinään liittyy sydämensisäisen verihyytymän syntymisen riski. Verihyytymä syntyy yleensä sydämen vasempaan eteiseen ja patofysiologisten mekanismien on katsottu liittyvän verisuonten sisäpintojen toimintahäiriöön, veren hyytymismekanismien häiriöön sekä vasemman eteisen organisoidun supistumisen puuttumisesta johtuvaan veren virtauksen hidastumiseen (Fuster ym. 2011). Syntynyt verihyytymä tai sen osa voi lähteä verenkierron mukana sydäimestä valtimoverenkiertoon, jossa se kiilautuu kokonsa mukaiseen verisuonen kohtaan aiheuttaen hapenpuutteesta johtuvan (iskeemisen) kudosvaurion tukoskohdan jälkeiselle alueelle.

Kaikki hapenpuutteen seurauksena syntyneet aivoinfarktit eteisvärinäpotilailla eivät liity sydänperäisiin veritulppiin. Espanjalaisessa potilassarjassa joka kuudennen eteisvärinäpotilaan aivoinfarkti liittyi suonen sisällä syntyneen verihyytymän aiheuttamaan suonen tukkeutumiseen tai valtimoahtautumaan (Arboix ja Alió 2010).

#### Miten dabigatraani ja varfariini vaikuttavat eteisvärinään liittyvään aivohalvaus- tai systeemisen veritulpan riskiin? (A0009)

Dabigatraani ja varfariini vaikuttavat eteisvärinään liittyvään aivohalvaus- tai systeemisen veritulpan riskiin estämällä veren hyytymistä.

Sydänperäisten veritulppien esiintymisen estäminen on eteisvärinäpotilaan ennusteen kannalta tärkein hoito (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012). Mikäli sinusrytmia ei voida palauttaa sähköisellä tai lääkkeellisellä rytminsiirrolla ja säilyttää lääke- tai muulla hoidolla, tarvitaan antikoagulaatiohoitoa. Hoitoa voidaan tarvita onnistuneenkin rytminsiirron jälkeen potilaalla, jonka aivohalvausriski on suurentunut. Antikoagulaatiohoidolla pyritään estämään sydämensisäisten verihyytymien syntymistä sekä näiden verihyytymien aiheuttamia yhden tai useamman verisuonen tulppautumisia (eli hapenpuutteesta johtuvaa aivohalvausta ja systeemistä veritulppaa). Sekä dabigatraani että varfariini estävät veren hyytymistä (valmisteyhteenvetot).

## Mitkä ovat aivohalvauksen riskitekijöitä eteisvärinäpotilaalla? (A0003)

Tärkeimmät aivohalvauksen riskitekijät eteisvärinäpotilaalla ovat aiempi aivohalvaus tai TIA-kohtaus, ikä, hiippaläpän ahtauma, tekoläppä, kohonnut verenpaine, sydämen systolinen vajaatoiminta ja diabetes. Aivohalvausriskiä voidaan arvioida hyödyntäen riskipisteytyskaavoja.

Eteisvärinäpotilaan aivohalvausriski on suurentunut verrattuna normaalissa sinusrytmissä olevaan henkilöön. Äkillisessä, lyhytkestoisessa, eteisvärinässä veritulppakomplikaatioiden vaara on pieni, mutta rytmihäiriön kestäessä yli 48 tuntia riski kasvaa nopeasti. Merkittävimpiä aivohalvauksen riskitekijöitä eteisvärinäpotilaalla ovat aiempi TIA-kohtaus tai aivohalvaus, yli 75 vuoden ikä, hiippaläpän ahtauma, tekoläppä, kohonnut verenpaine, sydämen systolinen vajaatoiminta ja diabetes (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012, Fuster ym. 2011, Lévy ym. 1998, Reinecke ym. 2009, Wolf ym. 1991). Aivohalvausriskin arvioimiseksi voidaan käyttää riskipisteytyskaavoja. Tunnettuja ovat muun muassa CHADS2- ja CHA2DS2-VASc -riskipistelaskurit (**taulukko 2**).

**Taulukko 2.** Eteisvärinäpotilaan aivohalvausriskin arvioimisessa käytetyt riskipistekaavat CHADS2 ja CHA2DS2-VASc (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012, Hart ja Pearce 2009).

CHADS2		CHA2DS2-VASc	
riskitekijä	pistemäärä	riskitekijä	pistemäärä
sydämen vajaatoiminta (C, congestive heart failure)	1	sydämen vajaatoiminta (C)	1
kohonnut verenpaine (H, hypertension)	1	kohonnut verenpaine (H)	1
ikä yli 75 vuotta (A, age)	1	ikä yli 75 vuotta (A2)	2
diabetes (D)	1	diabetes (D)	1
aiempi aivohalvaus/TIA (S2, stroke)	2	aiempi aivohalvaus/TIA (S2)	2
		valtimosairaus (V*)	1
		ikä 65–74 vuotta (A)	1
		naissukupuoli (Sc, sex category)	1
<b>yhteensä enintään</b>	<b>6</b>	<b>yhteensä enintään</b>	<b>9</b>

\* V: aiempi sydäninfarkti, aortankaaren plakki tai vaikea perifeerinen valtimosairaus

Jos eteisvärinäpotilas saa CHADS2-kaavan mukaan 0 pistettä, katsotaan aivohalvausriski pieneksi. Yksi piste nostaa riskin kohtalaiseksi, ja 2 pistettä tai enem-

män tarkoittaa suurta riskiä. Riskipistemäärään liittyvä vuosittainen aivohalvausriski on kuvattu **taulukossa 3**. CHA2DS2-VASc-kaavaa käytettäessä pistemäärä 0 tarkoittaa pientä riskiä, pistemäärä 1 kohtalaista (intermediate) riskiä ja pistemäärä 2 tai enemmän suurta riskiä. Nykyisten riskilaskureiden erottelukykä on arvosteltu ja esimerkiksi CHA2DS2-VASc-pisteytyksen on arvioitu tunnistavan todennäköisimmin pienen riskin potilaat (Keogh ym. 2011, Lip ym. 2010, van Staa ym. 2011, Olesen ym. 2012).

**Taulukko 3.** Aivohalvausriski CHADS2-riskipisteiden mukaan läppävikaan liittymätöntä eteisvärinää sairastavalla potilaalla, jolla ei ole käytössä antikoagulaatiohoitoa (Fuster ym. 2011).

CHADS2-riskipistemäärä	aivohalvausriski, %/vuosi (95 % luottamusväli)
0	1,9 (1,2–3,0)
1	2,8 (2,0–3,8)
2	4,0 (3,1–5,1)
3	5,9 (4,6–7,3)
4	8,5 (6,3–11,1)
5	12,5 (8,2–17,5)
6	18,2 (10,5–27,4)

## Mitkä ovat eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen tai systeemisen veritulpan oireita ja seurauksia potilaalle ja yhteiskunnalle? (A0022, A0008)

Eteisvärinäpotilaan aivohalvausriski on 3–5-kertainen verrattuna normaalissa sinusrytmissä olevaan henkilöön. Aivohalvauksen tavallisia oireita ovat toispuoleinen raajahalvaus, puhe- tai näköhäiriö, huimaus ja pahoinvointi. Sydänperäiseen aivohalvaukseen liittyy enemmän toiminnallisia rajoitteita kuin muihin aivohalvauksiin. Noin puolelle potilaista jää vähintään kohtuullisen vaikea toiminnanalenema. Noin 15–20 % kaikista aivohalvauksista liittyy eteisvärinäpotilaan yleisin kuolinsyy on aivohalvaus.

Systeemisen veritulppauman oirekuva riippuu tukkeutuneen suonon kohdasta. Oireita voivat olla esimerkiksi raajan kipu ja kylmyys.

## Eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen ja systeemisen veritulpan riski

Eteisvärinäpotilaan aivohalvausriski on 3–5-kertainen normaalissa sinusrytmissä olevaan henkilöön verrattuna (Kannel ym. 1998). Noin 15–20 % kaikista aivohalvauksista liittyy eteisvärinäpotilaan (Eteisvärinä: Käypä hoito -suo-

situs 2012). Osa aivoveritulpista voi ilmetä pelkästään dementiana ja kognitiivisten toimintojen heikkenemisenä (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012). Kohtauksittaiseen eteisvärinään liittyy yhtä suuri veritulppariski kuin jatkuvaan tai pysyvään eteisvärinään (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012, Fuster ym. 2011).

Hapenpuutteesta (iskemiasta) johtuvan aivohalvauksen esiintyvyys läppävikaan liittymättömän eteisvärinän yhteydessä on noin 5 %/vuosi, eli 2–7-kertainen verrattuna niihin, joilla ei ole eteisvärinää (Fuster ym. 2011). Euro Heart Surveyn mukaan 1,6 % eteisvärinäpotilaista sai hapenpuutteesta johtuvan (iskeemisen) aivohalvauksen ja 4,3 % jonkin veritulpan yhden vuoden seurannassa (Nieuwlaat ym. 2008). Meta-analyysin mukaan 2,5–4,7 %:lla eteisvärinäpotilaista esiintyi veritulppia 1,4–4,8 vuoden seurannassa (Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group 2007). Näistä 90 % oli aivohalvauksia. Suomalaisessa aineistossa iäkkäillä yli 85-vuotiailla eteisvärinäpotilailla oli ollut aivohalvaus 32 %:lla, kun taas niistä, joilla ei ollut eteisvärinää, aivohalvauksen oli sairastanut 17 % (Rastas ym. 2007).

Aivohalvauksen varhaisen (1 viikon sisällä) uusiutumisen riski on 1–10 %. Sydänperäiseen veritulppautumaan liittyvät aivoinfarktit (hapenpuutteesta johtuva aivokudosaivohalvaus) uusiutuvat useammin ensimmäisen 3 kuukauden aikana kuin valtimonkovettumaan liittyvän suonensisäisen verihyytymän aiheuttamat aivoinfarktit (Arboix ja Alió 2010). Yhdysvaltalaisen väestötutkimuksen (Petty ym. 2000) mukaan sydänperäiseen veritulppautumaan liittyvän aivohalvauksen uusiutumisen riski on:

- 1 kk:n kuluessa 5 %
- 3 kk:n kuluessa 9 %
- 6 kk:n kuluessa 10 %
- 1 vuoden kuluessa 14 %
- 3 vuoden kuluessa 17 %
- 5 vuoden kuluessa 32 %.

Systeemisen veritulppautuman (veritulppa kulkeutuu verenkierron mukana muualle kuin aivoverenkiertoon) suhteen tietoa on käytettävissä vähän. Erään tutkimuksen mukaan ylä- tai alaraajan valtimoveritulpan takia hoidetuista potilaista 73 %:lla veritulppautuman taustalla oli eteisvärinä (Ueberrueck ym. 2007). Yhdysvaltalaisen kohorttitutkimuksen mukaan systeemisen veritulpan tapausmäärä oli 0,05/100 potilasvuotta varfariinia saavilla ja 0,15/100 potilasvuotta varfariinia käyttämättömillä eteisvärinäpotilailla (Go ym. 2003). Suomesta tällaista tietoa ei ole käytettävissä.

## Aivohalvauksen tai systeemisen veritulpan oireet ja seuraukset potilaalle

Aivohalvauksen yleisimmät oireet ovat toispuoleinen raajahalvaus tai tunnottomuus, puhehäiriö, näköhäiriö, huimaus, pahoinvointi ja oksentelu. Sydänperäiseen veritulppautumaan liittyvälle aivohalvaukselle on tyypillistä oireiden äkillinen alkua ja nopeasti maksiminsa saavuttava oireisto (alle viidessä minuutissa 47–74 %:lla potilaista), tajunnantason alentuminen sekä tajunnantason vaihtelu. Oireiden nopea korjaantuminen nähdään 5–12 %:ssa tapauksista. (Arboix ja Alió 2010).

Sydänperäiselle veritulppautumalle on tyypillistä eri verisuonitusalueiden samanaikainen tai peräkkäinen aivohalvaus (kuvantamistutkimuksissa nähdään hapenpuutevaurioita useamman kuin yhden suuren suonen suonitusalueella) ja iskeemisen eli hapenpuutteesta johtuvan aivoinfarktin muuttuminen hemorragiseksi, jolloin siihen liittyy verenvuotoa (Ferro 2003). Espanjalaisessa tutkimuksessa useimmissa tapauksista (yli 70 %) nähtiin hapenpuutteesta johtuvan (iskeemisen) aivoinfarktin muuttuminen hemorragiseksi, mikä voi pahentaa kudosaivohalvausta (Arboix ja Alió 2010).

Sydänperäiseen veritulppaan liittyvään aivoinfarktiin liittyy enemmän toiminnallisia rajoitteita sairaalasta kotiuduttaessa kuin muihin hapenpuutteesta johtuviin (iskeemisiin) aivohalvauksiin, mikä selittyy veritulppien aiheuttamien aivohalvausten suuremmalla koolla (Arboix ja Alió 2010). Sydänperäiseen veritulppaan liittyvän aivohalvauksen sairastaneista kotiutusvaiheessa 37 %:lla potilaista oli korkeintaan lievä toiminnan alenema, kun taas vaikeampi toiminnan alenema oli 53 %:lla potilaista (Suto ym. 2011). Vastaavasti 3 kuukauden kuluttua aivohalvauksesta yli puolella potilaista oli vähintään kohtuullisen vaikeaa toiminnan alenema, kun taas vähäinen toiminnan alenema tai ei lainkaan toiminnan alenemaa oli 30 %:lla. Luvut pysyivät karkeasti ottaen samanlaisina yhden vuoden seurannassa (Petty ym. 2000).

Fimean rekisteritutkimuksen mukaan tunnistettujen eteisvärinäpotilaiden yhden vuoden kuolleisuus oli 5,8 %, ja antikoagulanttia käyttävien tunnistettujen eteisvärinäpotilaiden vastaava luku oli 5,5 %. Euro Heart Surveyn mukaan eteisvärinäpotilaiden yhden vuoden kuolleisuus oli 5,3 % ja kuolema oli yleisimmin kardiovaskulaarinen (67 %) (Nieuwlaat ym. 2008). Kuolleisuus oli suurin potilailla, joilla oli pysyvä eteisvärinä ja toiseksi suurin eteisvärinädiagnoosin ensimmäistä kertaa saaneilla potilailla. Jälkimmäisillä lisääntynyt kuolleisuus kesti noin 6 kk:n ajan. Aivohalvauksen on raportoitu olevan eteisvärinäpotilaan yleisin kuolinsyy (Fuster ym. 2011, Miyasaka ym. 2007, Vidaillet ym. 2002). Euro Heart Surveyn mukaan hapenpuutteesta johtuvan (iskeemisen) aivohalvauk-

sen saaneilla eteisvärinäpotilailla kuolleisuus oli 21 %, aivoverenvuodon saaneilla 67 % ja muihin vuotoihin sairastuneilla 10 % yhden vuoden seurannassa (Nieuwlaat ym. 2008). Aivohalvauksen saaneilla eteisvärinäpotilailla eteisvärinän luokka ei merkittävästi vaikuta kuolleisuuteen (Marini ym. 2005).

Systeemisen veritulppauman oirekuva riippuu tukkeutuneesta suonesta ja tukoskohdasta ja oireet liittyvät tukoksen jälkeisen verisuonitusalueen hapenpuutteen. Oireita voivat olla esimerkiksi yläraajan valtimoveritulppa sormien valkoisuus ja kylmyys sekä hapenpuutteesta johtuva kipu. Japanilaisen tutkimuksen mukaan uuden veritulpan ilmaantuminen oli tavallista (jopa puolella systeemisen veritulpan saaneista potilaista) ja suurin osa näistä oli aivohalvauksia. Uusi veritulppa ilmaantui tässä tutkimuksessa 20 %:lle yhden kuukauden aikana ja 3 vuoden kuluttua yli 70 % potilaista oli saanut uuden veritulpan. Yhden vuoden kuolleisuus tässä pienessä tutkimuksessa (n = 21) oli 5 % (Magishi ym. 2010). Toisen tutkimuksen mukaan ylä- tai alaraajan valtimoveritulpan takia hoidettujen potilaiden kuolleisuus oli 13 % (Ueberueck ym. 2007).

#### **Aivohalvauksen tai systeemisen veritulpan seuraukset yhteiskunnalle**

Suomessa aivoverenkiertohäiriö on yleinen kuolinsyy ja aiheuttaa kaikista kuolemista 8–12 % (Aivoinfarkti: Käypä hoito -suositus 2011). Suomalaisen tutkimuksen mukaan hapenpuutteesta johtuvien aivohalvausten (aivoinfarktien) osuus kaikista aivohalvauksista on noin 80 % (Immonen-Räihä ym. 1997). Eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen esiintyvyydestä Suomessa ei ole tarkkaa tietoa. Erään tutkimuksen mukaan hapenpuutteesta johtuva (iskeeminen) aivohalvaus johtuu sydänperäisistä veritulppautumista jopa 26 %:ssa tapauksista (O'Donnell ym. 2010). Vuoden 2007 aikana 17 000 potilasta sairasti aivoinfarktin (Aivoinfarkti: Käypä hoito -suositus 2011) ja edellä mainittu prosenttiosuus huomioiden näistä yli 4 000 olisi johtunut sydänperäisestä veritulppautumasta, jossa etiologia-na voi olla eteisvärinän lisäksi muitakin sairaustiloja.

Yleisesti ottaen aivoinfarktipotilaista noin 50–70 % toipuu päivittäisissä toimissaan itsenäisiksi, 15–30 % jää pysyvästi vammautuneiksi ja noin viidesosa tarvitsee laitoshoidon (Aivoinfarkti: Käypä hoito -suositus 2011). Vuoden 2003 tietojen mukaan 1 kuukauden kuolleisuus suomalaisilla aivoinfarktipotilailla oli 11 % (Meretoja ym. 2007). Suomalaisen selvityksen mukaan eteisvärinäpotilaan aivohalvaukseen liittyy suurempi kuolleisuus kuin normaalissa sinusrytmissä olevien potilaiden aivohalvaukseen (Kaarisalonen ym. 1997). Aivoverenkiertohäiriöpotilaista noin neljäsosa on työikäisiä (alle 65-vuotiaita) (Meretoja ym. 2007). Vuoden 1996 tietojen mukaan työkyvyttömyyseläk-

keelle jää vuosittain noin 850 aivoverenkiertohäiriöpotilasta (Fogelholm ym. 2001). Ensimmäisen aivoinfarktinsa sairastaneen eteisvärinäpotilaan ensimmäisen vuoden hoitokustannuksiksi on arvioitu 22 000 euroa ja aivohalvauksen elinikäisiksi terveydenhuollon kustannuksiksi on arvioitu 80 000 euroa (Meretoja ym. 2010). Aivoverenkiertohäiriöt ovat kolmanneksi kallein tautiryhmä pitkien sairaalajaksojen ja työkyvyttömyyden vuoksi (Aivoinfarkti: Käypä hoito -suositus 2011). On arvioitu, että aivohalvauspotilaiden vuosittaiset akuutti- ja pitkäaikaishoidon kokonaiskustannukset ovat Suomessa 1 100 miljoonaa euroa (Meretoja ym. 2010).

Tanskalaisen selvityksen mukaan valtimoverenkierron veritulpan vuoksi tehdyn toimenpiteen (veritulpan poisto) ilmaantuvuus eteisvärinäpotilailla oli miehillä 59/100 000 potilasvuotta ja naisilla 139/100 000 potilasvuotta ja suhteellinen riski taustaväestöön verrattuna oli miehillä 7,5-kertainen ja naisilla 9,3-kertainen (Andersen ym. 2011). Suomesta vastaavaa tietoa eteisvärinään liittyvän systeemisen veritulppauman suhteen ei ole käytettävissä.

#### **Kuinka eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen tai systeemisen veritulpan ehkäisemiseen tähtäävä anti-koagulaatiohoito toteutetaan tällä hetkellä sairauden eri vaiheissa? (A0024, A0017)**

Antikoagulaatiohoitoa suositellaan yli 48 tuntia kestäneessä eteisvärinässä ennen suunniteltua rytminsiirtoa. Rytminsiirron jälkeen antikoagulaatiohoitoa jatketaan vielä muutamia viikkoja. Pysyvää antikoagulaatiohoitoa suositellaan niille potilaille, joilla on kohonnut veritulppariski. Varfariinihoito on tällä hetkellä yleisin antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilailla.

Akuteissa, alle 48 tuntia kestäneessä eteisvärinässä veritulppavaara katsotaan vähäiseksi, jolloin antikoagulaatiohoitoa ei tarvita ennen rytminsiirtoa. Pitempään jatkuneessa tai tuntemattoman ajan kestäneessä eteisvärinässä suositellaan rytminsiirtoa edeltävää vähintään kolmen viikon ajan hoitotasolla (International Normalized Ratio, INR, yleinen tavoitetaso 2,0–3,0, mutta ennen rytminsiirtoa vähintään 2,0) ollutta varfariinihoitoa, vähintään 4 viikon ajan suositetulla annoksella käytettyä dabigatranahoitoa tai vaihtoehtoisesti sydämen kaikututkimusta ruokatorven kautta sydämensisäisten verihyytymien poissulkemiseksi. Rytminsiirron jälkeen antikoagulaatiohoitoa jatketaan vähintään neljä viikkoa, jos veritulppavaara on pieni, mutta pysyvästi sydämen rytmistä riippumatta, mikäli potilaalla on riskitekijöitä (arviointielementti A0003). Itsenäistä eteisvärinää sairastavilla aivohalvauksen vaara arvioidaan pieneksi, ja heillä antikoagulaatiohoitoa ei pidetä välttämättömänä. Antikoagulaatiohoidon tarve ei riipu siitä, aistiiko potilas rytmihäiriön. Varfariinihoito on



tällä hetkellä yleisin ja hoitosuosituksen mukainen antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilailla. (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012)

Kaikille TIA:n tai aivoinfarktin sairastaneille eteisvärinäpotilaille tulee aloittaa antikoagulaatiohoito. Mikäli se on vasta-aiheinen, suositellaan antitromboottista eli verihuu-  
taleiden toimintaan kohdistuvaa veritulppia ehkäisevää lääkettä. (Aivoinfarkti: Käypä hoito -suositus 2011)

### Kuinka moni eteisvärinäpotilas kuuluu dabigatranin kohderyhmään Suomessa? (A0007)

Eteisvärinän esiintyvyyden on arvioitu olevan yleisväestössä noin 1 % ja se kasvaa iän myötä. Eteisvärinäpotilaiden määrää Suomessa ei tiedetä tarkkaan, mutta eri lähteiden perusteella potilaita voidaan arvioida olevan 50 000–100 000. Korkeampiakin arvioita voidaan esittää. Kaikki eteisvärinäpotilaat eivät käytä antikoagulaatiohoitoa. Kelan rekisteriaineistosta tunnistetuista eteisvärinäpotilaista noin 70 % käytti varfariinia, mutta täsmällistä syytä varfariinihoidolle ei voitu määrittää. Tietoa siitä, kuinka moni suomalainen eteisvärinäpotilas kuuluu dabigatranin kohderyhmään, ei ole. Erityiskorvaukseen oikeutetuista eteisvärinäpotilaista (n ~ 29 000) todennäköisesti suurin osa soveltui si dabigatranihoitoon.

### Kuinka paljon Suomessa on eteisvärinäpotilaita?

Eteisvärinän esiintyvyyden on kansainvälisissä tutkimuksissa arvioitu olevan yleisväestössä noin 0,4–1 % (liitetaulukot 4 ja 5). Eteisvärinän esiintyvyys kasvaa iän myötä (Fuster ym. 2011). **Taulukossa 4** on eri lähteissä esitettyihin esiintyvyydelukuihin ja Suomen väkilukuun perustuvia arvioita suomalaisten eteisvärinäpotilaiden määrästä.

Suomalaisen tutkimuksen (Virjo ym. 2010) mukaan 60–67 % varfariinia käyttävistä potilaista käyttää sitä eteisvärinän takia. Varfariinista sai korvausta 141 000 henkilöä vuonna 2009 (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos 2010). Näiden lukujen mukaan eteisvärinäpotilaiden yhteismäärän (antikoagulaatiota käyttävät ja käyttämättömät) voidaan arvioida olevan **taulukossa 4** mainittuja lukuja suurempi. Toisaalta ruotsalaisessa tutkimuksessa antikoagulaatiohoitoa käyttävistä potilaista eteisvärinäpotilaiden osuus (42 %) oli huomattavasti pienempi kuin suomalaisessa selvityksessä (Nilsson ym. 2003).

### Millaisia ovat suomalaiset eteisvärinäpotilaat? Kuinka monelle dabigatranihoitoa suositellaan?

Suomalaisten eteisvärinäpotilaiden ominaispiirteitä on kuvattu **taulukossa 5** ja **liitetaulukoon 6** on kerätty eteisvärinäpotilaiden ominaispiirteitä myös kansainvälisistä tutkimuksista. Eteisvärinäpotilailla on tyypillisesti huomattava määrä muita sairauksia, poikkeuksena itsenäistä eteisvärinää sairastavat potilaat.

**Taulukko 4.** Arvioita eteisvärinäpotilaiden määrästä Suomessa eri lähteiden perusteella.

Lähde	Perustuu	Arvio eteisvärinäpotilaiden määrästä	Huomautuksia
<b>Terveys 2000</b> (julkaisematon tieto)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• yli 30-vuotiaiden väestöotos (n = 6 318)</li> <li>• eteisvärinän vallitsevuus 1,47 %</li> </ul>	51 000	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arvio koskee yli 30-vuotiaita.</li> <li>• Todennäköinen aliarvio, koska tutkimuksessa on tunnistettu pääosin vain jatkuvaa tai pysyvää eteisvärinää sairastavat, sillä diagnoosi perustuu tutkimushetken EKG-löydöksiin.</li> </ul>
<b>Tilastokeskus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• yli 30-vuotiaita suomalaisia oli vuoden 2009 lopussa 3 459 362</li> </ul>	( ~ 3 459 362 x 0,0147)	
<b>Kela</b>	erityiskorvausoikeus 207 diagnoosilla 148 vuonna 2009	29 000	Todennäköinen aliarvio, koska kaikilla eteisvärinäpotilailla ei ole erityiskorvausoikeutta 207.
<b>Kansainväliset vallitsevuusluvut (liitetaulukot 4 ja 5)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• yleisväestössä vallitsevuus keskimäärin 1 % (Fuster ym. 2011)</li> <li>• Suomen väkiluku vuoden 2009 lopussa 5 351 427</li> </ul>	54 000 ( ~ 5 351 427 x 0,01)	Mahdollinen aliarvio, koska väestön ikääntyessä eteisvärinän vallitsevuus yleistyy nopeasti.
<b>Tilastokeskus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• yli 55–65-vuotiailla vallitsevuus keskimäärin 5–7 % (Heeringa ym. 2006)</li> <li>• yli 60-vuotiaita oli vuoden 2009 lopussa 1 307 327</li> </ul>	65 000–92 000 ( ~ 1 307 327 x 0,05–0,07)	Arvio koskee yli 60-vuotiaita.

**Taulukko 5. Suomalaisen eteisvärinäpotilaiden ominaisuuksia Fimean rekisteritutkimuksen mukaan.**

	eteisvärinä* ja varfariini- niostoja n = 20 109	eteisvärinä, ei varfariiniostoja n = 8 951	eteisvärinä** n = 29 060
<b>Ikä, keskiarvo (keskihajonta), vuosia</b>	74 (11)	69 (14)	72 (12)
<b>Ikäryhmät, % potilaista</b>			
alle 55 vuotiaat	4	12	7
55–64-vuotiaat	17	25	19
65–74-vuotiaat	30	27	29
yli 75-vuotiaat	49	36	45
<b>Miehiä, %</b>	55	58	56
<b>Muut sairaudet, % potilaista</b>			
- diabetes <sup>1</sup>	23	15	21
- sydämen vajaatoiminta <sup>2</sup>	29	17	25
- verenpainetauti <sup>3</sup>	38	29	35
- sepelvaltimotauti <sup>4</sup>	26	19	24
- munuaisten vajaatoiminta <sup>5</sup>	0,8	0,6	0,8
- vaikea munuaisten vajaatoiminta <sup>6</sup>	0,5	0,4	0,4
<b>Antitromboottiset lääkkeet, % potilaista</b>			
- varfariini	100	0	69
- hepariini	4	2	3
- klopidooreli	1	2	1,6
- dipyridamoli tai dipyridamoli+ASA	1	3	1,4
<b>Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet, % potilaista</b>			
- beetasalpaajat ja yhdistelmät	89	73	84
- ACE:n estäjä, angiotensiinisalpaaja tai näiden yhdistelmä	64	40	56
- amiodaroni	4	3	4
- flekainidi	11	27	16
- statiini	49	34	44
- diureetti	49	23	41
- protonipumppuinhibiittorit ja H2-salpaajat	23	23	23
<b>Sydän- ja verisuonitautilääkkeiden määrä, % potilaista</b>			
0	1	12	4
1	6	16	9
2	17	25	20
3	26	22	25
4 tai enemmän	50	25	43
<b>CHADS2-pistemäärä keskiarvo</b>	(max 4) <sup>8</sup> 1,4		(max 4) 1,3
<b>% potilaista</b>			
0	20		26
1	36		35
2	31		28
3	12		10
4	2		2
<b>CHADS2-VASc-pistemäärä<sup>9</sup> keskiarvo</b>	(max 6) 2,6	(max 6) 2,0	(max 6) 2,4
<b>% potilaista</b>			
0	7	18	10
1	15	23	18
2	24	22	23
3	27	21	25
4	20	12	17
5	7	4	6
6	1	1	1

\* Henkilöt (elossa 1.1.2010), joilla on voimassa oleva erityiskorvausoikeus 207 (krooniset sydämen rytmihäiriöt), jonka perusteena on eteisvärinä-/lepatuksen diagnoosikoodi I48 (ICD-10) tai 427.3 (ICD-9) ja jotka ovat ostaneet varfariinia vuoden 2009 aikana

\*\* Henkilöt (elossa 1.1.2010), joilla on voimassa oleva erityiskorvausoikeus 207 (krooniset sydämen rytmihäiriöt), jonka perusteena on eteisvärinä-/lepatuksen diagnoosikoodi I48 (ICD-10) tai 427.3 (ICD-9)

<sup>1</sup> voimassa erityiskorvausoikeus 103 (diabetes) tai diabeteslääkeostoja (A10)

<sup>2</sup> voimassa erityiskorvausoikeus 201 (krooninen sydämen vajaatoiminta)

<sup>3</sup> voimassa erityiskorvausoikeus 205 (krooninen verenpainetauti)

<sup>4</sup> voimassa erityiskorvausoikeus 206 (krooninen sepelvaltimotauti)

<sup>5</sup> voimassa erityiskorvausoikeus 123 (D-vitamiinin krooniset aineenvaihdintahäiriöt), 137 (dialyysihoitoa edellyttävä uremia), 138 (munuaisten vajaatoimintaan liittyvä vaikea anemia), 190 (lantaanikarbonaatti ja sevelameeri) tai 196 (sinakalseetti)

<sup>6</sup> voimassa oleva erityiskorvausoikeus: 137 tai 138, 196

<sup>7</sup> ATC-luokat B01, C01, C02, C03, C07, C08, C09, C10

<sup>8</sup> CHADS2-pistemäärän maksimi on 4, koska tietoa sairastetusta aivoinfarktista tai TIA-kohtauksesta ei ole käytettävissä (Taulukko 2).

<sup>9</sup> CHA2DS2-VASc-pistemäärän maksimi on 6, koska tietoa sairastetusta aivoinfarktista, TIA-kohtauksesta tai perifeerisestä valtimotaudista ei ole käytettävissä (Taulukko 2).

Rekisteritietoja tulkittaessa on hyvä huomioida seuraavat seikat:

- Kaikki eteisvärinäpotilaat eivät kuulu erityiskorvausoi-keuden 207 piiriin eivätkä käytä antikoagulaatiohoitoa. Antikoagulaatiohoitoa suositellaan niille, joilla on pysyvä tai jatkuva eteisvärinä tai kohtauksittainen eteisvärinä samalla kun henkilöllä on kohonnut veritulpariski.
- Kelan rekistereistä ei voida tunnistaa, ovatko potilaat sairastaneet aivohalvauksen tai TIA-kohtauksen tai onko heillä muuta valtimosairautta, joten **taulukossa 5** raportoidut riskipistemäärät (CHADS2 ja CHA2DS2-VaSc) ovat aliarvioita.
- Kelan rekistereistä ei voida tunnistaa, onko varfariinia käyttävillä eteisvärinäpotilaalla varfariinin käyttöaiheena jokin muu kuin eteisvärinä, esimerkiksi laskimoveritulppa tai sydämen tekoläppä.
- Kohonneen verenpaineen sekä sepelvaltimotaudin vallitsevuus on todennäköisesti suurempi kuin mitä erityiskorvausoi-keuksien perusteella voidaan arvioida. Siihen viittaa beetasalpaajien ja varsinkin ACE-estäjien sekä angiotensiinisalpaajien runsas käyttö. Tätä tukevat myös kansainvälisten tutkimusten tulokset (**liitetaulukko 6**) sekä kotimainen tutkimusnäyttö (Lehto ym. 2011).
- ASA:n käyttöä ei voida arvioida, koska se ei kuulu Kela-korvauksen piiriin.

Rekisteritiedon perusteella voidaan muodostaa suuntaantava kuva eteisvärinäpotilaiden ominaispiirteistä Suomessa. Potilaat ovat keskimäärin yli 70-vuotiaita ja lähes puolet tunnistetuista potilaista on 75-vuotiaita tai vanhempia. Potilailla on runsaasti muita sairauksia, ja näiden vallitsevuusluvut ovat samansuuntaiset kuin kansainvälisissä selvityksissä (**liitetaulukko 6**).

Varfariinia käyttämättömät eteisvärinäpotilaat olivat keskimäärin nuorempia kuin varfariinia käyttävät potilaat (**taulukko 5**). Heillä oli liitännäissairauksia vähemmän kuin varfariinia käyttävillä potilailla, mutta liitännäissairauksia oli kuitenkin yli viidesosalla potilaista. Rytmihäiriöestolääkityksen käyttö oli yleistä. Potilaista 27 %:lla oli flekainidiostoja, mikä kuvastaa sitä, että näillä potilailla oli todennäköisesti useammin kohtauksittainen eteisvärinä kuin varfariinia käyttävillä eteisvärinäpotilailla. Useampi kuin joka viides sekä antikoagulaatiota käyttävistä että käyttämättömistä potilaista oli joutunut ostamaan vatsansuojälääkkeitä.

Varfariinia käyttävistä eteisvärinäpotilaista noin 6–7 %:lla ei rekisteritutkimuksemme mukaan ollut kohonnutta veritulpariskiä. Tämä voi liittyä aiemmin mainittuihin rekisteritiedon rajoituksiin.

Dabigatraani on indisoitu niille eteisvärinäpotilaille, joilla on kohonnut (vähintään kohtalainen) aivohalvausriski (**arviointielementti A0003**). Suomalaisista eteisvärinäpotilaista suurimman osan riskipistemäärä ylitti antikoagulaatiohoidon suositusrajan (kohtalainen riski, riskipistemäärä 1 tai enemmän) kaikissa kolmessa tarkastellussa eteisvärinäpotilasluokassa (**taulukko 4**). Tällä perusteella suuri osa suomalaisista eteisvärinäpotilaista, joilla on erityiskorvausoi-keus 207 eteisvärinäindikaatiolla, oli sellaisia, joille dabigatraanihoitoa voisi harkita. Rekisteritutkimuksen ulkopuolelle jääneiden eteisvärinäpotilaiden soveltuvuudesta dabigatraanihoitoon ei ole tutkimusnäyttöä. On todennäköistä, että rekisteritutkimuksella ei tunnistettu niin sanottuja terveempiä eteisvärinäpotilaita, joiden aivohalvausriski voi olla pieni.

#### Kuinka monelle suomalaiselle eteisvärinäpotilaalle dabigatraanihoito ei sovellu?

Dabigatraanin käyttöaiheet eteisvärinäpotilaalla ovat rajatumpia kuin varfariinin käyttöaiheet (**arviointielementti A0001**). Fimean rekisteritutkimuksessa tunnistetuista eteisvärinäpotilaista noin 70 % käytti varfariinia, mutta tutkimuksen perusteella ei voida arvioida sitä, kuinka monella eteisvärinäpotilaalla on antikoagulaatiohoidolle toinenkin tai yksinomaan muu hoitoidikaatio, kuten laskimoveritulppa, keinoläppä, läppävika tai eteislepatus. Dabigatraanin myyntiluvan ja valmisteyhteenvedon mukaan osa tällaisista potilaista ei kuulu dabigatraanin kohderyhmään. Suomalaisen tutkimuksen mukaan eteisvärinäpotilaista noin 10 % käytti antikoagulaatiohoitoa ensisijaisesti jonkin muun syyn kuin eteisvärinän takia (Virjo ym. 2010). Kansainvälisissä tutkimuksissa 10–30 %:lla eteisvärinäpotilaista on todettu läppävika.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta on dabigatraanin vasta-aihe. Aiempien tutkimusten perusteella munuaisten vajaatoiminnan vallitsevuudesta eteisvärinäpotilailla oli niukasti tietoa. Fimean rekisteritutkimuksessa erityiskorvausoi-keuksien perusteella tunnistetun munuaisten vajaatoiminnan vallitsevuus on alle yhden prosentin luokkaa. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan tunnistaminen rekisteritiedon perusteella rajoittuu vain niihin potilaisiin, jotka ovat dialyysi- eli keinomunuaishoidossa, jolloin ne vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, jotka eivät ole dialyysihoidossa, jäävät rekisteritiedon ulkopuolelle tai luokituvat lievään tai keskivaikeaan munuaisten vajaatoimintaan. Korvausoi-keuksien perusteella saadaan myös lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan vallitsevuusluvuista aliarviot, koska munuaisten vajaatoimintaan liittyviä erityiskorvausoi-keuksia haetaan yleensä vasta silloin, kun tauti on kohtalainen tai vaikea ja potilasta hoidetaan erikoissairaanhoidossa.

Fimean rekisteritutkimuksen perusteella ei voida luotettavasti arvioida sitä, kuinka monelle niistä suomalaisista eteisvärinäpotilaista, joilla on erityiskorvausoikeus 207 eteisvärinän takia, dabigatraani on vasta-aiheinen. Rekisteritutkimuksen ulkopuolelle jääneistä eteisvärinäpotilaiden soveltumattomuudesta dabigatraanihoitoon ei ole näyttöä.

### Kuinka yleistä on dabigatranin tai varfariinin käyttö eteisvärinäpotilailla Suomessa? (A0011)

Dabigatraani on saanut elokuussa 2011 myyntiluvan eteisvärinän antikoagulaatiohoitona. Sen käyttö eteisvärinän antikoagulaatiohoitona ei ole vielä yleistynyt Suomessa. Varfariinia käyttävien eteisvärinäpotilaiden määrästä Suomessa ei ole tarkkaa tietoa, mutta eri lähteiden perusteella arvio potilasmäärästä vaihtelee välillä 20 000–94 000. Osa näistä potilaista voi käyttää varfariinia yksinomaan muusta syystä tai heillä voi olla varfariinin käytölle useampia syitä.

Dabigatraanille on myönnetty myyntilupa eteisvärinään liittyvän veritulparisikin ehkäisyyn Euroopassa elokuussa 2011. Myyntilupa myönnettiin EMA:n keskitetyn menettelyn kautta. Aiemmin dabigatraanille on myönnetty myyntilupa tässä käyttöaiheessa muun muassa USA:ssa, Kanadassa, Japanissa, Australiassa ja Uudessa Seelannissa. Dabigatranin käyttö arvioidussa hoitoaiheessa ei ole vielä yleistynyt Suomessa.

**Taulukossa 6** on eri lähteiden perusteella muodostettuja arvioita varfariinia käyttävien eteisvärinäpotilaiden määrästä Suomessa.

Ruotsalaisen tutkimuksen mukaan antikoagulaatiohoitoa käyttävistä henkilöistä eteisvärinäpotilaiden osuus oli 42 % (Nilsson ym. 2003) ja antikoagulaatiohoitoa käyttävien eteisvärinäpotilaiden esiintyvyys oli 0,4 % koko väestöstä (Nilsson ym. 2004) eli kolmasosa suomalaiseen tutkimukseen verrattuna.

**Taulukko 6.** Arvioita varfariinia käyttävien eteisvärinäpotilaiden määrästä Suomessa eri lähteiden perusteella.

Lähde	Perustuu	Arvio varfariinia käyttävien eteisvärinäpotilaiden määrästä	Perustelu, kommentit
Fimean rekisteritutkimus	• ne henkilöt, joilla oli varfariinios-toja sekä erityiskorvausoikeus 207 diagnoosilla 148 vuonna 2009	20 100	Kyseessä on todennäköinen aliarvio, koska: <ul style="list-style-type: none"> <li>• erityiskorvausoikeuden perusteena olevaa diagnoosia ei ole käytettävissä kaikista henkilöistä</li> <li>• kaikilla eteisvärinäpotilailla ei ole erityiskorvausoikeutta 207</li> </ul>
Virjo ym. 2010	• varfariinia käyttävien eteisvärinäpotilaiden esiintyvyys 1,2 % koko väestöstä	64 000	
Tilastokeskus	• Suomen väkiluku vuonna 2009 oli 5 351 427	(~ 5 351 427 x 0,012)	
Virjo ym. 2010	• 60–67 %:lla varfariinin käyttäjistä sen indikaatio on eteisvärinä	85 000–94 000	Tarkkaa syytä varfariinin käytölle ei voida rekisteritiedon perusteella tunnistaa. Potilailla voi olla useita syitä tai muu syy varfariinin käytölle. Virjon ym. (2010) tutkimuksessa varfariinia käyttävistä eteisvärinäpotilaista 90 %:lla eteisvärinä oli antikoagulaatiohoidon ensisijainen hoitoaihe.
Suomen Lääketilasto 2009*	• K-vitamiiniantagonisteja ostaneita henkilöitä 141 000 vuonna 2009	(~ 141 000 x 0,6–0,67)	

\* Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos 2010

Oman rekisteritutkimuksemme mukaan vajaa kolmasosa tunnistetuista eteisvärinäpotilaista ei käytä varfariinia. Eri tutkimuksissa antikoagulaatiohoidon käytön prosenttiosuudet vaihtelevat suuresti (22–80 %) (Kerr ym. 1998, Majeed ym. 2001, Murphy ym. 2007, Nieuwlaat ym. 2005, de Vos ym. 2010, Wändell 1999).

### 3.4 Kommentit

Eteisvärinä on yleinen sairaus, jonka ilmaantuvuus ja vallitsevuus tulevat lisääntymään väestön ikääntyessä. Eteisvärinäpotilaiden tämänhetkistä määrää on vaikea arvioida Suomessa rekisteritietoihin liittyvien rajoitusten takia. Käytettävissä olevien tietojen perusteella eteisvärinäpotilaita olisi Suomessa noin 50 000–90 000, mutta korkeampiakin arvioita voidaan esittää. Rekisterien ul-

kopuolelle jäivät todennäköisimmin ne potilaat, joilla on koftauksittainen eteisvärinä tai vaihtoehtoisesti jatkuva tai pysyvä eteisvärinä, mutta käytössä ei ole sellaista rytmihäiriölääkitystä, jolle olisi haettu erityiskorvausoikeutta 207. Tällaisia ovat esim. ne, joilla on käytössään beetasalpaaja sepelvaltimotaudin tai kohonneen verenpaineen takia. Iäkkäillä potilailla on suurentunut vuotoriski, ja antikoagulaatiohoito voidaan jättää aloittamatta tai keskeyttää herkemmin, joten iäkkäiden ihmisten eteisvärinä voi olla tavallisempaa kuin rekisteritiedot antavat olettaa. On todennäköistä, että rekisteritutkimuksella ei tunnistettu ns. terveempiä eteisvärinäpotilaita, joiden aivohalvausriski voi olla pieni ja jotka eivät nykykäsityksen mukaan antikoagulaatiohoitoa tarvitse.

Suomalaiset tunnistetut eteisvärinäpotilaat olivat ominaisuuksiltaan hyvin samanlaisia kuin muissa maissa iän ja muiden sairauksien sekä sukupuolijakauman suhteen. Kuitenkaan arviointikysymyksessä määriteltyä potilasryhmää ei voida tunnistaa rekisteritiedoista kattavasti, koska rekistereistä ei saada tietoa kaikista veritulpan riskitekijöistä, kuten sairastetusta aivoverenkiertohäiriöstä, joka on suurin aivohalvauksen riskitekijöistä eteisvärinäpotilaalla. Täältä osin tieto on valitettavan puutteellista.

Tällä hetkellä varfariini on hoitosuosituksen mukainen ja yleisimmin käytetty valinta antikoagulaatiohoidoksi

eteisvärinäpotilaalle, jonka veritulppariski on suurentunut. Suomalaisista tunnistetuista eteisvärinäpotilaista noin 70 % käytti varfariinia, mikä on kansainvälisesti katsoen hyvä osuus. Suurella osalla potilaista oli merkittävä määrä aivohalvauksen riskitekijöitä, joten he ovat todennäköisesti sellaisia potilaita, joille dabigatranahoitoa voidaan harkita. Rekisteritiedon perusteella ei voida kuitenkaan päätellä, onko potilaalla jokin muu syy (esimerkiksi keinoläppä, läppävika tai eteislepatus) antikoagulaatiohoidolle eteisvärinän lisäksi tai sen sijaan. Virjon ym. (2010) tutkimuksen mukaan oli tavallista, että potilailla oli useampi kuin yksi syy antikoagulaatiohoidolle. Eteisvärinäpotilaista noin 10 % käytti antikoagulaatiohoitoa ensisijaisesti jonkin muun syyn takia.

Dabigatranilla on myyntilupa eteisvärinäpotilaan veritulppauman estoon. Sen käyttöaiheet eteisvärinäpotilaalla ovat rajatumpia kuin varfariinin käyttöaiheet. Voidaan kuitenkin arvioida, että merkittävä osa niistä suomalaisista eteisvärinäpotilaista, joilla on käytössään varfariinihoito tai jotka sen tarvitsisivat, on sellaisia potilaita, joille dabigatranahoito soveltuisi aivohalvauksen tai muun systeemisen veritulpan estoon myyntiluvan ja valmisteyhteenvedon ehtojen mukaisesti.

# 4. ARVIOITAVAN MENETELMÄN JA HOITOVAIHTOEHDON KUVAUS

## 4.1 Tavoite

Tässä luvussa kuvaillaan dabigatraani- ja varfariinihoitojen ominaisuudet sekä näiden käytössä tarvittavat voimavarat, koulutus ja informaatio. **Liitetaulukossa 7** on lueteltu ne arviointielementit eli geneeriset arviointikysymykset, joiden avulla osa-alueen tulokset raportoidaan.

## 4.2 Menetelmät

Tähän osa-alueeseen koottu näyttö on peräisin valmisteyhteenvedoista sekä suomalaisista ja kansainvälisistä hoitosuosituksista, alkuperäistutkimuksista ja katsausartikkeleista.

## 4.3 Tulokset

### Mitä ovat dabigatraani ja varfariini? (B0001)

Dabigatraani on suora trombiinin estäjä. Varfariini estää K-vitamiiniriippuvaisten hyytymistekijöiden synteesiä.

### Dabigatraani

Arvioitava lääke on kauppanimeltään Pradaxa® ja sen vaikuttava aine on dabigatraanieteksilatimesilaatti (jatkossa dabigatraani). Tässä hoitoaiheessa käytettävät kapselit sisältävät vaikuttavaa ainetta 150 mg tai 110 mg. Eteisvärinässä suositeltu päiväannos on 300 mg jaettuna kahteen 150 mg:n annokseen. Päiväannosta 220 mg (jaettuna kahteen 110 mg:n annokseen) suositellaan potilaille, joilla on ikää yli 80 vuotta tai joilla on käytössä verapamiili. Lisäksi 220 mg:n päiväannosta voidaan harkita potilaille, joilla on suurentunut vuotoriski sekä potilaille, joilla on korkea vuotoriski ja kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min). Annosta voidaan myös harkita potilaille, joilla on gastriitti, ruokatorven tulehdus tai ruokatorven refluksitauti, tai 75–80-vuotiaille potilaille, joilla veritulppauman riski on matala ja vuotoriski korkea. (Valmisteyhteenvedo)

Kyseessä on aihiolääke, joka imeytyy nopeasti ja hydrolysoituu esteraasin katalysoimana dabigatraaniksi plasmassa ja maksassa. Dabigatraanin absoluuttinen hyötysuus suun kautta otettuna on noin 6,5 %. Normaalitytilanteessa huippupitoisuus saavutetaan plasmassa 0,5–2 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Dabigatraanista 34–35 % on sitou-

tuneena plasman proteiineihin. Pääosa dabigatraanista (85 %) poistuu munuaisten kautta muuttumattomana. Lääkkeen puoliintumisaika on noin 11 tuntia, ja munuaisten vajaatoiminta pidentää puoliintumisaikaa. (Valmisteyhteenvedo)

Dabigatraanikapseleissa on viinihappoydin (2,3-dihydroksibutaanidihappo), joka aiheuttaa happaman ympäristön suosien lääkkeen hajoamista ja imeytymistä suolistosta (Stangier ja Clemens 2009).

Dabigatraani on voimakas, kilpaileva ja reversiibeli suora trombiinin estäjä. Trombiinin vaikutuksesta fibrinogeeni muutetaan fibriniksi hyytymiskaskadissa ja sen esto ehkäisee hyytymän syntymisen. Dabigatraani inhiboi vapaata trombiinia, fibriniini sidottua trombiinia ja trombiinin indusoimaa verihituleiden toisiinsa liittymistä. (Valmisteyhteenvedo)

### Dabigatraanin käyttö- ja vasta-aiheet

Valmisteyhteenvedon mukaan dabigatraanin käyttöaihe on aivohalvauksen ja systeemisen veritulpan ehkäisy aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä:

- aiempi aivohalvaus, TIA tai systeeminen veritulppa (embolia)
- vasemman kammion ejektiofraktio alle 40 %
- oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka 2 tai enemmän)
- ikä 75 vuotta tai enemmän
- ikä 65 vuotta tai enemmän ja lisäksi diabetes, sepelvaltimotauti tai hypertensio.

Valmisteyhteenvedon mukaan dabigatraanin vasta-aiheita ovat:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- potilaat, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto
- vamma tai tila, johon liittyy huomattava merkittävän verenvuodon riski, kuten nykyinen tai äskettäinen maha-suolikanavan haavauma, pahanlaatuiset kasvaimet, joihin liittyy suuri verenvuotoriski, äskettäinen aivo- tai selkäydinvamma, äskettäinen aivo-, selkäydin- tai silmäleikkaus, äskettäinen kallonsisäinen verenvuoto, todetut tai epäillyt ruokatorven laskimonlaajentumat,

valtimo-laskimoepämuodostumat, vaskulaariset valtimonpullistumat tai vakavat selkärangan- tai aivojensaisiset vaskulaariset poikkeamat

- minkä tahansa antikoagulantin samanaikainen käyttö, esimerkiksi fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini (enoksapariini, daltepariini jne.), hepariinijohdannaiset (fondaparinuiksi jne.), suun kautta otettavat antikoagulantit (varfariini, rivaroksabaani, apiksabaani jne.), paitsi silloin kun hoito vaihdetaan Pradaxa-valmisteeseen tai Pradaxa-valmisteesta toiseen tai kun annetaan fraktioimatonta hepariinia tarvittavina annoksina pitämään auki keskuslaskimo- tai valtimokatetri
- maksan toimintahäiriö tai maksasairaus, jolla uskotaan olevan vaikutusta eloonjäämiseen
- samanaikainen systeeminen ketokonatsoli-, siklosporiini-, itrakonatsoli- tai takrolimuusihoito.

Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomissio suositaa (EMA/CHMP 2012, 19.7.2012) uutta vasta-aihetta dabigatraanihoidolle seuraavasti:

- Samanaikainen hoito dronedaronilla.

### Varfariini

Vertailuhoitolääkkeen nimi on Marevan® ja sen vaikuttava aine on varfariinatrium (jatkoksa varfariini). Tabletit sisältävät 3 mg tai 5 mg varfariinia. Annostelu on yksilöllinen, ja annostelulla tähdätään INR-arvoon 2,0–3,0. INR on tromboplastiini-aika, joka mittaa hyytymistekijöiden FII, FVII ja FX yhteisvaikutusta.

Varfariini eli 4-hydroksikumariini estää K-vitamiinista riippuvaa hyytymistekijöiden synteesiä (II, VII, IX, X). Hoitoannoksin varfariini vähentää näiden synteesiä 30–50 % ja heikentää niiden biologista aktiivisuutta. Varfariinin vaikutuksen täyteen ilmenemiseen kuuluu 2–7 vuorokautta, minkä kuluessa jo syntetoidut hyytymistekijät eliminoituvat. Varfariinin biologinen hyötyosuus on yli 90 % ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,2 tunnissa. Varfariini sitoutuu voimakkaasti albumiiniin, ja vapaana olevan lääkkeen osuus on 0,5–3 %. Varfariini metaboloituu maksassa inaktiivisiksi aineenvaihduntatuotteiksi, jotka erittyvät virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika on 18–70 tuntia. (Valmisteyhteenvedo)

Runsas K-vitamiinin saanti ravinnosta heikentää varfariinin tehoa ja vastaavasti heikentynyt saanti voimistaa sen vaikutusta. K-vitamiinin saannin tulisi varfariinihoidon aikana olla mahdollisimman tasaista (valmisteyhteenvedo).

### Varfariinin käyttö- ja vasta-aiheet

Valmisteyhteenvedon mukaan varfariinin tässä arvioinnissa huomioitava käyttöaihe on veritulppien (tromboembolisten komplikaatioiden) (aivoembolisaatio tai systeemiset

embolisaatiot) esto eteisvärinän tai sydämen läppäsairauksien yhteydessä sekä keinoläppäpotilailla.

Valmisteyhteenvedon mukaan varfariinin vasta-aiheita ovat:

- raskaus
- verenvuototaipumus (von Willebrandin tauti, hemofiliat, trombosytopenia ja trombosyyttien toimintahäiriöt)
- vaikea maksan vajaatoiminta ja maksakirroosi
- hoitamaton tai kontrolloimaton verenpainetauti
- tuore aivoverenvuoto, muut kallonsisäisille verenvuotoille altistavat tilat kuten aneurysmat
- kaatuilutaipumus
- keskushermostoon tai silmään kohdistuva kirurgia
- ruoansulatuskanavan ja virtsateiden verenvuodoille altistavat tilat kuten aiemmat ruoansulatuskanavan vuotokomplikaatiot, umpipussitulehdus (divertikuliitti) tai pahanlaatuiset sairaudet (maligniteetit)
- tulehduksellinen sydämen sisäkalvon tulehdus (infektioösi endokardiitti) tai sydänpussin nestekertymä (perikardiaalinen effuusio)
- dementia, psykoosit, alkoholismi ja muut tilanteet, joissa hoitomyöntyvyys voi olla huono ja hoidon turvallinen toteuttaminen ei ole käytännössä mahdollista
- yliherkyys varfariinille tai valmisteen apuaineelle.

### Miksi dabigatraania käytetään? Kuinka dabigatraanihoito eroaa varfariinihoidosta? (B0002)

Dabigatraani eroaa varfariinista hoidon toteutumisen seurannan, annostuksen, vaikutuksen kumoamismahdollisuuksien ja käyttökokemuksen määrän suhteen. Dabigatraanin annostus on vakaa, eikä hoidon onnistumisen seuranta edellytä rutiinomaista laboratorioseurainta. Varfariinihoidon annostus on yksilöllistä, ja hoidon toteuttamisessa käytetään laboratorioseurainta. Dabigatraani otetaan kahdesti päivässä ja varfariini otetaan kerran päivässä.

Dabigatraanin hoidollista vaikutusta ja turvallisuutta varfariiniin verrattuna käsitellään raportin seuraavissa osaluissa.

Eteisvärinä on pitkäaikaissairaus, joka edellyttää säännöllistä seurainta. Seurantakäyntien tiheys riippuu potilaan perussairauksista ja kokonaistilanteesta sekä rytmihäiriöiden esiintymisestä. Seuranta sisältää muun muassa laboratoriotarkastuksia, joilla lääkityksen turvallisuutta seurataan. (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus, 2012)

### Hoidon toteutumisen seuranta

Lääkepitoisuuden tai antikoagulanttivaikutuksen voimakkuuteen liittyvää laboratorioseurainta ei dabigatraanihoidossa tarvita. Valmisteyhteenvedon mukaan munuaisten

toiminta tulee tarkistaa vuosittain (varsinkin yli 75-vuotiailla potilailla sekä mikäli potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta) tai mikäli epäillään munuaistoiminnan heikentyneen seurannassa.

Varfariinihoidon toteutumisen ja onnistumisen seurannassa ja hoidon ohjauksessa käytetään INR-seurantaa, jonka perusteella terveydenhuollon ammattilainen (lääkäri tai hoitaja) antaa potilaalle annosteluohjeet, tai potilas itse muuttaa annostelua INR-arvojen mukaan. INR-arvo 2,0–3,0 on suositeltu taso aivohalvauksien estohoidon tehon ja verenvuotokomplikaatioiden kannalta. Liian matalaan INR-arvoon liittyy veritulppariski ja liian korkeaan arvoon suurentunut vuotoriski. Ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavien potilaiden rekisteritutkimuksessa todettiin, että huonosti toteutuvaan varfariinihoitoon liittyy huonompi ennuste (Jones ym. 2005), ja vastaavia tuloksia on saatu myös satunnaistetuista kliinisistä vertailukokeista (esim. Connolly ym. 2008). INR-seuranta edellyttää verikokeita, niiden tulkintaa ja tiedon välitystä potilaalle tai muulle lääkehoidosta huolehtivalle henkilölle tai taholle.

Varfariinihoidon alussa tarvitaan tiheämpää verikoeseurainta, mutta annostelun vakiintuessa ja stabiilissa tilanteessa INR-arvo mitataan usein 4 viikon välein (Raatikainen 2009). Suomalaisen pienehkön (N=250) eteisvärinäpotilastutkimuksen mukaan INR-tutkimuksia tehtiin iäkkäille potilaille (iän keskiarvo 82 vuotta) keskimäärin 16–17 vuoden aikana (Hallinen ym. 2006). Tämän tuloksen yleistettävyyttä nuorempiin ikäryhmiin ei voida arvioida. Tuore retrospektiivinen selvitys tarkasteli INR-seurannan toteutumista perusterveydenhuollossa Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueella (potilasmäärä 26 559). Selvityksessä todettiin, että INR-määrittämiä tehtiin keskimäärin 13,2 potilasta kohti vuodessa (Helin ym. 2012). Tässä selvityksessä mukana oli eteisvärinäpotilaiden lisäksi myös muista syistä varfariinihoitoa käyttäviä potilaita.

### Annostelu

Dabigatranian annos otetaan kahdesti vuorokaudessa. Sen sijaan varfariini otetaan kerran päivässä. Dabigatranian puoliintumisajan perusteella säännöllinen lääkkeenotto on tärkeää. Varfariinin pitkän puoliintumisajan perusteella yhden annoksen väliin jääminen ei välttämättä vaikuta antikoagulaation tasoon yhtä selvästi kuin dabigatranian annoksen poisjäänti.

### Vaikutuksen kumoaminen

Spesifistä vastalääkettä dabigatranille ei ole käytettävissä (vrt. arviointielementti C0007). Jos vuotokomplikaatioita ilmenee, on hoito lopetettava ja verenvuodon lähde tutkittava. Dabigatrania poistuu dialyysissä, mutta kliinistä kokemusta tämän menettelyn hyödyllisyydestä ei ole. Ve-

renvuotoriskin määrittämisessä laimennetun trombiiniajan määrittämisestä voi olla hyötyä. (Valmisteyhteenveto)

Varfariinin vaikutus voidaan kumota K-vitamiinilla, protrombiinikompleksitiivisteellä tai jääplasmalla (valmisteyhteenveto).

### Käyttökokemuksen määrä

Varfariini on ollut käytössä vuosikymmeniä ja useissa käyttöaiheissa. Varfariinin käyttötapa on samanlainen eri käyttöaiheissa, joskin INR-tavoitteessa on pientä vaihtelua. Käyttökokemus dabigatranista on toistaiseksi vähäistä.

### Millä terveydenhuollon tasolla dabigatrania ja varfariinia käytetään? (B0005)

Dabigatranin tai varfariinin määräämisessä tai käyttämisessä ei ole rajoituksia. Lääkkeet ovat kotona käytettäviä reseptilääkkeitä (valmisteyhteenveto).

### Millainen pätevyys, koulutus ja laadunvarmistus dabigatranin ja varfariinin käytössä tarvitaan? (B0012, B0014, F0006, G0003, H0008)

Dabigatranin tai varfariinin määräämiseen tai käyttämiseen ei tarvita tavanomaista vaativampaa lääkärin pätevyyttä. Lääkkeitä voidaan käyttää sekä perus- että erikoissairaanhoidossa, ja potilaiden ohjaamisesta vastaavat terveydenhuollon ammattilaiset. Varfariinilääkityksen annosohjauksesta voi lääkärin lisäksi huolehtia asiaan perehtynyt hoitaja, potilas itse tai potilaan omainen. Dabigatrania määrääville/käyttävälle lääkäreille toimitetaan koulutuspaketti.

Dabigatranin käyttö ei edellytä tavanomaisesta poikkeavaa terveydenhuollon ammattilaisten pätevyyttä, ja myös yleislääkäri voi määrätä lääkettä. Myyntiluvan ehtojen mukaan dabigatrania oletettavasti määrääville/käyttävälle lääkäreille toimitetaan koulutuspaketti, jonka tarkoituksena on lisätä tietoisuutta mahdollisesta verenvuotoriskistä hoidon aikana sekä tarjota ohjeita riskin hallitsemiseksi. Koulutuspaketin tulee sisältää valmisteyhteenveto, lääkkeen määrääjän opas sekä potilaskortteja. (Valmisteyhteenveto)

Varfariinilääkityksen aloittaminen tai lääkeannoksen määrääminen ei edellytä tavanomaisesta poikkeavaa lääkärin pätevyyttä. Tarvittavat muutokset annosteluun voi tehdä lääkärin lisäksi asiaan perehtynyt hoitaja, potilas itse tai potilaan omainen. Suomessa on käytössä erilaisia toimintamalleja varfariinihoitoon liittyvään potilashojaukseen ja seurantaan. Hoidon toteutus ja seuranta vaativat paljon



varsinkin avoterveydenhuollon resursseja sekä henkilökunnan koulutusta ja potilaiden ohjausta.

#### 4.4 Kommentit

Sekä dabigatraani että varfariini vaikuttavat veren hyytymisjärjestelmään estäen verihyytymän syntyä eteisvärinäpotilaan sydämeen. Lääkkeiden vaikutuskohta hyytymiskaskadissa on kuitenkin erilainen. Merkittäviä eroja lääkkeiden käytössä liittyy annosteluun sekä seurantarapeeseen.

Dabigatraani annostellaan kahdesti päivässä ja sen puoliintumisajan perusteella säännöllinen lääkkeenotto on tärkeää. Varfariini annostellaan kerran päivässä ja pitkän puoliintumisajan perusteella yhden annoksen väliin jääminen ei välttämättä vaikuta antikoagulaation tasoon yhtä selvästi kuin dabigatraaniannoksen poisjäänti. Potilaiden kannalta lääkkeiden annostelukertojen määrä vaikuttaa hoitoon sitoutumiseen. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaan adherenssi muun muassa lisääntyy 8–19 %, jos siirrytään kahdesti päivässä annostellusta lääkkeestä kerran päivässä annosteltavaan (Schroeder ym. 2004). Toisessa järjestelmällisessä kirjallisuuskat-

sauksessa todettiin hoitokomplianssin olevan käänteisesti verrannollinen päivittäiseen annostelumäärään, joskaan tilastollisesti merkitsevää eroa ei kerran ja kahdesti päivässä annosteltava lääkityksen välillä todettu (Claxton ym. 2001).

Dabigatraanihoito ei edellytä rutiinomaista lääkkeen pitoisuuteen tai antikoagulanttivaikutukseen liittyvää laboratorioseurainta. Sen sijaan varfariinihoitoon liittyy toistuva (yleensä muutaman viikon välein tapahtuva) verinäytteenottotarve lääkkeen kapean terapeuttisen leveyden vuoksi. Laboratoriokontrollitarpeeseen liittyy epämukavuutta ja se aiheuttaa kustannuksia (töistä poissaolo, matkakustannukset) potilaalle sekä resurssitarpeita ja siten kustannuksia myös yhteiskunnalle (laboratorio, henkilökunta jne.). Toistuvien laboratoriokontrollien tarve voi vaikuttaa potilaan hoitomyöntyvyyteen. Kliinisissä randomisoiduissa varfariinia muuhun lääkitykseen (lumelääke, ASA tai uudet antikoagulantit) vertaileissa kokeissa varfariinin käytön keskeyttäneiden potilaiden osuus ei kuitenkaan ole johdonmukaisesti ollut suurempi kuin vertailulääker ryhmässä hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuus, vaan se on eri tutkimuksissa vaihdellen voinut olla myös yhtä suuri tai pienempi (Kneeland ja Fang 2010).

# 5. KLIININEN VAIKUTTAVUUS

## 5.1 Tavoite

Tässä luvussa kuvaillaan dabigatranihoidon hoidollista vaikutusta varfariiniin verrattuna aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä. Samalla arvioidaan vaikutusnäyttöön liittyviä virhelähteitä sekä tutkimusnäytön sovellettavuutta suomalaisessa kohdeväestössä ja hoitoympäristössä. **Liitetaulukossa 8** on lueteltu ne arviointielementit eli geneeriset arviointikysymykset, joiden avulla osa-alueen tulokset raportoidaan.

## 5.2 Menetelmät

Näyttö dabigatranin hoidollisista vaikutuksista tunnistettiin järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla. Katsauksessa käytettyä protokollaa ei ole rekisteröity tai julkaistu ennen katsauksen toteuttamista.

### Kelpoisuuskrityerit

Kirjallisuuskatsauksen kelpoisuuskrityerit on raportoitu **taulukossa 7**.

**Taulukko 7.** Arviointiraportin kirjallisuuskatsauksessa käytetyt kelpoisuuskrityerit PICOS-periaatteen mukaisesti.

	Mukaanottokrityerit	Poissulkukrityerit
Potilaat	Aikuiset (yli 18-vuotiaat) potilaat, joilla on ei-läppäperäinen eteivärinä.	Alle 18-vuotiaat potilaat Potilaat, joilla on läppäperäinen eteivärinä
Interventiot	Dabigatranii 110 mg kahdesti päivässä tai dabigatranii 150 mg kahdesti päivässä suun kautta	Muut interventiot Dabigatranii muulla annostelulla Dabigatranin yhdistelmähoito jonkin muun veren hyytymiseen vaikuttavan lääkkeen kanssa
Vertailuhoito	Varfariinihoito INR-tavoitteella 2–3	Muu vertailuhoito Varfariinihoito muulla INR-tavoitteella Varfariinihoito ilman INR-tavoitetta
Tulosmuuttajat	Hoitovaikutukset <ul style="list-style-type: none"><li>• kokonaiskuolleisuus</li><li>• kaikki aivohalvaukset</li><li>• verenvuotoon liittyvät aivohalvaukset</li><li>• verenvuotoon liittymättömät aivohalvaukset</li><li>• systeemiset veritulpat</li><li>• terveyteen liittyvä elämänlaatu</li></ul> Turvallisuus <ul style="list-style-type: none"><li>• hoidon haittavaikutukset (esim. verenvuodot)</li></ul>	Pelkästään muita tulosmuuttajia (kuin mukaanottokrityerit)
Tutkimustyyppi	Satunnaistetut vertailevat tutkimukset	Muut tutkimusasetelmat
Tutkimusaika	Tutkimusaikaa ei rajoitettu	

### Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaut tehtiin kesä- ja heinäkuussa 2011 ja päivitettiin tammikuussa 2012 (31.12.2011 saakka). Kirjallisuushaussa huomioitiin seuraavat tietokannat: PubMed, Scopus ja Cochrane Central Register for Controlled Trials (CENTRAL). Lisäksi meneillään olevien ja julkaisemattomien tutkimusten tunnistamisessa huomioitiin seuraavat tietokannat: Current Controlled Trials, Clinical Trials ja EU Clinical Trials Register. Eri tietokannoissa käytetyt hakustrategiat on raportoitu **liitteessä 9**. Kirjallisuushaussa ei käytetty kielirajoituksia. Molemmissa kirjallisuushaussa käytettiin samoja menetelmiä.

Tietokantahakua täydennettiin

- myyntiluvan haltijan toimittamalla lähdeviitteillä

- myyntiluvan haltijan verkkosivuilla julkaistun tutkimusrekisterin tiedoilla (<http://trials.boehringer-igelheim.com/com/Home/TrialResults/TrialDetail/index.jsp>)
- Englannin arviointiviranomaiselle (NICE, National Institute for Health and Clinical excellence) toimitetussa arviointiraportista (<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/10/Consultation/EvaluationReport/ManufacturerSubmissions/BoehringerIngelheim/pdf/English>) ja sen kriittisestä arvioinnista (Spackman ym. 2011) tunnistetuilla lähdeviitteillä.

Lisäksi käytiin läpi lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen artikkelien lähdeluettelot.

### Artikkelien valinta ja tiedon poiminta

Kirjallisuushaussa tunnistettujen artikkelien valinnan aloitti yksi tutkija (HK) käymällä läpi kaikki (kirjallisuushaussa tunnistettujen) raporttien otsikot ja abstraktit. Kahden riippumattoman tutkijan tekemä otsikkojen ja abstraktien läpikäynti katsottiin tarpeettomaksi, koska käytävissä oli Englannin arviointiviranomaiselle toimitettu arviointiraportti sekä sen kriittinen arviointi.

Kaksi tutkijaa (HK ja PP) luki artikkelit, jotka abstraktin perusteella näyttivät täyttävän katsauksen mukaanotto-kriteerit tai joiden sisällöstä ei abstraktin perusteella ollut varmuutta. Artikkelit lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen valittiin koko tekstin lukemisen perusteella. Tutkijoiden näkemykset tutkimuksen mukaanotosta eivät eronneet. Lopulliseen katsaukseen otettiin mukaan ainoastaan alkuperäisartikkelit. Kirjallisuushaussa tunnistetut, katsauksen kelpoisuus-kriteerit täyttävät (taulukko 7) abstraktit ja esitykset poissuljettiin katsauksesta. Niiden lähdeviitteet on kuitenkin lueteltu liitteessä 10.

Yksi itsenäinen tutkija (HK) keräsi perustiedot tutkimuspopulaatiosta (muun muassa otoskoko, ikä, sukupuoli- ja sen vertailuhoidoista sekä dabigatraanin hoidollisista vaikutuksista (ensisijaiset ja toissijaiset tulosmuuttajat, haitat) tiedonpoimintalomakkeelle. Toinen tutkija (PP) tarkisti tiedonpoimintalomakkeen tiedot. Epäselvissä tilanteissa kolmas tutkija (VK) tarkisti tiedot alkuperäisartikkelista. Tarvittaessa epäselvät tilanteet ratkaistiin koko ryhmän (PP, HK, VK) konsensuspäätöksenä. Tiedonpoimintalomakkeen malli on liitteessä 11.

Artikkelien tietoja täydennettiin tarvittaessa seuraavista tietolähteistä:

- valmisteyhteenvedot
- ClinicalTrials.gov-tietokannan tiedot
- myyntiluvan haltijan submission NICE:lle sekä sen kriittisen arvioinnin sisältämät tiedot
- Euroopan arviointiviranomaisen julkinen arviointiraportti (EPAR).

### Validiteetti

Artikkelien validiteetin eli systemaattisten virheiden lähteen arvioinnin suoritti kaksi toisistaan riippumatonta arvioijaa (HK ja PP). Validiteetin arvioinnissa hyödynnettiin Cochrane-keskuksen Risk of bias -työkalua (Higgins ja Green 2011).

### Sovellettavuus

Sovellettavuudella tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavasti tutkimuksissa havaitut tulokset kuvaavat odotettuja vaikutuksia, kun hoitoa käytetään arvioinnin kohdeväestölle

tyypillisissä kliinisissä olosuhteissa (Atkins ym. 2011). Tutkimusten sovellettavuutta arvioitiin tunnistamalla arvioitavan lääkkeen vaikutusta muovaavat tekijät, joista valittiin oletetusti merkittävimmät (Atkins ym. 2011). Näistä muutetuista poimittiin tiedot kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetuista tutkimuksista PICOS-periaatteen mukaisesti. Sovellettavuuden arvioinnissa hyödynnettiin tietoja, jotka raportoitiin arviointiraportin luvussa ”Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne”.

### Näytön synteesi

Käytävissä oli suoraan vertailuun perustuvia tutkimuksia. Kolmesta tutkimuksesta kaksi oli kestoaltaan lyhytaikaisia ja ensisijaisilta tavoitteiltaan erilaisia eikä tämän arviointikysymyksen puitteissa ollut aiheellista yhdistää niitä meta-analyysin avulla.

### Muut analysit (alaryhmäanalysit)

Arvioinnin ennalta määritellyjä alaryhmätarkasteluja olivat

- vertailuhoidon onnistumisen mukainen tarkastelu (aika INR-hoitotasolla) sekä
- munuaisten toimintatason mukainen tarkastelu.

Alaryhmäanalyyseissä sovellettiin Fimean suosituksen mukaista tulkintaa.

### Näytön aste

Näytön astetta arvioitiin erikseen jokaiselle arviointielementille hyödyntäen GRADE-lähestymistapaa (Guyatt ym. 2008). Näytön asteen arvioinnilla pyrittiin arvioimaan sitä, voidaanko näytön synteisiin perustuvia arvioita lääkkeen vaikutuksista pitää virheettöminä.

## 5.3 Tulokset

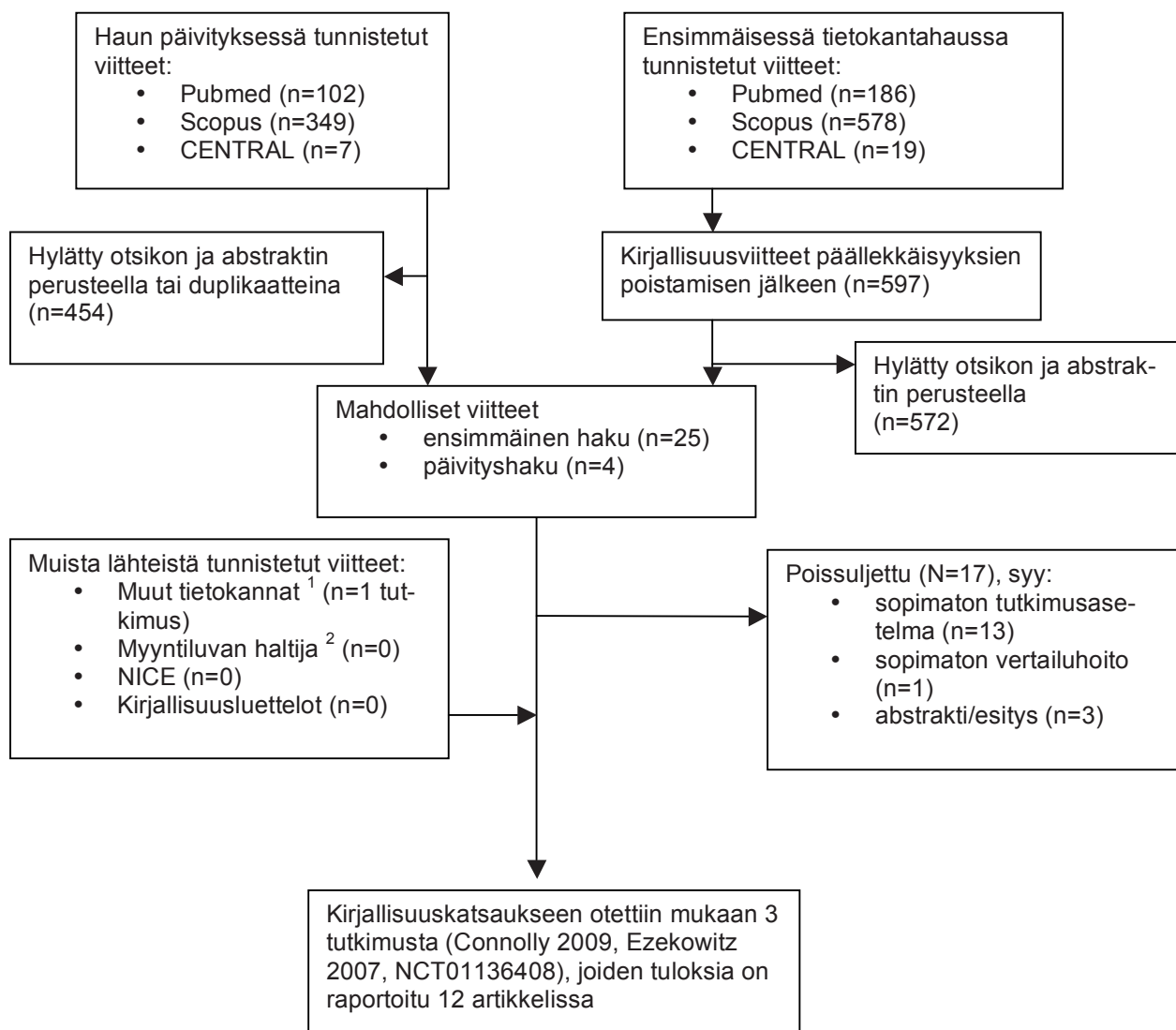
### Mitä tutkimuksia otettiin mukaan kliinisen vaikutavuuden arviointiin? (FIN0001)

Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa tunnistettiin kolme tutkimusta. Dabigatraanin kliinisen vaikutavuuden arviointi perustuu kuitenkin ensisijaisesti näistä suurimman (RE-LY) tutkimuksen tuloksiin. Kahdessa muussa tutkimuksessa on lyhyt seuranta-aika eikä niiden ensisijainen tavoite ollut arvioida dabigatraanin kliinisiä vaikutuksia eteisvärinän antikoagulaatiohoitona. Tutkimusten tuloksia on raportoitu 12 artikkelissa.

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen ensimmäisessä tietokantahaussa löydettiin yhteensä 783 viitettä ja päivityksessä 458 viitettä. Artikkelien valintaprosessi on esitetty kuvassa 1. Otsikon ja/tai tiivistelmän perusteella tai duplikaatteina kirjallisuuskatsauksesta hylättiin yhteensä 1 229 tietokantahaussa tunnistettua viitettä.

Alkuperäisartikkelit hankittiin yhteensä 29 artikkelista, joista koko tekstin lukemisen jälkeen hylättiin 17 kappaletta (**liitetaulukko 12**). Lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan kolme katsauksen mukaanottokriteerit täyttävää tutkimusta: RE-LY (Connolly 2009), PETRO (Ezekowitz 2007) ja NCT01136408 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01136408?sect=Xfdca876015>).

RE-LY-tutkimuksen tuloksia on raportoitu yhteensä 11 artikkelissa. NCT01136408-tutkimukseen liittyen ei kirjallisuushaussa tunnistettu julkaistuja artikkeleita. Sen sijaan tutkimustuloksia on löydetävissä ClinicalTrials.gov-sivuston dokumentista sekä myyntiluvan haltijan submissiosta NICE:lle.



<sup>1</sup>, tutkimustietokannat (Clinical Trials, Current Controlled Trials ja EU Clinical Trials Register);

<sup>2</sup>, myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot (mukaan lukien verkkosivuilla oleva tutkimusrekisteri)

**Kuva 1.** Vuokaavio kirjallisuushausta.

Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetut tutkimukset on kuvailtu **taulukossa 8**. Kliinisen vaikuttavuuden arviointi perustuu ensisijaisesti RE-LY-tutkimukseen (Connolly ym. 2009), jonka tavoite oli osoittaa dabigatraanin (110 mg ja 150 mg) hoitovaikutus vähintään yhtä hyväksi (non-inferioriteetti) kuin varfariinin (INR-tavoitteella 2–3). Lisäksi RE-LY-tutkimuksessa testattiin, onko dabigatraani hoitovaikutuksiltaan parempi kuin varfariini (superioriteetti). Non-inferioriteettitulkinnan mukaan dabigatraanin hoitovaikutus ei ole ainakaan huonompi kuin varfariinin, kun riskitehyyksien suhteen (HR) 95 % luottamusväli jää kokonaan alle 1,46.

RE-LY-tutkimuksen lisäksi kliinisen vaikuttavuuden arvioinnissa hyödynnettiin kahta faasin II tutkimusta, joiden ensisijainen tavoite oli etsiä dabigatraanin turvallista annosta (Ezekowitz 2007) ja verrata dabigatraanin turvallisuutta varfariiniin (NCT01136408). Faasin II tutkimukset toteutettiin RE-LY-tutkimukseen verrattuna suhteellisen pienillä potilasmäärillä ja lyhyellä seuranta-ajalla (12 viikkoa). Tästä syystä faasin II tutkimuksilla on kliinisen vaikuttavuuden arvioinnissa vain pieni painoarvo.

Kaikki kolme kirjallisuuskatsauksessa tunnistettua tutkimusta ovat teollisuuden rahoittamia (Boehringer Ingelheim).

Taulukko 8. Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa tunnistettujen tutkimusten kuvailu.

Tutkimus (viite) N	Ajankohta (paikka)	Tutkimustyyppi	Arvioitava lääkehoito (N)	Vertailuhoito (N)	Seuranta-aika	Mukaanotokriteerit	Tulosmuuttajat <sup>1</sup>	Tutkimukseen liittyvät julkaisut
RE-LY (Connolly 2009) n=18 113	2005–2009 (Moni-keskus, 44 maata)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• satunnaistettu</li> <li>• rinnakkaiset ryhmät</li> <li>• non-inferioriteetti</li> <li>• sokkouttamaton<sup>2</sup></li> <li>• faasi III</li> </ul>	dabigatraani 110 mg x 2 (n=6015)  dabigatraani 150 mg x 2 (n=6075)	varfariini INR-tavoite 2–3 (n=6022)	mediaani 2,0 vuotta	Ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aiempi aivohalvaus, TIA tai systeeminen vertiluppa</li> <li>• ejektiofrakto &lt; 40 %</li> <li>• oireinen sydämen vajaatoiminta</li> <li>• ikä ≥ 75 v</li> <li>• ikä ≥ 65 vuotta ja diabetes, sepelvaltimotauti tai verenpainetauti</li> </ul>	Ensisijaiset tulosmuuttajat (Ezekowitz 2009): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aivohalvaus tai systeeminen vertiluppa (YM)</li> <li>• vakava verenvuoto (Connolly ym. 2009)</li> </ul> Toissijaiset tulosmuuttajat (Ezekowitz ym. 2009): <ul style="list-style-type: none"> <li>• YM: aivohalvaus, systeeminen vertiluppa, keuhkoverituppa, akuutti sydäninfarkti ja verisuoniperäinen kuolema (sisältää vuo- tokuolema)</li> <li>• lisäksi kukin yllämainituista yksinään</li> <li>• TIA-kohtaus</li> <li>• sairaalahoito</li> <li>• "net clinical benefit" (aivohalvaus systeemi- nen vertiluppa, keuhkoverituppa, sydänin- farkti, kuolema tai vakava verenvuoto)</li> </ul>	Connolly 2010 Diener 2010 Eikelboom 2011 Ezekowitz 2009 Ezekowitz 2010 Hori 2011 Nagarakanti 2011 Oldgren 2011 Wallentin 2010 Wallentin 2011  (clinical trials: NCT00262600)
PETRO (Ezekowitz 2007) n=169 <sup>4</sup>	2003–2004 (Tanska, Ruotsi, USA, Alan- komaat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• satunnaistettu</li> <li>• 3 x 3 faktorikoese- telma<sup>3</sup></li> <li>• sokkouttamaton<sup>2</sup></li> <li>• faasi II</li> </ul>	dabigatraani 150 mg x 2 (n=99)	varfariini INR-tavoite 2–3 (n=70)	12 viikkoa	ei-reumaattinen eteisvärinä, ja vähintään yksi seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sepelvaltimotauti<sup>4</sup></li> <li>• kohonnut verenpaine</li> <li>• diabetes</li> <li>• oireinen sydämen vajaatoiminta tai ejektio- frakto &lt; 40 %</li> <li>• aiempi iskeeminen aivohalvaus tai TIA,</li> <li>• ikä ≥ 75 v</li> <li>• sekä varfariinihoito tai vastaavaa vähin- tään 8 viikkoa ennen tutkimukseen mu- kaanottoa.</li> </ul>	Ei kliinistä vaikuttavuutta kuvaavia ensi- sijaisia tulosmuuttajia (fataali tai henkeä uhkaava vuoto, lievä/oleellinen vuoto, lievä/häiritsevä vuoto)  Toissijaiset tulosmuuttajat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• YM: vertiluppa tapahtuma (iskeeminen aivohalvaus, TIA, systeeminen vertiluppa, sydäninfarkti, muu vakava sydäntapahtu- ma ja kokonaiskuolleisuus)</li> <li>• lisäksi kukin yllämainituista erikseen</li> <li>• hyytymistasoa mittaavien verikokeiden muutokset ym. laboratoriotuloksia</li> </ul>	(clinical trials: NCT01227629)
NCT01136408 (I160-49) n=174	2005–2006 (Japani)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• satunnaistettu</li> <li>• rinnakkaiset ryhmät</li> <li>• sokkouttamaton</li> <li>• faasi II</li> </ul>	dabigatraani 110 mg x 2 (n=46)  dabigatraani 150 mg x 2 (n=58)	varfariini INR-tavoite 2–3 <sup>5</sup> (n=62)	12 viikkoa	Ei-läppäperäinen eteisvärinä ja vähintään yksi seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kohonnut verenpaine</li> <li>• diabetes</li> <li>• vasemman kammion vajaatoiminta,</li> <li>• aiempi iskeeminen aivohalvaus tai TIA</li> <li>• ikä ≥ 75 v</li> <li>• sepelvaltimotauti</li> </ul>	Toissijaiset tulosmuuttajat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• YM: iskeeminen tai hemorraginen aivohal- vaus, TIA, systeeminen vertiluppa, sy- däninfarkti, muu vakava sydäntapahtuma ja kuolema</li> <li>• lisäksi kukin yllämainituista erikseen</li> <li>• hyytymistasoa mittaavia laboratoriomuut- tuja</li> </ul>	-

<sup>1</sup> Turvallisuuteen liittyvät tulosmuuttajat (kuten verenvuoto ja infarkti) käsitellään luvussa 5.

<sup>2</sup> Potilaat ja henkilökunta olivat sokkoutettuja dabigatraanin annokselle. Ei sokkoutusta varfariinin tai dabigatraanin käytön suhteen.

<sup>3</sup> Potilaat satunnaistettiin yhteensä kymmeneen hoitoryhmään (n=502). 3 x 3 faktorikoeseitelma, jossa kolme dabigatraanin annosryhmää (50, 150 tai 300 mg x 2) ja kolme ASA-annosryhmää (81 mg, 325 mg tai ei ASA:a). Yksi ryhmä käytti varfariinia INR-tavoitteella 2–3. Kliinisen vaikuttavuuden arvioinnissa huomioidaan ainoastaan kaksi tutkimusryhmää: dabigatraani 150 mg x 2 ilman ASA:a (n=99) ja varfariiniryhmä (n=70).

<sup>4</sup> Noin 30 prosentilla tutkimuksen alussa rekrytoituista potilaista oli sekä ei-reumaattinen eteisvärinä että sepelvaltimotauti.

<sup>5</sup> Potilailla, joiden ikä ≥ 70 vuotta, INR-tavoite oli 1,6–2,6 (lähde: myyntiluvan haltijan submissio NICE:lle).

INR = International Normalised Ratio, TIA= ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (transient ischemic attack), YM = yhdistelmämuuttaja

**Onko meneillään arvioinnin kannalta merkityksellisiä tutkimuksia, joiden tuloksia on vielä julkaisematta? (FIN0002)**

Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa ei tunnustettu yhtään meneillään olevaa tutkimusta, jossa dabigatranin (110 mg tai 150 mg) hoitovaikutusta verrataan varfariiniin (INR 2–3) eteisvärinän antikoagulaatiohoitona.

**Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten validiteetti? (FIN0003)**

On epätodennäköistä, että RE-LY-tutkimukseen liittyviä sellaisia harhan lähteitä, jotka merkittävästi vääristäisivät tutkimuksen tuloksia.

PETRO- ja NCT01136408 -tutkimusten validiteetti on epäselvä johtuen puutteista näiden tutkimusten raportoinnissa. Toisaalta näillä kahdella tutkimuksella on kliinisen vaikuttavuuden arvioinnissa vain pieni painoarvo, koska niiden potilasmäärät olivat pienet, tutkimuksen kesto lyhyt ja tavoitteet erilaiset verrattuna RE-LY-tutkimukseen.

Yhteenveto tutkimusten validiteetista on raportoitu **taulukossa 9**. Potilaiden ja henkilökunnan sokkouttamiseen liittyvän harhan mahdollisuuden lisäksi RE-LY-tutkimuksessa ei tunnustettu muita merkittäviä harhan lähteitä. Sen sijaan PETRO- ja NCT01136408 -tutkimusten raportoinnin puutteista johtuen niiden tuloksiin liittyvä harhan todennäköisyys on epäselvä. Tarkempi kuvaus RE-LY-tutkimuksen validiteetin arvioinnista on raportoitu alla. Kaikkien kolmen tutkimuksen validiteetin arviointi on kuvattu **liitteessä 13**.

**Taulukko 9. Yhteenveto tutkimusten sisäisten harhan lähteiden arvioinnista Cochrane-keskuksen Risk of bias -työkalun mukaisesti.**

	RE-LY	PETRO	NCT01136408 (1160.49)
Satunnaistaminen	+	+	+
Ryhmiinjon naamiointi	+	+	+
Tutkimushenkilöiden ja henkilökunnan sokkouttaminen	-	-	-
Tulosmittauksen sokkouttaminen	+	?/+	+
Tulostapahtumaa koskeva puuttuva tieto	+	?/+	?
Valikoiva raportointi	+	+	?
Muun harhan mahdollisuus	?	?	?

+ = 'harha epätodennäköinen'; - = 'harha todennäköinen'; ? = 'harhan todennäköisyys epäselvä'

**Satunnaistaminen ja ryhmiinjon naamiointi**

RE-LY-tutkimuksessa potilaat on satunnaistettu hoitovaihtoehtoihin asianmukaisesti, minkä seurauksena tutkimusryhmät olivat samankaltaisia tutkimuksen alkaessa.

**Potilaiden ja henkilökunnan sokkouttaminen**

RE-LY-tutkimuksessa potilaat ja henkilökunta olivat tietoisia siitä, oliko tutkimuspotilaalla käytössä dabigatranai vai varfariini. Sekä potilaat että henkilökunta olivat sokkoutettuja dabigatranin annokselle (110 mg tai 150 mg). Puute potilaiden ja henkilökunnan sokkouttamisessa saattaa aiheuttaa sen, että tutkimuksen kohteena olevan lääkehoidon lisäksi tutkimusryhmiä hoidetaan muutoinkin eri tavalla. Lisäksi tietoisuus käytössä olevasta lääkehoidosta saattaa vaikuttaa esimerkiksi potilaiden arvioon hoidon vaikutuksista (esim. terveyteen liittyvään elämänlaatuun) ja haitoista sekä sairaalahoitoon hakeutumiseen. Sokkouttamisen puutteen vaikutus päätulosmuuttujiin (aivohalvaus tai systeeminen veritulppa) sekä toissijaisiin tulosmuuttujiin (**taulukko 8**) liittyviin tuloksiin ja niiden tulkintaan on todennäköisesti vähäisempi verrattuna potilaiden raportointiin tulosmuuttujiin.

RE-LY-tutkimuksessa hoidon tulosten arvioinnista vastaavat henkilöt eivät olleet tietoisia siitä, mihin tutkimusryhmään potilas kuului. Tästä syystä hoidon kliiniset tulokset on todennäköisesti mitattu samalla tavalla eri tutkimusryhmissä.

**Tulostapahtumaa koskeva puuttuva tieto ja hoidon keskeytyminen**

Tulokset analysoitiin hoitoaieanalyysin mukaisesti RE-LY-tutkimuksessa. Tutkimuksen mediaani seuranta-aika oli 2,0 vuotta ja täydellinen seuranta-aineisto saatiin 99,9 prosentilta potilaista.

**Valikoiva raportointi**

Kaikki RE-LY-tutkimuksen protokollassa (Ezekowitz ym. 2009, ClinicalTrials.gov-tunniste: NCT00262600) nimettyihin ensi- ja toissijaisiin tulosmuuttujiin liittyvät tulokset on raportoitu tutkimukseen liittyvissä julkaisuissa. Näiden lisäksi RE-LY-tutkimukseen on liitetty osatutkimus, jonka tavoitteena on vertailla terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) dabigatranilla ja varfariinilla hoidettujen potilaiden välillä (Ezekowitz ym. 2009). Tähän liittyvää julkaisua ei tunnustettu kirjallisuuskatsauksessa.

**Muun harhan mahdollisuus**

RE-LY-tutkimuksen potilaista, jotka käyttivät dabigatranin 220 mg:n vuorokausiannosta, 14,5 % oli keskeyttänyt hoidon ensimmäisen vuoden kuluessa ja 20,7 % kahden vuoden kohdalla. Vastaavasti dabigatranin 300 mg vuorokausiannosta käyttävistä potilaista 15,5 % oli keskeyttänyt ensimmäisen ja 21,2 % kahden vuoden kohdalla.

Dabigatraanihoidon keskeyttäneiden potilaiden oli mahdollista aloittaa varfariini tai muu K-vitamiiniantagonisti. Varfariinihoidon keskeyttäneiden potilaiden osuus oli 10,2 % yhden vuoden ja 16,6 % kahden vuoden kohdalla.

Kaikki kolme arviointiin mukaan otettua tutkimusta olivat teollisuuden rahoittamia.

#### **Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten sovellettavuus? (FIN0004)**

RE-LY-tutkimuksen tulosten arvioitiin kuvaavan dabigatraanin hoitovaikutuksia suomalaisilla dabigatraanihoidon kohderyhmään kuuluvilla eteisvärinäpotilailla kohtalaisesti.

RE-LY-tutkimuksen tulosten sovellettavuutta rajoittavat kuitenkin seuraavat seikat:

- 1) Tutkimuksen tuloksia voidaan soveltaa vain sellaisille potilaille, joiden ominaisuudet vastaavat RE-LY-tutkimuksen poissulkukriteerien perusteella rajattua kohdeväestöä
- 2) RE-LY-tutkimuksessa on suhteellisen lyhyt kahden vuoden seuranta-aika huomioiden, että eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoito on usein elinikäinen.
- 3) RE-LY-tutkimuksen alaryhmäanalyysin tulokset viittaavat siihen, että dabigatraanihoidon hyödyt varfariinihoitoon verrattuna voivat olla sitä vähäisemmät mitä paremmin varfariinihoito (mitattuna aikana INR-hoitotasolla) onnistuu. RE-LY-tutkimuksessa suomalaisten potilaiden aika INR-hoitotasolla (TTR 74 %) oli tutkimuksen keskiarvoa (TTR 64 %) selvästi parempi.

Lisäksi muiden kuin RE-LY-tutkimuksen sovellettavuus arvioitiin lähtökohtaisesti heikoksi niiden ensisijaisen tavoitteenasettelun perusteella.

Tekijöitä, jotka saattavat vaikuttaa arvioinnissa huomioiden tutkimusten tulosten sovellettavuuteen on raportoitu **taulukossa 10. Taulukossa 11** on kuvattu yksittäisten tutkimusten tulosten sovellettavuuteen vaikuttavia tekijöitä.



**Taulukko 10.** Arvioinnissa mukana olevien tutkimusten tulosten sovellettavuuteen vaikuttavia tekijöitä.

	Sovellettavuuteen mahdollisesti vaikuttavat tekijät	Perustelut
<b>Väestö</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aivoinfarktin tai muiden veritulppien riskiin vaikuttavat tekijät               <ul style="list-style-type: none"> <li>CHADS2-riskiluokka</li> <li>ikä</li> <li>sukupuoli</li> <li>kohonnut verenpaine</li> <li>diabetes</li> <li>aiempi aivohalvaus tai TIA</li> <li>valtimosairaus<sup>1</sup></li> <li>sydämen vajaatoiminta</li> <li>aiempi varfariini- tai muu vitamiini-K-antagonistihoido</li> </ul> </li> <li>Tutkimuksen tiukat kelpoisuuskriteerit               <ul style="list-style-type: none"> <li>poissulkukriteerit</li> <li>osuus seuloituista potilaista, jotka otettiin mukaan tutkimukseen</li> </ul> </li> </ul>	<p>Dabigatraanin absoluuttinen vaikutus aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä riippuu potilaan taustariskistä. Suurelta osin riskitekijöiden vertailu RE-LY-tutkimuksessa mukana olleiden henkilöiden ja suomalaisen kohdeväestön välillä ei kuitenkaan ollut mahdollista, koska kuvailevaan tutkimusnäyttöön suomalaisten eteisvärinäpotilaiden ominaispiirteistä liittyy merkittäviä rajoituksia (<b>taulukko 5</b>). Asiantuntija-arvioiden mukaan kuitenkin RE-LY-tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden ominaisuudet vastaavat kohtuullisesti suomalaisten eteisvärinäpotilaiden ominaisuuksia.</p> <p>Tiukkojen kelpoisuuskriteerien seurauksena tutkimusväestö saattaa edustaa huonosti lääkkeen tulevia käyttäjiä. Tutkimusnäyttö dabigatraanin vaikutuksista puuttuu niistä potilasryhmistä, jotka poissuljettiin RE-LY-tutkimuksesta. Mukaanottokriteerit on kuvattu <b>taulukossa 8</b> ja <b>liitetaulukossa 14</b>. Poissulkukriteerit on kuvattu <b>liitetaulukossa 14</b>. Tutkimuspotilaiden piirteet on kuvattu <b>taulukossa 11</b>.</p>
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dabigatraanin annos</li> <li>hoidon kesto</li> <li>hoidon monitorointi</li> <li>hoitoon sitoutuminen</li> <li>liitännäishoidot</li> </ul>	<p>RE-LY-tutkimuksessa käytetyt vuorokausiannokset vastaavat suomalaista hoitokäytäntöä. Dabigatraanin suositusannos on 300 mg vuorokaudessa ja pienempää 220 mg annosta on suositeltu harkittavaksi erityisryhmille (iäkkäät, kohonnut vuotoriski, verapamiliilääkitys).</p> <p>Hoitokäytäntöjen vertailu (hoidon kesto, hoidon monitorointi, hoitoon sitoutuminen ja liitännäishoidot) RE-LY-tutkimuksen ja suomalaisen kohdeväestön välillä ei ollut mahdollista, koska kuvailevaa tutkimusnäyttöä suomalaisista dabigatraanin käyttäjistä ei ole saatavilla. RE-LY-tutkimuksen liitännäishoidot on kuvattu <b>taulukossa 11</b>.</p>
<b>Vertailuhoito</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>INR-hoitotavoite</li> <li>varfariinihoidon onnistuminen</li> </ul>	<p>RE-LY-tutkimuksessa varfariinihoidon INR-tavoite oli 2–3 vastaten suomalaista hoitokäytäntöä. Varfariiniryhmään satunnaistetut potilaat kävivät INR-testissä vähintään neljän viikon välein.</p> <p>Alaryhmäanalyysin tulokset viittaavat siihen, että varfariinihoidon onnistuminen (mitattuna tutkimuskeskuksen keskimääräisenä aikana INR-hoitotasolla 2–3, cTTR) muovaa dabigatraanin hoidon vaikutusta. Dabigatraanin hoidon hyödyt varfariinihoitoon verrattuna voivat olla sitä vähäisemmät mitä paremmin varfariinihoito (mitattuna aikana INR-hoitotasolla) onnistuu. RE-LY-tutkimuksessa suomalaisten potilaiden aika INR-hoitotasolla (TTR 74 %) oli tutkimuksen keskiarvoa (TTR 64 %) selvästi parempi.</p>
<b>Lopputulokset</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>onko dabigatraanin hoidollinen vaikutus potilaiden näkökulmasta merkittäviin lopputulostapahtumiin arvioitu?</li> <li>seuranta-aika</li> </ul>	<p>RE-LY-tutkimuksessa on arvioitu dabigatraanin hoidon vaikutusta eteisvärinän merkittäviin lopputulostapahtumiin, kuten kuolleisuuteen ja aivoinfarktien ilmaantumiseen. Sen sijaan RE-LY:n osatutkimuksen tuloksia dabigatraanin hoidon vaikutuksista terveyteen liittyvään elämänlaatuun ei ole raportoitu. Ensimmäiset ja toissijaiset lopputulostapahtumat on kuvattu <b>taulukossa 8</b>. Lopputulostapahtumien määrittely on luokiteltu tarkemmin <b>liitetaulukoissa 15 ja 16</b>.</p> <p>Eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoito kestää usein vuosia tai loppuelämän. RE-LY-tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli kaksi vuotta.</p>
<b>Hoitoympäristö</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>vastaako tutkimuksen hoitoympäristö suomalaista hoitoympäristöä?</li> </ul>	<p>Suomessa varfariinia käyttävät eteisvärinäpotilaat ovat yleensä perusterveydenhuollon potilaita (varfariinin annosteluohjeet). Tutkimuksessa potilaita hoidettiin RE-LY-tutkimuskeskuksissa. Lisäksi eroja tutkimusmaiden ja Suomen välillä todennäköisesti on, koska varfariinihoidon onnistumisessa oli suuria maidenvälisiä eroja.</p>

<sup>1</sup> Aiempi sydäninfarkti, aortankaaren kalkkeuma tai vaikea ääreisvaltimosairaus.

**Taulukko 11.** Yksittäisten arvioinnissa mukana olevien tutkimusten tulosten sovellettavuuteen vaikuttavia tekijöitä. Suomalaisen kohdeväestön kuvailu perustuu Fimean rekisteritutkimukseen, jonka aineisto poimittiin Kelan resepti- ja erityiskorvauksien rekistereistä (tarkempi kuvaus arviointielementin A0007 kohdalla) (Connolly ym. 2009, Ezekowitz ym. 2007, ClinicalTrials.gov).

	RE-LY DAB110/DAB150/varfariini (n=6015/6076/6022)	PETRO DAB150/varfariini (n=99/70)	NCT01136408 DAB110/DAB150/varfariini (n=46/58/62)	Suomalaiset eteisvärinäpotilaat rekisteritutkimuksen mukaan (erityiskorvausoikeus 207 diagnosoilla I48) (n=29 060), taulukko 5
Ikä (ka, SD)	71 (9)/72 (9)/72 (9)	70 (8)/69 (8)	70 (8)/68 (9)/67 (9)	72 (12)
Sukupuoli, M (%)	64/63/63	85/84	78/91/92	56
Liittämäissairaudet			ei kuvata	
• verenpaineauti, %	79/79/79	79/70		35
• sepelvaltimotauti, %	17/17/16 (aiempi MI)	44/60		24
• sydämen vajaatoiminta, %	32/32/32	44/51		25
• läppävikä, %	0	0		ei tietoa, Virjo ym. 2010: 6,9 %
• diabetes, %	23/23/23	ei kuvata		21
• aiempi aivohalvaus/TIA, %	20/20/20	17/19		ei tietoa, Virjo ym. 2010: 11 %
CHADS <sub>2</sub> -pisteet, %		ei kuvata	ei kuvata	ei tietoa
• 0–1	33/32/31			
• 2	35/35/37			
• 3–6	33/33/32			
Munuaisten vajaatoiminta, potilaiden osuus, %	19 % koko tutkimusväestössä (= kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min, poissulkukriteeri GFR alle 30 ml/min)	ei tietoa (poissulkukriteeri GFR alle 30 ml/min)	ei kuvata	0,8 (vaikea 0,4)
INR-tasolla pysymisen onnistuminen (aika INR-hoitotasolla), %	64 %*	57,2 %	ei kuvata	Hallinen ym. 2006: 63,4 % RE-LY-tutkimuksen suomalaiset potilaat: 74 %* (Wallentin ym. 2010)
Poissulkukriteerit täyttävien potilaiden osuus, %	ei kuvata	ei kuvata	ei kuvata	ei voida tarkasti arvioida - munuaisten vajaatoiminta noin 1 %:lla (todennäköinen aliarvio) - läppävikä tai muu syy antikoagulaatiohoidolle
Dabigataraanin vuorokausiannos	110 mg x 2 tai 150 mg x 2	150 mg x 2	110 mg x 2 tai 150 mg x 2	150 mg x 2 (tai 110 mg x 2, iäkkäät, vuotoriski kohonnut)
Aiempi varfariinihoito, %	50/50/49	ei kuvata	ei kuvata	69
Onko käytössä muita tärkeisiin lopputapah-tumiin vaikuttavia liittämäishoitoja? %-osuudet		ei kuvata	ei kuvata	
• ASA	40/39/41			ei tiedossa
• klopidogreeli	ei kuvata			1,6
• dipyridamolii	ei kuvata			1,4 (dipyridamolii tai dipyridamolii+ASA)
• muu, mikä?	ei kuvata			3 (hepariini)

RE-LY DAB110/DAB150/varfariini (n=6015/6076/6022)	PETRO DAB150/varfariini (n=99/70)	NCT01136408 DAB110/DAB150/varfariini (n=46/58/62)	Suomalaiset eteisvärinäpotilait rekisteri- tutkimuksen mukaan (erityiskorvausolkeus 207 diagnnoosilla 148) (n=29 060), taulukko 5
Muu lääkitys, %-osuudet • ACE:n estäjä, angiotensinisaalipääaja (tai näiden yhdistelmä) • beetasalpaajat • amiodaroni • statiini • protonipumpuinhiihtorit • H2-salpaajat	66/67/66  63/64/62 10/11/11 45/44/44 14/14/14 4/4/4		56  84 (sis. yhdistelmät) 4 44 23 (sis. H2-salpaajat)
Sisältävätkö tärkeimmät loppupahtumat seuraavat? • aivohalvaus • systeeminen veritilppa • verenvuotoon liittynvä aivohalvaus • verenvuotoon liittymätön aivohalvaus, • kokonaiskuolleisuus • vaskulaarikuolleisuus • vuodot • elämäntaatu (miten määritetty)	• kyllä • kyllä • kyllä • kyllä • kyllä • kyllä • kyllä • kyllä • ei  osa on	• kyllä • kyllä • ei yksinään • ei yksinään • kyllä • ei yksinään • kyllä • ei  kyllä	
Ovatoiko mitatut tulosmuuttajat kliinisiä tapahitumia	kyllä (suurin osa)	kyllä	
Onko tutkittu lyhyen vai pitkän aikavälin vaikutuksia, miten aika on määritetty?	pitkä, mediaani 2 vuotta (36 kuukautta)	lyhyt, 12 viikkoa	lyhyt, 12 viikkoa
Hoitoympäristö (millä terveydenhuollon tasolla toimitaan)	monikeskustutkimus, kliinisiä keskuksia, ei kuvata tarkemmin	monikeskustutkimus, ei kuvata tarkemmin	Suomessa potilaat hoidetaan yleensä perusterveydenhuollossa
Eteisvärinäpotilaan riski aivohalvaukselle tai systeemiselle embolialle varfariinihoidossa	1,69 %/vuosi	ei voida laskea	Suomesta ei tietoa

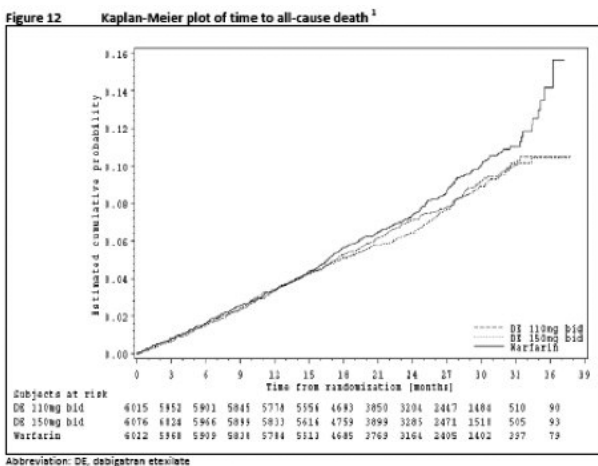
DAB110, dabigatraani annoksella 110 mg x 2; DAB150, dabigatraani annoksella 150 mg x 2  
\*cTTR: tutkimuskeskuksen potilaiden keskimääräinen aika INR-hoitotasolla

## Miten dabigatraani vaikuttaa kuolleisuuteen varfariiniin verrattuna? (D0001)

Pelkkään RE-LY-tutkimuksen näyttöön perustuen ei voida tehdä yksiselitteisiä johtopäätöksiä siitä, miten dabigatraanihoito (110 mg tai 150 mg) vaikuttaa kokonaiskuolleisuuteen varfariinihoitoon verrattuna. Näytön aste arvioitiin kohtalaiseksi (FIN0007).

Alaryhmäanalyysin perusteella näyttää siltä, että varfariiniin verrattuna dabigatraanihoidon (110 mg tai 150 mg) kuolleisuuden kohdistuvan vaikutuksen suuruus muovautuu varfariinihoidon onnistumisen mukaan. Jos varfariinihoito onnistuu huonosti INR-hoitotasolla mitattuna, dabigatraanihoito voi pienentää kokonaiskuolleisuutta. Näyttöä dabigatraanihoidon vaikutuksesta kuolleisuuteen ei ole hyvin onnistuneeseen varfariinihoitoon verrattuna.

Näyttö hoidon vaikutuksesta kuolleisuuteen perustuu RE-LY-tutkimukseen (n=18 113), jossa seuranta-ajan mediaani oli kaksi vuotta. PETRO- ja NCT01136408-tutkimusten seuranta-aikana (12 viikkoa) ei raportoitu kuolemia. Tarkempi kuvaus dabigatraanihoidon vaikutuksesta kokonaiskuolleisuuteen on raportoitu **kuvasa 2** ja **taulukossa 12**.



**Kuva 2.** Kaplan-Meier-kuvaaja: kuolleisuus. Pystyakselilla kumulatiivinen kuolleisuusosuus ja vaaka-akselilla aika satunnaistamisesta kuukausina RE-LY-tutkimuksessa dabigatraani- (110 mg ja 150 mg) ja varfariiniryhmissä. (Lähde: valmistajan submittio NICE:lle).

Kuolleisuutta koskevaa alaryhmäanalyysinäyttöä oli käytettävissä ainoastaan RE-LY-tutkimuksesta liittyen varfariinihoidon onnistumiseen, jota mitattiin aikana INR-hoitotasolla. Raportissa hoitotaso oli määritelty tutkimuskeskuksittain keskiarvona kaikkien tutkimushenkilöiden henkilökohtaisista hoitotasolla olevien INR-arvojen osuudesta (Wallentin 2010). Keskukset oli jaettu 4 ryhmään cTTR-arvojen perusteella.

Alaryhmäanalyysin tulokset raportoidaan **taulukossa 12**. Alaryhmäanalyysin mukaan on viitteitä siitä, että dabigatraanihoidon (110 mg tai 150 mg) suhteellinen vaikutus muovautuu varfariinihoidon onnistumisen mukaan siten, että dabigatraanihoidolla mahdollisesti saavutettavat hyödyt (varfariiniin verrattuna) ovat sitä vähäisemmät, mitä paremmin varfariinihoito onnistuu. Vastaava ilmiö on havaittavissa melko johdonmukaisesti myös useissa muissa RE-LY-tutkimuksessa mitatuissa tulosuuttujissa. RE-LY-tutkimukseen osallistuneiden suomalaisten tutkimuskeskusten cTTR-arvoja ei ole raportoitu, mutta tutkimukseen osallistuneiden suomalaisten potilaiden yksilökohtainen TTR oli keskimäärin 74 %, jonka perusteella voidaan olettaa, että suomalaiset tutkimuskeskukset kuuluivat kahteen korkeimpaan cTTR-ryhmään.

**Taulukko 12.** Dabigatraanin vaikutus kokonaiskuolleisuuteen varfariiniin verrattuna RE-LY-tutkimuksessa (Connolly ym. 2009, Wallentin ym. 2010).

Tulosmuuttuja: kuolleisuus	Dabigatraani 110 mg				Dabigatraani 150 mg				Varfariini		
	n	Tapah- tumien määrä	%/ vuosi	Suhteellinen riski (95 % luottamusväli) varfariiniin verrattuna	n	Tapahtu- mien määrä	%/ vuosi	Suhteellinen riski (95 % luottamusväli) varfariiniin verrattuna	n	Tapahtu- mien määrä	%/ vuosi
<b>Kaikki</b>	6015	446	3,75	0,91 (0,80–1,03) p=0,13*	6076	438	3,64	0,88 (0,77–1,00) p=0,051*	6022	487	4,13
<b>Alaryhmäanalyysit</b>											
<b>cTTR** %</b>			<b>/100 potilas- vuotta</b>				<b>/100 potilas- vuotta</b>				<b>/100 potilas- vuotta</b>
< 57,1	1497	120	4,17	0,73 (0,58–0,92)	1509	112	3,85	0,67 (0,53–0,85)	1504	161	5,72
57,1–65,5	1524	121	3,97	0,97 (0,75–1,24)	1526	115	3,75	0,92 (0,71–1,18)	1514	123	4,09
65,5–72,6	1474	95	3,19	0,86 (0,65–1,13)	1484	108	3,64	0,98 (0,75–1,28)	1487	110	3,70
> 72,6	1482	105	3,60	1,18 (0,89–1,57)	1514	99	3,30	1,08 (0,81–1,44)	1509	91	3,04
P-arvo (interaktio)				0,066				0,052			

\* superioriteettianalyysi

\*\* cTTR: tutkimuskeskuksen potilaiden keskimääräinen aika INR-hoitotasolla

### Miten dabigatraani vaikuttaa sydän- ja verisuonitautikuolleisuuteen varfariiniin verrattuna? (D0002)

Dabigatraanin 150 mg:n annos ehkäisee sydän- ja verisuonitautikuolleisuutta varfariinihoitoa paremmin. Dabigatraanin 110 mg:n annos ei ole varfariinia parempi sydän- ja verisuonitautikuolemien ehkäisyssä. Näytön aste arvioitiin kohtalaiseksi (FIN0007).

Näyttö hoidon vaikutuksesta perustuu RE-LY-tutkimukseen (n=18 113), jossa seuranta-ajan mediaani oli kaksi vuotta. PETRO- ja NCT01136408 -tutkimuksissa ei raportoitu erikseen sydän ja verisuonitautikuolemia. RE-LY-tutkimuksessa sydän- ja verisuonitautikuolemiksi mää-

riteltiin myös verenvuotoihin liittyvät kuolemat (Ezekowitz ym. 2009).

RE-LY-tutkimuksen tulokset dabigatraanin (110 mg tai 150 mg) vaikutuksista on raportoitu **taulukossa 13**. RE-LY-tutkimuksessa sydän- ja verisuonitautitapahtumista johtuva kuolleisuusosuus oli 2,69 %, 2,43 % ja 2,28 % vuodessa varfariinia sekä dabigatraanin 110 mg:n ja 150 mg:n annosta käyttävissä tutkimusryhmissä. Tulosten perusteella voidaan arvioida, että vuodessa on hoidettava 244 potilasta dabigatraanin 150 mg:n annoksella varfariinin sijaan, jotta vältettäisiin yksi sydän- ja verisuonitautikuolema (NNT-luku). Alaryhmäanalyysistä sydän- ja verisuonitautikuolleisuuteen liittyen ei ole käytettävissä.

**Taulukko 13.** Dabigatraanin vaikutus sydän- ja verisuonitautikuolleisuuteen varfariiniin verrattuna RE-LY-tutkimuksessa (Connolly ym. 2009).

Tulosmuuttuja: sydän- ja verisuonitautikuolleisuus	Dabigatraani 110 mg (n=6015)	Dabigatraani 150 mg (n=6076)	Varfariini (n=6022)	Dabigatraani 110 mg vs. varfariini	Dabigatraani 150 mg vs. varfariini
<b>Tapahtumien lkm 1</b>	289	274	317		
<b>Ilmaantuvuus-osuus, % / vuosi</b>	2,43	2,28	2,69		
<b>Suhteellinen riski (95 % luottamusväli)</b>				0,90 (0,77–1,06) p <sup>2</sup> =0,21	0,85 (0,72–0,99) p <sup>2</sup> =0,04
<b>Absoluuttinen riskiero, %-yksikköä/vuosi (95% luottamusväli)</b>				0,26 (-0,30–0,82)	0,41 (-0,14–0,96)
<b>NNT-luku<sup>3</sup></b>				385	244

<sup>1</sup> Kuolemien lukumäärä seuranta-aikana.

<sup>2</sup> P-arvo superioriteetti-analyysistä

<sup>3</sup> NNT: arvio potilasmäärästä, joka on hoidettava vuodessa, jotta vältettäisiin yksi tapahtuma (number needed to treat).

## Miten dabigatraani vaikuttaa aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ilmaantumiseen varfariiniin verrattuna? (D0006)

RE-LY-tutkimuksen perusteella dabigatraanihoito (110 mg ja 150 mg) ei ole varfariinia huonompi aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä. Sen lisäksi dabigatraanin 150 mg:n annos osoitettiin varfariinihoitoa paremmaksi näiden tapahtumien ehkäisyssä. Näytön aste arvioitiin kohtalaiseksi aivohalvausten ja matalaksi systeemisten veritulppien ehkäisyvaikutuksen suhteen (FIN0007).

Alaryhmäanalyyseiden perusteella dabigatraanihoidon 110 mg x 2 vaikutus varfariinihoitoon verrattuna ei muovaudu varfariinihoidon onnistumisen mukaan. Selkeää johtopäätöstä vaikutuksen muovautumisesta ei voida tehdä myöskään 150 mg:n annoksesta. Toisaalta alaryhmäanalyyseiden tulokset yhdessä muun tutkimusnäytön kanssa viittaavat siihen, että dabigatraanihoidolla (150 mg) saatava hyöty varfariinihoitoon verrattuna voi olla sitä vähäisempi, mitä paremmin varfariinihoito onnistuu, ja toisaalta sitä suurempi, mitä huonommin varfariinihoito onnistuu.

Munuaisten toimintatason (kreatiniinipuhdistuman) mukaisesta alaryhmäanalyyseistä ei voida tehdä selkeitä johtopäätöksiä vaikutuksen muovautumisesta.

Näyttö hoidon vaikutuksesta perustuu RE-LY-tutkimukseen, jossa aivohalvaukset ja systeemiset veritulpat olivat ensisijainen lopputulostapahtuma. Tutkimuksen tulokset dabigatraanin (110 mg tai 150 mg) vaikutuksista tähän yhdistelmämuuttujaan on raportoitu **taulukossa 14** ja **kuvassa 3**. Lisäksi tutkimuksen tulokset päätetapahtumittain eroteltuina (verenvuodosta johtuva aivohalvaus, hapenpuutteesta johtuva (iskeeminen) aivohalvaus, systeeminen veritulppa jne) on raportoitu **taulukossa 15**. RE-LY-tutkimuksen perusteella ei ole näyttöä siitä, että dabigatraani olisi varfariinia parempi tai huonompi systeemisten veritulppaamien ehkäisyssä kummallakaan tutkitulla annostuksella. Aivohalvausten ja systeemisten

veritulppien vuosittaiset ilmaantuvuusosuudet varfariini- ja dabigatraani (110 mg ja 150 mg) -ryhmissä olivat 1,71 %, 1,54 % ja 1,11 %. Vuodessa olisi hoidettava keskimäärin 167 potilasta dabigatraanin 150 mg:n annoksella varfariinin sijaan, jotta vältettäisiin yksi aivohalvaus tai systeeminen veritulppa (NNT-luku).

Aivohalvaus ja systeeminen veritulppa eivät olleet PETRO- ja NCT01136408 (1160.49) -tutkimusten ensisijaisia lopputulostapahtumia. PETRO:n tutkimusväestössä ei ilmaantunut yhtään tapahtumaa 12 viikon seuranta-aikana. NCT01136408-tutkimuksessa 1 potilas (1,6 %) sai aivohalvauksen varfariiniryhmässä.

### RE-LY-tutkimuksen alaryhmäanalyysejä

Alaryhmäanalyyseiden tulokset raportoidaan **taulukossa 14**. Alaryhmäanalyyseiden perusteella dabigatraanihoidon 110 mg x 2 vaikutus varfariinihoitoon verrattuna ei muovaudu varfariinihoidon onnistumisen mukaan. Selkeää johtopäätöstä vaikutuksen muovautumisesta ei voida tehdä myöskään 150 mg:n annoksesta. Toisaalta alaryhmäanalyyseiden tulokset yhdessä muun tutkimusnäytön kanssa viittaavat siihen, että dabigatraanihoidosta (150 mg) saatavat hyödyt varfariinihoitoon verrattuna voivat olla vähäisemmät, mikäli varfariinihoito onnistuu hyvin, verrattuna siihen, että varfariinihoito onnistuu huonosti. Suomalaiset tutkimuskeskukset kuuluivat todennäköisesti korkeimpaan tai kahteen ylimpään cTTR-ryhmään (suomalaisten potilaiden yksilöllisen TTR:n keskiarvo oli 74 %).

Munuaisten toimintatasoon liittyvä alaryhmäanalyysejä on biologiselta kannalta perusteltu, koska dabigatraanin poistuminen elimistöstä hidastuu munuaisten vajaatoiminnassa, jolloin munuaisten vajaatoiminta pidentää lääkkeen puoliintumisaikaa. Kreatiniinipuhdistumatason mukaisen alaryhmäanalyyseiden tulosten perusteella ei voida tehdä selkeitä johtopäätöksiä vaikutuksen muovautumisesta kummallakaan dabigatraanihoitoannoksella. Munuaisten toimintatason suhteen ei ole käytettävissä tarkempia tietoja ryhmien kliinisistä piirteistä RE-LY-tutkimuksessa.

**Taulukko 14.** Dabigatraanihoidon vaikutus aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ilmaantumiseen varfariiniin verrattuna RE-LY-tutkimuksessa (lähteet Connolly ym. 2009, Connolly ym. 2010, Wallentin ym. 2010, valmisteyhteenvedo, myyntiluvan haltijan submitso NICE:lle).

Tulosmuuttaja: Aivohalvaus tai systeeminen veritulppa	Dabigatraani 110 mg				Dabigatraani 150 mg				Varfariini		
	Ko-konainen	Tapah-tumia	Ilmaan-tuvuus-osuus %/vuosi <sup>1</sup>	Suhteellinen riski verrattuna varfariiniin (95 % luottamusväli)	Ko-konainen	Tapah-tumia	Ilmaan-tuvuus-osuus %/vuosi <sup>1</sup>	Suhteellinen riski verrattuna varfariiniin (95 % luottamusväli)	Ko-konainen	Tapah-tumia	Ilmaan-tuvuus-osuus %/vuosi <sup>1</sup>
<b>Kaikki</b>	6015	183	1,54	0,90 (0,74–1,10) absoluuttinen riskinalenema 0,17 %	6076	134	1,11	0,65 (0,52–0,81) absoluuttinen riskinalenema 0,60 %	6022	202	1,71
<b>Alaryhmäanalyysit</b>											
<b>Varfariinihoidon onnistuminen (cTTR* %)</b>											
< 57,1	1497	55	1,91	1,00 (0,68–1,45)	1509	32	1,10	0,57 (0,37–0,88)	1504	54	1,92
57,1–65,5	1524	41	1,67	0,81 (0,56–1,17)	1526	32	1,04	0,50 (0,33–0,77)	1514	62	2,06
65,5–72,6	1474	40	1,34	0,89 (0,58–1,36)	1484	31	1,04	0,69 (0,44–1,09)	1487	45	1,51
> 72,6	1482	36	1,23	0,92 (0,59–1,45)	1514	38	1,27	0,95 (0,61–1,48)	1509	40	1,34
<b>P-arvo (interaktio)</b>				0,89				0,20			
<b>Munuaisten toimintataso (kreatiniini-puhdistuma (ml/min))</b>											
30–50	3505	51	2,15	0,89 (0,61–1,31)		28	1,52	0,47 (0,30–0,74)		53	2,78
50–79	8766	91	1,70	0,91 (0,68–1,20)		66	1,20	0,65 (0,47–0,88)		102	1,76
80 tai >	5826	33	0,94	0,83 (0,52–1,32)		28	0,75	0,71 (0,44–1,15)		39	0,98
<b>P-arvo (interaktio)</b>				0,60				0,54			

<sup>1</sup> varfariinihoidon onnistumisen mukaisessa alaryhmäanalyysissä ilmaantuvuusosuus ilmoitetaan / 100 potilasvuotta

\* cTTR: tutkimuskeskuksen potilaiden keskimääräinen aika INR-hoitotasolla

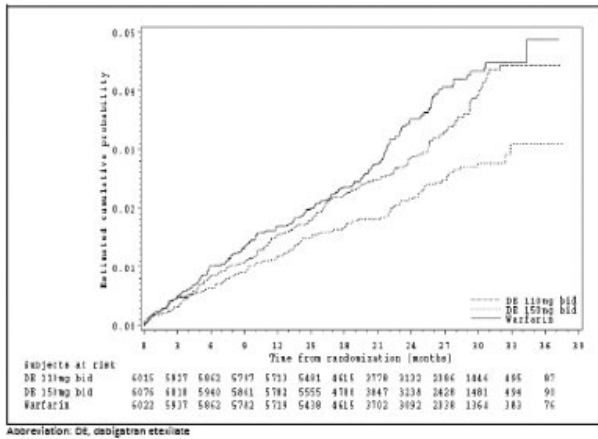
**Taulukko 15.** Erittely dabigatraanin vaikutuksesta eri aivohalvaustyyppien ja systeemisten veritulppien riskiin varfariiniin verrattuna RE-LY-tutkimuksessa (lähteet Connolly ym. 2009, valmisteyhteenvedo).

	Dabigatraani 110 mg (n=6015)			Dabigatraani 150 mg (n=6076)			Varfariini (n=6022)	
	Tapah-tumien lkm	Ilmaan-tuvuus-osuus, %/vuosi	Suhteellinen riski varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	Tapah-tumien lkm	Ilmaan-tuvuus-osuus, %/vuosi	Suhteellinen riski varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	Tapah-tumien lkm	Ilmaan-tuvuus-osuus, %/vuosi
<b>Aivohalvaus</b>	171	1,44	0,92 (0,74–1,13) P-arvo=0,41	122	1,01	0,64 (0,51–0,81) P-arvo < 0,001	185	1,57
• Verenvuodosta joh-tuva (hemorraginen) aivohalvaus	14	0,12	0,31(0,17–0,56) P-arvo < 0,001	12	0,10	0,26 (0,14–0,49) P-arvo < 0,001	45	0,38
• Verenvuotoon liittymättömät aivohalvaukset <sup>1</sup>	159	1,34	1,11 (0,89–1,40) P-arvo=0,35	111	0,92	0,76 (0,60–0,98) P-arvo=0,03	142	1,20
• Iskeeminen aivohalvaus	152	1,28	1,13 (0,89–1,42) P-arvo=0,3139	103	0,86	0,75 (0,58–0,97) P-arvo=0,0296	134	1,14
• Systeeminen veritulppauma	15	0,13	0,71 (0,37–1,38) P-arvo=0,3099	13	0,11	0,61 (0,30–1,21) P-arvo=0,1582	21	0,18

<sup>1</sup> hapenpuutteesta johtuvat (iskeemiset) tai luokittelemattomat

Kaikki P-arvot ovat superioriteetti-analyyseistä.

Figure 9 Kaplan-Meier plot of time to first stroke/SE<sup>2</sup>



**Kuva 3.** Kaplan-Meier-kuvaaja: aivohalvauksen tai systeemisen veritulpan ilmaantuminen. Pystyaksellilla kumulatiivinen tapahtumaosuus ja vaaka-akselilla aika satunnaistamisesta kuukausina RE-LY-tutkimuksessa dabigatraani- (110 mg ja 150 mg) ja varfariiniryhmissä. (Lähde: valmistajan submitsointi NICE:lle).

### Miten dabigatraani vaikuttaa sairaalahoitoon tarpeeseen varfariiniin verrattuna? (D0010)

RE-LY-tutkimuksen tulosten perusteella dabigatraani 150 mg x 2 ei vähennä sairaalahoitoon tarvetta varfariiniin verrattuna. Sen sijaan tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että dabigatraani 110 mg x 2 -hoitoon liittyy vähäisempi sairaalahoitoon tarve varfariiniin verrattuna. Näytön aste arvioitiin matalaksi (FIN0007).

**Taulukossa 16** kuvataan RE-LY-tutkimuksen tulokset dabigatranin vaikutuksista sairaalahoitoon joutumiseen varfariiniin verrattuna.

**Taulukko 16.** Dabigatranin vaikutus sairaalahoitoon joutumiseen varfariiniin verrattuna. RE-LY-tutkimuksen tulokset (Connolly ym. 2009).

	Dabigatraani 110 mg (n=6015)	Dabigatraani 150 mg (n=6076)	Varfariini (n=6022)	Dabigatraani 110 mg vs. varfariini	Dabigatraani 150 mg vs. varfariini
<b>Tapahtumien lkm<sup>1</sup></b>	2311	2430	2458		
Ilmaantuvuusosuus, %/vuosi	19,4	20,2	20,8		
<b>Suhteellinen riski</b> (95 % luottamusväli)				0,92 (0,87–0,97) P <sup>2</sup> =0,0003	0,97 (0,92–1,03) P <sup>2</sup> =0,34
<b>Absoluuttinen riskiero</b> %-yksikköä/vuosi (95 % luottamusväli)				1,4 (-0,88–3,68)	0,6 (-1,66–2,86)
<b>NNT-luku<sup>3</sup></b>				588	167

<sup>1</sup> Sairaalahoitoon joutumisten lukumäärä seuranta-aikana.

<sup>2</sup> P-arvo superioriteetti-analyysistä

<sup>3</sup> NNT: arvio potilasmäärästä, joka on hoidettava vuodessa, jotta vältettäisiin yksi tapahtuma (number needed to treat).

### Miten dabigatraani vaikuttaa yleiseen terveyteen liittyvään tai sairauskohtaiseen elämänlaatuun varfariiniin verrattuna? (D0012, D0013)

RE-LY-tutkimukseen on liitetty osatutkimus, jonka tavoitteena on vertailla terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) dabigatranilla ja varfariinilla hoidettujen potilaiden välillä (Ezekowitz ym. 2009). Julkaistua näyttöä siitä, miten dabigatraani vaikuttaa terveyteen liittyvään elämänlaatuun varfariiniin verrattuna, ei tunnistettu kirjallisuuskatsauksessa.

### Kokevatko potilaat hyötynsä dabigatranin käytöstä varfariiniin verrattuna? (D0017)

Potilasnäkökulmaan liittyvää julkaistua näyttöä ei tunnistettu kirjallisuuskatsauksessa



## Mikä on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten perusteella saadun näytön aste? (FIN0007)

Näyttö dabigatraanihoidon hoidollisista vaikutuksista varfariiniin verrattuna eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoitona on peräisin yhdestä satunnaistetusta kokeesta (RE-LY). Näytön asteen arvioinnin perusteella tutkimusnäyttöön perustuvat estimaatit hoidon vaikutuksista ovat kohtalaisen uskottavia eli dabigatraanihoidon todelliset hoidolliset vaikutukset varfariiniin verrattuna ovat todennäköisesti lähellä RE-LY-tutkimukseen perustuvia estimoituja vaikutuksia.

On myös mahdollista, että todellinen vaikutus eroaa merkittävästi tutkimusnäyttöön perustuvasta estimaatista näytön sovellettavuuteen liittyvistä rajoituksista johtuen. Sovellettavuuteen saattavat vaikuttaa RE-LY-tutkimuksessa käytetyt poissulkukriteerit ja suhteellisen lyhyt kahden vuoden seuranta-aika. Lisäksi RE-LY-tutkimuksen alaryhmäanalyysin tulosten mukaan varfariinihoidon onnistuminen voi olla dabigatraanihoidon suhteellista vaikutusta muovaava tekijä, jolloin dabigatraanihoidosta saatava hyöty voi olla sitä suurempi, mitä huonommin varfariinihoito onnistuu.

Näytön asteella tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavina pidämme tutkimusnäyttöön perustuvia estimaatteja hoidon vaikutuksista. RE-LY-tutkimuksen (Connolly ym. 2009) lisäksi dabigatraanihoidon vaikutuksia on tutkittu kahdessa faasin II tutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa seuranta-aika oli 12 viikkoa, ja niiden ensisijainen tavoite oli etsiä dabigatraanin turvallista annosta ja verrata dabigatraanin turvallisuutta varfariiniin. Koska näiden tutkimusten painoarvo dabigatraanin hoidollisen vaikutuksen arvioinnissa on pieni, ei niiden perusteella saadun näytön astetta arvioitu.

**Taulukossa 17** kuvataan lopputulostapahtumien mukaan niitä tekijöitä, jotka vaikuttavat arvioinnissa käytettävissä olevan näytön asteeseen. Tulosten yhteneväisyyttä ei ollut mahdollista arvioida. Vertailunäyttö oli suoraa eikä epäsuoria vertailuja tarvittu. Julkaisemattomia tutkimuksia ei tunnustettu tutkimustietokannoista. Alla on kommentteja niistä näytön osa-alueista, joissa tunnustettiin rajoitteita.

## Validiteetti

RE-LY-tutkimuksen validiteettiin vaikuttavia tekijöitä on kuvattu tarkemmin **arviointielementissä FIN0003**. RE-LY-tutkimuksessa potilaat ja henkilökunta olivat tietoisia siitä, oliko tutkimuspotilaalla käytössä dabigatraani vai varfariini. Puutteet potilaiden ja henkilökunnan sokkouttamisessa saattavat aiheuttaa sen, että tutkimuksen kohteena olevan lääkehoidon lisäksi tutkimusryhmiä hoidetaan muutoinkin eri tavalla. Tietoisuus käytössä olevasta lääkehoidosta saattaa vaikuttaa esimerkiksi potilaiden sairaalahoitoon hakeutumiseen.

## Tulosten tarkkuus

Tulosten tarkkuus on esitetty 95 % luottamusvälien avulla (**taulukot 12–16**). RE-LY-tutkimuksen tuloksiin ei liity merkittävää epätarkkuutta lukuun ottamatta systeemiin veritulppiin liittyviä tuloksia. Viimeksi mainittujen tapahtumien ilmaantuvuusosuus oli pieni (**taulukko 15**).

## Näytön sovellettavuus

Seuraavien seikkojen arvioitiin rajoittavan RE-LY-tutkimuksen tulosten sovellettavuutta suomalaisiin eteisvärinäpotilaisiin (**arviointielementti FIN0004**):

- 1) Tutkimuksen tuloksia voidaan soveltaa vain sellaisille potilaille, joiden ominaisuudet vastaavat RE-LY-tutkimuksen poissulkukriteerien perusteella rajattua kohdeväestöä.
- 2) RE-LY-tutkimuksessa on suhteellisen lyhyt kahden vuoden seuranta-aika. Eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoito on usein elinikäinen.
- 3) RE-LY-tutkimuksen alaryhmäanalyysin tulokset viittaavat siihen, että dabigatraanihoidon hyödyt varfariinihoitoon verrattuna voivat olla sitä vähäisemmät mitä paremmin varfariinihoito (mitattuna aikana INR-hoitotasolla) onnistuu. Suomalaisen RE-LY-tutkimuspotilaiden yksilöllinen aika INR-hoitotasolla oli RE-LY-tutkimuksen keskiarvoa selvästi parempi.

Muiden tutkimusten kuin RE-LY-tutkimuksen sovellettavuus arvioitiin lähtökohtaisesti heikoksi niiden ensisijaisen tavoitteenasettelun perusteella.

**Taulukko 17.** Yhteenvedo näytön asteesta ja siihen vaikuttavista tekijöistä jaoteltuna lopputulostapahtumien mukaan. Tutkimusnäyttö dabigatraanin hoidollisista vaikutuksista perustuu yhteen satunnaistettuun kokeeseen (n=18 113).

Lopputulos-tapahtuma	NÄYTÖN ASTE	Tutkimuksen rajoitukset (validiteetti)	Tulosten tarkkuus	Tulosten yhteneväisyys	Suora vertailu	Näytön sovellettavuus	Julkaisuharha
Kuolleisuus	Kohtalainen	Harha epätodennäköinen	Ei merkittäviä rajoituksia	Ei relevantti	Ei merkittäviä rajoituksia	Merkittäviä rajoituksia	Ei todennäköinen
Sydän- ja verisuonitautikuolleisuus	Kohtalainen	Harha epätodennäköinen	Ei merkittäviä rajoituksia	Ei relevantti	Ei merkittäviä rajoituksia	Merkittäviä rajoituksia	Ei todennäköinen
Aivohalvaus tai systeeminen veritulppa	Kohtalainen	Harha epätodennäköinen	Ei merkittäviä rajoituksia	Ei relevantti	Ei merkittäviä rajoituksia	Merkittäviä rajoituksia	Ei todennäköinen
Aivohalvaus	Kohtalainen	Harha epätodennäköinen	Ei merkittäviä rajoituksia	Ei relevantti	Ei merkittäviä rajoituksia	Merkittäviä rajoituksia	Ei todennäköinen
Systeeminen veritulppa	Matala	Harha epätodennäköinen	Merkittäviä rajoituksia	Ei relevantti	Ei merkittäviä rajoituksia	Merkittäviä rajoituksia	Ei todennäköinen
Sairaalahoidon tarve	Matala	Harha mahdollinen	Ei merkittäviä rajoituksia	Ei relevantti	Ei merkittäviä rajoituksia	Merkittäviä rajoituksia	Ei todennäköinen

## 5.4 Kommentit

### Aivohalvausriski varfariinihoidon aikana

RE-LY-tutkimuksessa varfariinia käyttäneiden potilaiden vuosittainen aivohalvausriski oli 1,69 %, mikä vastaa tuoreiden muilla antikoagulantteilla tehtyjen tutkimusten vastaavia osuuksia (1,6–2,4 %) (Granger ym. 2011, Patel ym. 2011), järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa vuosilta 1996–2007 saatua tapahtumaosuutta 2,2 % (Hart ym. 2007) sekä tuoreessa järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa saatua tapahtumaosuutta 1,66 % (95 % luottamusväli 1,41–1,91 %) (Agarwal ym. 2012).

### Varfariinihoidon onnistuminen

RE-LY-tutkimuksen alaryhmäanalyysin perusteella dabigatraanin suhteellinen vaikutus varfariiniin verrattuna voi muovautua varfariinihoidon onnistumisen mukaan, mikä todennäköisesti liittyy siihen, että varfariinihoidosta saatavat hyödyt ovat sitä suuremmat, mitä paremmin hoito onnistuu (Jones ym. 2005, Connolly ym. 2008). RE-LY-tutkimuksessa varfariinia käyttäneiden potilaiden keskimääräinen aika INR-hoitotasolla (yksilöllinen TTR) oli 64 %. Suomalaisten potilaiden vastaava luku oli 74 %. Niiden tutkimuskeskusten potilaat, joissa varfariinihoidon onnistumisessa (mitattuna cTTR-arvolla) oli ongelmia, näyttivät RE-LY-tutkimuksessa eroavan joiltakin ominaispiirteiltään niiden tutkimuskeskusten potilaista, joissa varfariinihoidon toteutus oli onnistunut paremmin. Huonon hoitotasapainon keskusten tutkimushenkilöillä oli muun muassa suurempi veritulppatapahtumien riski ja lisäksi he erosivat liittämissä hoitojen käytössä paremman hoitotasapainon keskusten tutkimushenkilöistä (Wallentin ym. 2010). Tutkimuksen raporteista ei käy ilmi, missä määrin poikkeavat INR-arvot olivat hoitoalueen ylä- tai alapuolella.

Suomesta ei ole käytettävissä riittävästi ajantasaista tietoa siitä, kuinka eteisvärinäpotilaiden varfariinihoito onnistuu. Viitaniemen ym. (1999) tutkimuksessa perusterveydenhuollossa hoidettujen eteisvärinäpotilaiden (522 potilasta) protrombiiniaika (vastaten INR-seurantaa) oli tutkimuksen alussa 85 %:lla ja yhden vuoden kohdalla 81 %:lla potilaista hoitoalueella. Hallisen ym. (2006) selvityksessä yhden vuoden perusterveydenhuollon tason seurannassa (vuonna 2002) potilaiden (potilasmäärä oli 250) INR-arvot olivat hoitoalueella 63,4 %:ssa mittauksista. 23,9 % mittauksista oli alle viitealueen ja 12,7 % yli viitealueen. Hyvä INR-kontrolli saavutettiin 34,6 %:lla potilaista. Tuore retrospektiivinen selvitys tarkasteli INR-seurannan toteutumista perusterveydenhuollossa Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin alueella (potilasmäärä 26 559). Selvityksessä oli mukana eteisvärinäpotilaiden lisäksi myös muista syistä varfariinihoitoa käyttäviä potilaita (jolloin potilaiden INR-tavoite saattoi olla eteisvärinäpotilaiden tavoitteesta poikkeava). Kokonaisuudessaan INR-tulostasot olivat hyviä: 63,6 % tuloksista oli hoitoalueella (2,0–3,0) ja 77,5 % oli ns. laajennetulla hoitoalueella (1,9–3,5) (Helin ym. 2012). Suomessa eteisvärinäpotilaiden varfariinihoidon onnistumiseen liittyvää tutkimusnäyttöä tarvitaan yhteiskunnan näkökulmasta. Sen sijaan potilaskohtaisesti varfariinihoidon onnistumisen arviointi on mahdollista.

Kahden järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaan (yhteensä 75 tutkimusta ja noin 72 000 tutkimuspotilasta) randomisoiduissa tai kohorttitutkimuksissa varfariinihoidon onnistumiseen vaikuttaa hoitopaikka sekä itsehoito. Aika INR-hoitotasolla on parempi, mikäli hoidosta vastaa antikoagulaatioklinikka. (van Walraven ym. 2006, Baker

ym. 2009) Varfariinihoidon onnistumista tukevia rakenteita olisivat näiden selvitysten mukaan keskitetyt antikoagulaatioklinikat sekä itse seuranta. Ruotsalaisen rekisteritiedon mukaan eteisvärinäpotilaiden aika INR-hoitosalla oli 76,5 % vuonna 2008 (potilaiden määrä oli 18 391, rekisterissä on mukana eteisvärinäpotilaiden lisäksi laskimoveritulppa- ja sydänlappapotilaita) (Wieloch ym. 2011). Ruotsissa varfariinihoidon ohjaaminen on keskitetty antikoagulaatiokeskuksiin, joita on sekä perusterveydenhuollossa että sairaaloiden yhteydessä.

### Varfariinihoidon onnistumiseen liittyvät muut alaryhmäanalyysit

**Taulukkoon 18** on koottu varfariinihoidon onnistumiseen liittyviä tuloksia dabigatraanin suhteellisesta vaikutuksesta yhdistelmäolosuhteisiin varfariiniin verrattuna. Näiden analyysien tulokset yhdessä muun tutkimusnäytön kanssa voivat viitata siihen, että dabigatraanin suhteellinen vaikutus voi muovautua varfariinihoidon onnistumisen mukaan useissa yhdistelmäolosuhteissa.

### Hoidon keskeytyminen

RE-LY-tutkimuksessa dabigatraanihoidon keskeyttäneiden osuus oli 21 % keskimäärin kahden vuoden kohdalla. Vastaavasti varfariinihoidon keskeyttäneiden potilaiden osuus oli 17 %. Hoidon keskeytymisen syynä oli yleisimmin potilaan oma päätös (Connolly ym. 2009).

### Tutkimusnäytön aikajänne

Kliininen näyttö dabigatraanihoidosta on tällä hetkellä lyhytaikaista. RE-LY-tutkimuksen keskimääräinen seuranta-aika oli noin 2 vuotta. Käytön yleistyessä saadaan lisänäyttöä lääkkeen vaikuttavuudesta pitkäaikaisessa käytössä.

**Taulukko 18.** Dabigatraanihoidon suhteellinen vaikutus yhdistelmäolosuhteisiin varfariiniin verrattuna RE-LY-tutkimuksessa varfariinihoidon onnistumisen mukaisessa tarkastelussa (Wallentin ym. 2010).

cTTR*, %	Dabigatraani 110 mg	Dabigatraani 150 mg
	Suhteellinen riski varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	Suhteellinen riski varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)
<b>Verenvuotoon liittymätön aivohalvaus ja systeeminen veritulppa</b>		
< 57,1	1,09 (0,73–1,62)	0,54 (0,34–0,88)
57,1–65,5	0,92 (0,62–1,38)	0,59 (0,38–0,94)
65,5–72,6	1,19 (0,75–1,89)	0,91 (0,56–1,50)
> 72,6	1,13 (0,69–1,87)	1,21 (0,74–1,98)
P-arvo (interaktio)	0,86	0,076
<b>Aivohalvaus, systeeminen veritulppa, keuhkoveritulppa, sydäninfarkti, kuolema ja merkittävä verenvuoto</b>		
< 57,1	0,74 (0,62–0,89)	0,67 (0,56–0,80)
57,1–65,5	0,97 (0,81–1,16)	0,87 (0,73–1,05)
65,5–72,6	0,97 (0,80–1,17)	1,05 (0,87–1,27)
> 72,6	1,07 (0,87–1,30)	1,11 (0,91–1,35)
P-arvo (interaktio)	0,036	0,0006
<b>Aivohalvaus, systeeminen veritulppa, keuhkoveritulppa, sydäninfarkti ja valtimotautikuolema</b>		
< 57,1	0,83 (0,67–1,04)	0,64 (0,50–0,80)
57,1–65,5	0,99 (0,78–1,27)	0,80 (0,62–1,04)
65,5–72,6	0,97 (0,74–1,25)	0,94 (0,72–1,22)
> 72,6	1,27 (0,97–1,67)	1,19 (0,90–1,57)
P-arvo (interaktio)	0,14	0,006
<b>Verenvuotoon liittymätön aivohalvaus, systeeminen veritulppa, keuhkoveritulppa, sydäninfarkti ja valtimotautikuolema</b>		
< 57,1	0,79 (0,64–0,97)	0,67 (0,55–0,83)
57,1–65,5	1,09 (0,88–1,36)	0,94 (0,75–1,18)
65,5–72,6	1,04 (0,88–1,32)	1,03 (0,81–1,29)
> 72,6	1,29 (1,01–1,64)	1,17 (0,91–1,50)
P-arvo (interaktio)	0,017	0,0046

\* cTTR: tutkimuskeskuksen potilaiden keskimääräinen aika INR-hoitosalla 2-3

## 6. TURVALLISUUS

### 6.1 Tavoite

Tässä luvussa kuvaillaan dabigatraanihoidon käyttöön liittyviä haittoja, näiden esiintyvyyttä, vakavuutta ja vaikeusastetta sekä verrataan dabigatraanin ja varfariinihoidon turvallisuutta arviointikysymyksen mukaisessa potilasryhmässä (**taulukko 1**). **Liitetaulukossa 17** on lueteltu ne arviointielementit eli geneeriset arviointikysymykset, joiden avulla osa-alueen tulokset raportoidaan. Arvioinnissa keskitytään yleisiin tai vakaviin haittoihin, joilla voi olla merkittäviä taloudellisia vaikutuksia tai vaikutuksia potilaiden elämänlaatuun.

### 6.2 Menetelmät

#### Tiedon lähteet

Osa-alueeseen koottu näyttö on peräisin alkuperäistutkimuksista, jotka tunnistettiin järjestelmällisellä edellisessä osa-alueessa kuvatulla kirjallisuushaulla. Lisäksi tiedonlähteinä käytettiin valmisteyhteenvetoja ja turvallisuuteen liittyviä raportteja. Lisäksi käytettävissä oli myyntiluvan haltijan submitsointi NICE:lle. Turvallisuutta käsiteltäessä noudatettiin Centre for Reviews and Dissemination -keskuksen ja Cochrane-keskuksen ohjeistuksia (CRD 2009, Loke ym. 2011).

#### Tiedon poiminta

HK teki tiedonpoiminnan alkuperäistutkimuksista. TO tarkisti tietojen virheettömyyden.

#### Validiteetti

Alkuperäistutkimusten validiteetin arviointi suoritettiin osa-alueessa "Kliininen vaikuttavuus" kuvatulla tavalla.

#### Sovellettavuus

Alkuperäistutkimusten sovellettavuuden arviointi suoritettiin osa-alueessa "Kliininen vaikuttavuus" kuvatulla tavalla.

#### Näytön synteesi

Turvallisuutta käsitteleviä tutkimuksia oli käytettävissä kolme, joista kaksi oli kestoaltaan lyhytaikaisia ja ensisijaisilta lopputapahtumiltaan erilaisia. Tutkimusnäyttöä ei ollut aiheellista yhdistää meta-analyysin avulla.

#### Muut analyysit (alaryhmäanalyysit)

Arvioinnin ennaltamääritellyt alaryhmätarkastelut olivat

- vertailuhoidon onnistumisen mukainen tarkastelu (aika INR-hoitotasolla) sekä
- munuaisten toimintatason mukainen tarkastelu.

Muita alaryhmätarkasteluja tehtiin, mikäli käytettävissä oli asiaan liittyvää näyttöä.

#### Näytön aste

Turvallisuuteen liittyvän näytön asteen arvioinnissa huomiointiin sekä tutkimusten validiteettiä että haittavaikutusten raportoinnin laatu (tiedon kerääminen, luokittelu ja raportointi) (Levine ym. 1994). Alkuperäistutkimusten validiteetin arviointi on kuvattu osa-alueessa "Kliininen vaikuttavuus".

### 6.3 Tulokset

#### Minkälaisia haittoja dabigatraanihoitoon voi liittyä varfariiniin verrattuna, mikä on näiden haittojen ilmaantuvuus, vakavuus ja kesto? (C0001)

Sekä dabigatraanin että varfariinin yleisiä tai hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat verenvuodot ja suolistokanavan oireet. RE-LY-tutkimuksen tulosten perusteella yleisimmät raportoidut haitat liittyivät verenvuotoihin molemmilla lääkeaineilla sekä suolistokanavan oireisiin dabigatraanihoidolla.

Dabigatraanihoitoon annoksella 110 mg x 2 liittyi varfariinia vähemmän vuotohaittoja lukunottamatta suolistokanavan vakavia vuotoja. Dabigatraanihoitoon annoksella 150 mg x 2 liittyi varfariinihoitoa vähemmän verenvuotoon liittyviä aivohalvauksia, kallonsisäisiä tai henkeä uhkaavia vuotoja tai lieviä, mutta enemmän suolistokanavan vakavia vuotoja.

Alaryhmäanalyysien perusteella varfariinihoidon onnistuminen (aika INR-hoitotasolla) ei merkittävästi muovaa dabigatraanin 110 mg x 2 suhteellista vaikutusta haittojen suhteen tässä potilasryhmässä. Sen sijaan dabigatraanin 150 mg x 2 suhteen on viitteitä siitä, että vakavien suolistokanavavuotojen suhteen dabigatraanihoidossa haittojen suhteellinen riski varfariiniin verrattuna on sitä suurempi, mitä paremmin varfariinihoito onnistuu.

Munuaisten toimintatason mukaisen alaryhmäanalyysin perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä dabigatraanin suhteellisen vaikutuksen muovautumisesta. Sen sijaan on viitteitä siitä, että ikä muovaa dabigatraanin suhteellista vaikutusta varfariiniin verrattuna siten, että dabigatraanihoidosta aiheutuvan vakavan vuodon suhteellinen riski varfariiniin verrattuna riippuu potilaan iästä.

Dabigatraanihoitoon liittyi enemmän RE-LY-tutkimuksessa vatsaoireita (dyspepsiaa) kuin varfariinihoitoon. Vatsaoireet olivat hoidon keskeyttämisen syyinä 1–1,3 %:ssa tapauksista.

RE-LY-tutkimuksen perusteella on viitteitä siitä, että dabigatraanihoitoon voi liittyä suurentunut sydäninfarktiriski varfariiniin verrattuna.

### Dabigatraanihoitoon liittyvät haitat

Valmisteyhteenvedon mukaan dabigatraanin yleisiä tai hyvin yleisiä ( $\geq 1/100$ ) sivuvaikutuksia ovat arvioinnin aiheena olevassa hoitoaiheessa anemia, nenäverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto, vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi sekä urogenitaaliverenvuoto (jälkimmäinen vain dabigatraani 150 mg x 2 -annoksella).

### Varfariinihoitoon liittyvät haitat

Valmisteyhteenvedon mukaan varfariinin hyvin yleisiä tai yleisiä haittavaikutuksia ovat: pahoinvointi, oksentelu, ripulointi ja verenvuodot.

### Arvioinnin alkuperäistutkimuksissa tunnistetut haitat

Dabigatraanin ja varfariinin alkuperäistutkimuksissa raportoidut haitat kuvataan **taulukossa 19** ja **taulukossa 20**. Tutkimuksissa yleisimmät raportoidut haitat liittyivät vuotoihin molemmilla lääkeaineilla sekä suolikanavan oireisiin dabigatraanihoidolla. Näyttö hoidon haitoista perustuu valtaosin RE-LY-tutkimukseen (n = 18 113), jossa seuranta-ajan mediaani oli kaksi vuotta. PETRO- ja NCT01136408-tutkimusten seuranta-aika oli 12 viikkoa. Vuotoon liittyvien haittatietojen kerääminen raportoidaan **liitetaulukossa 16**.

### Vuodot

Dabigatraanihoitoon annoksella 110 mg x 2 liittyi varfariinia vähemmän vuotohaittoja lukunottamatta suolistokanavan vakavia vuotoja RE-LY-tutkimuksessa. Dabigatraanihoitoon annoksella 150 mg x 2 liittyi varfariinihoitoa vähemmän verenvuotoon liittyviä aivohalvauksia, kallon-sisäisiä tai henkeä uhkaavia vuotoja tai lieviä vuotoja, mutta enemmän suolistokanavan vakavia vuotoja.

Alaryhmäanalyysien tulokset raportoidaan **taulukossa 19** ja **kuvassa 4**. Arvioinnin ennaltamääritely alaryhmätarkastelu käsitteli varfariinihoidon onnistumista (aika INR-hoitotasolla) ja sen vaikutusta dabigatraanihoidon suhteelliseen tehoon ja turvallisuuteen. Alaryhmäanalyysien perusteella dabigatraanihoidon 110 mg x 2 vaikutus varfariinihoitoon verrattuna ei muovaudu varfariinihoidon onnistumisen mukaan. Annostelu 150 mg x 2 antaa viitteitä siitä, että dabigatraanihoidon suhteellinen vaikutus varfariiniin verrattuna vakavien vuotojen sekä erityisesti vakavien suolistokanavavuotojen suhteen muovautuu

varfariinihoidon onnistumisen mukaan. Alaryhmäanalyysin tulokset yhdessä muun tutkimusnäytön kanssa viittaavat siihen, että mikäli varfariinihoito onnistuu hyvin, vakavia suolistokanavan vuotoja esiintyy dabigatraanihoidossa suhteellisesti enemmän. Kallonsisäisiä vuotoja esiintyi dabigatraanihoidossa vähemmän kuin varfariinihoidossa varfariinihoidon onnistumisesta riippumatta. Suomalaiset tutkimuskeskukset kuuluivat todennäköisesti korkeimpaan tai kahteen korkeimpaan cTTR-ryhmään.

Munuaisten toimintatasoon (kreatiniinipuhdistuma) liittyvän alaryhmäanalyysin perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä vaikutuksen muovautumisesta kummallakaan dabigatraanihoitoannoksella (**taulukko 19**). Munuaisten toimintatasoon liittyvä alaryhmäanalyysi on biologiselta kannalta perusteltu, koska dabigatraanin poistuminen elimistöstä hidastuu munuaisten vajaatoiminnassa, jolloin munuaisten vajaatoiminta pidentää lääkkeen puoliintumisaikaa. Munuaisten toimintatason suhteen ei ole käytettävissä tarkempia tietoja ryhmien kliinisistä piirteistä RE-LY-tutkimuksessa.

Varfariinin maksametaboliala kuten myös hyytymistekijöiden synteesi hidastuvat vanhuksilla, mikä voi herkästi johtaa liialliseen hoitovasteeseen (valmisteyhteenvedo). Toisaalta iän myötä munuaisten toiminta yleensä heikenee, mikä voi lisätä dabigatraanin vaikutusta. RE-LY-tutkimuksen alaryhmäanalyysin perusteella on viitteitä siltä, että ikä voi muovata dabigatraanihoidon suhteellista vaikutusta varfariiniin verrattuna vakavien vuotojen suhteen (**taulukko 19**) (Eikelboom 2011).

PETRO-tutkimuksessa ei raportoitu vakavia verenvuotoja. Sen sijaan tutkimuksessa raportoitiin lieviä tai kliinisesti relevantteja vuotoja varfariiniryhmässä 4 (5,7 %) ja dabigatraaniryhmässä 9 (9 %) potilaalla. Tiedon keräämistapa on kuvattu **liitetaulukossa 16**.

NCT01136408-tutkimuksessa varfariiniryhmässä raportoitiin 2 (3,2 %), dabigatraani 110 mg -ryhmässä 2 (4,3 %) sekä dabigatraani 150 mg -ryhmässä 1 (1,7 %) vakava verenvuoto. Vastaavasti tutkimuksessa raportoitiin kliinisesti relevantteja vuotoja varfariiniryhmässä 5 (8,1 %), dabigatraani 110 mg -ryhmässä 2 (4,3 %) ja dabigatraani 150 mg -ryhmässä 5 (8,6 %) potilaalla. Häiritseviä vuotoja todettiin vastaavasti 12 (19,4 %), 9 (19,6 %) ja 17 (29,3 %) potilaalla. Tiedon keräämistapaa ei ole kuvattu riittävän tarkasti (**liitetaulukko 16**). Tutkimuksesta on raportoitu tapahtuman saaneiden prosenttiosuus, josta potilaiden määrä on laskettu.

### Muut haitat

Tutkimuksissa todettuja muita kuin vuotohaittoja raportoidaan **taulukossa 20**. Haittatietojen kerääminen eri

tutkimuksissa on kuvattu **liitetaulukossa 16**. Dabigatranhoitoon liittyi enemmän suolisto-oireita (dyspepsia) kuin varfariinilla (dabigatranhoidossa 110 mg absoluuttinen riskinousu 6 % ja NNH-luku 17 sekä dabigatranhoidossa 150 mg absoluuttinen riskinousu 5,5 % ja NNH-luku 18) RE-LY-tutkimuksessa. Dabigatrania käyttäneet potilaat keskeyttivät tutkimuslääkkeen käytön useammin kuin varfariinia saaneet potilaat (dabigatran 110 ja 150 mg 21 %, varfariini 17 %) (Connolly ym. 2009). Syynä keskeytykselle olivat gastrointestinaaliset oireet dabigatraniryhmissä 1,0 % ja 1,3 % sekä varfariiniryhmässä 0,6 %. Dabigatranhoitoon liittyvien vatsaoireiden taustalla on katsottu olevan kapselin formulaatio, joka aiheuttaa happaman vatsalaukun pH:n (Stangier ja Clemens 2009).

RE-LY-tutkimuksessa raportoitiin enemmän sydäninfarkteja dabigatraniryhmissä kuin varfariiniryhmässä (**taulukko 20**). Absoluuttinen riski oli kaikissa tutkimusryhmissä matala (0,6–0,8 %/vuosi), mutta dabigatrania saaneilla sydäninfarktin suhteellinen riski oli noin 30 % suurempi kuin varfariinia saaneilla potilailla (dabigatranhoidossa 110 mg absoluuttinen riskinousu 0,18 % ja NNH-luku 555 sekä dabigatranhoidossa 150 mg absoluuttinen riskinousu 0,17 % ja NNH 588 verrattuna varfariiniin). Tulos ei kuitenkaan ole tilastollisesti merkitsevä.

**Taulukko 19.** Dabigatraanin ja varfariinin RE-LY-tutkimuksessa raportoidut vuotoihin liittyvät haitat (lähteet: Connolly ym. 2009, Connolly ym. 2010, Eikelboom ym. 2011, Wallentin ym. 2010).

Haitta	Dabigatraani 110 mg			Dabigatraani 150 mg			Varfariini				
	Koko-nais-n	Tapah-tumia	Ilmaantuvuus-osuus %/vuosi	Suhteellinen riski varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	Koko-nais-n	Tapah-tumia	Ilmaantuvuus-osuus %/vuosi	Suhteellinen riski varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	Koko-nais-n	Tapah-tumia	Ilmaantuvuus-osuus %/vuosi
<b>Vakava verenvuoto</b>											
Kaikki	6015	342*	2,87	0,80 (0,70–0,93) absoluuttinen riskinalenema 0,7 %	6076	399*	3,32%	0,93 (0,81–1,07) absoluuttinen riskinalenema 0,25 %	6022	421*	3,57
<b>Varfariinihoidon onnistuminen (cTTR**)</b>											
cTTR* % < 57,1	1497	68	2,36	0,65 (0,48–0,89)	1509	74	2,54	0,71 (0,52–0,96)	1504	101	3,59
57,1–65,5	1524	103	3,38	0,82 (0,63–1,06)	1526	102	3,33	0,81 (0,62–1,05)	1514	124	4,13
65,5–72,6	1474	84	2,82	0,83 (0,62–1,11)	1484	113	3,80	1,13 (0,87–1,48)	1487	101	3,40
> 72,6	1482	82	2,81	0,90 (0,67–1,21)	1514	108	3,60	1,16 (0,88–1,54)	1509	93	3,11
P (interaktio)				0,50				0,03			
<b>Munuaisien toimintataso</b>											
kreatiniini-puhdistuma ≤50 ml/min	3464		5,29				5,44				5,41
50–79 ml/min	8642		2,89				3,33				3,76
≥ 80 ml/min	5992		1,53				2,09				2,36
P (interaktio)				0,12				0,68			
<b>Ikä</b>											
alle 65 vuotta	2971		0,82				0,89				2,43
65–74 vuotta	7884		2,29				2,6				3,25
≥ 75 vuotta	7258	204	4,43	1,01 (0,83–1,23)		246	5,1	1,18 (0,98–1,42)		206	4,37
P (interaktio)				0,0003				0,0001			
<b>Verenvuotoon liittyvät aivohalvaukset</b>											
Kaikki	6015	14*	0,12	0,31 (0,17–0,56) absoluuttinen riskinalenema 0,26 %	6076	12*	0,10	0,26 (0,08–0,44) absoluuttinen riskinalenema 0,28 %	6022	45*	0,38

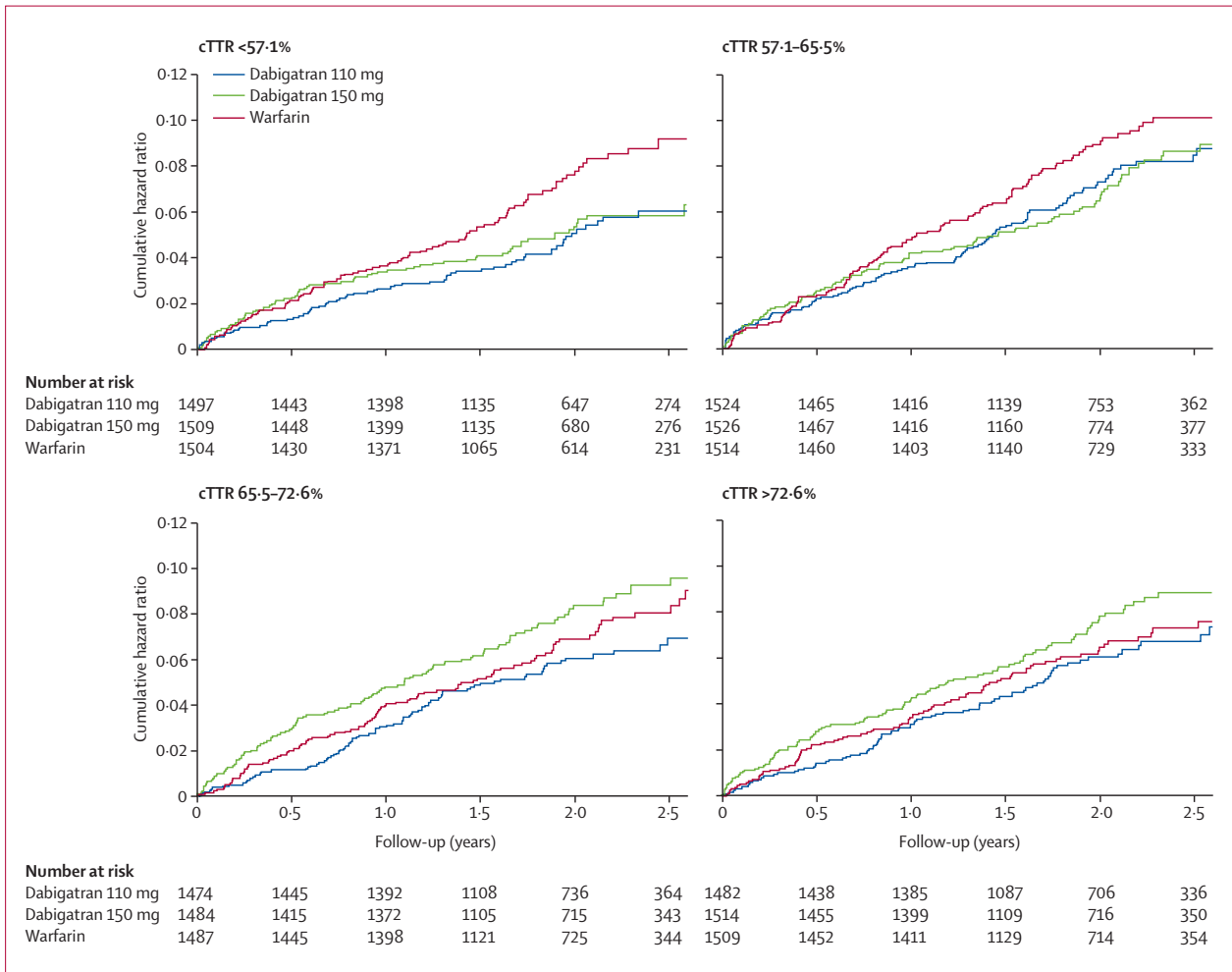
Haitta	Dabigatraani 110 mg				Dabigatraani 150 mg				Varfariini			
	Kokonais-nais-n	Tapah-tumia	Ilmaantuvuus-osuus %/vuosi	Suhteellinen riski varfa-riiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	Koko-nais-n	Tapah-tumia	Ilmaantuvuus-osuus %/vuosi	Suhteellinen riski varfa-riiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	Koko-nais-n	Tapah-tumia	Ilmaantuvuus-osuus %/vuosi	Suhteellinen riski varfa-riiniin verrattuna (95 % luottamusväli)
<b>Kallonsisäiset vuodot</b>												
Kaikki	6015	27*	0,23	0,31 (0,20–0,47) absoluuttinen riskinale-nema 0,51 %	6076	36*	0,30	0,40 (0,27–0,60) absoluuttinen riskinale-nema 0,44 %	6022	87*	0,74	
<b>Varfariinihoidon onnistuminen (cTTR**)</b>												
cTTR % < 57,1	1497	8	0,28	0,43 (0,19–1,00)	1509	10	0,34	0,53 (0,25–1,15)	1504	18	0,64	
57,1–65,5	1524	9	0,30	0,31 (0,15–0,66)	1526	13	0,42	0,45 (0,24–0,88)	1514	28	0,93	
65,5–72,6	1474	4	0,13	0,20 (0,07–0,58)	1484	7	0,24	0,35 (0,15–0,82)	1487	20	0,67	
> 72,6	1482	6	0,21	0,27 (0,11–0,66)	1514	9	0,30	0,39 (0,18–0,84)	1509	23	0,77	
P (interaktio)				0,71				0,89				
<b>Ikä</b>												
alle 75 vuotta		10	0,14	0,22 (0,11–0,45)		19	0,26	0,43 (0,25–0,74)		43	0,61	
≥ 75 vuotta		17	0,37	0,37 (0,21–0,64)		20	0,41	0,42 (0,25–0,70)		47	1,00	
P (interaktio)				0,0003				0,0001				
<b>Vakavat suolistokanavan vuodot</b>												
Kaikki	6015	133*	1,12	1,10 (0,86–1,41) absoluuttinen ris-kinnou-su 0,1 %	6076	182*	1,51	1,50 (1,19–1,89) absoluuttinen ris-kinnou-su 0,49 %	6022	120*	1,02	
<b>Varfariinihoidon onnistuminen (cTTR**)</b>												
cTTR % < 57,1	1497	33	1,15	0,81 (0,51–1,29)	1509	44	1,51	1,08 (0,70–1,66)	1504	40	1,42	
57,1–65,5	1524	51	1,67	1,05 (0,71–1,56)	1526	54	1,76	1,11 (0,75–1,63)	1514	48	1,60	
65,5–72,6	1474	40	1,34	1,22 (0,77–1,94)	1484	73	2,46	2,26 (1,50–3,40)	1487	33	1,11	
> 72,6	1482	37	1,27	1,46 (0,89–2,41)	1514	52	1,73	2,00 (1,25–3,21)	1509	26	0,87	
P (interaktio)				0,36				0,019				
<b>Henkeä uhkaavat vakavat vuodot</b>												
Kaikki		145*	1,22	0,68 (0,55–0,83) absoluuttinen riskinalenema 0,58 %	6076	175*	1,45	0,81 (0,66–0,99) absoluuttinen riskinale-nema 0,35 %	6022	212*	1,80	



Haitta	Dabigatraani 110 mg			Dabigatraani 150 mg			Varfariini				
	Koko- nais-n	Tapahtumia	Ilmaantuvuus- osuus %/vuosi	Suhteellinen riski varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	Koko- nais-n	Tapahtumia	Ilmaantuvuus- osuus %/vuosi	Suhteellinen riski varfariiniin verrattuna (95 % luottamusväli)	Koko- nais-n	Tapahtumia	Ilmaantuvuus- osuus %/vuosi
<b>Kaikki vuodot</b>											
<b>Kaikki</b>	6015	1740*	14,62	0,78 (0,74–0,83) absoluuttinen riskinalenema 3,53 %	6076	1977*	16,42	0,91 (0,86–0,97) absoluuttinen riskinalenema 1,73 %	6022	2142*	18,15
<b>Varfariinihoidon onnistuminen (cTTR**)</b>											
<b>cTTR % &lt; 57,1</b>	1497	351	12,20	0,71 (0,62–0,82)	1509	420	14,42	0,89 (0,78–1,01)	1504	466	16,56
<b>57,1–65,5</b>	1524	428	14,04	0,71 (0,63–0,80)	1526	486	15,88	0,82 (0,73–0,93)	1514	570	18,96
<b>65,5–72,6</b>	1474	479	16,07	0,85 (0,75–0,96)	1484	512	17,24	0,92 (0,81–1,03)	1487	557	18,74
<b>&gt; 72,6</b>	1482	468	16,03	0,84 (0,74–0,95)	1514	542	18,08	1,00 (0,89–1,12)	1509	555	18,55
<b>P( interaktio)</b>				0,076				0,15			
<b>Lievät vuodot</b>											
<b>Kaikki</b>	6015	1566*	13,16	0,79 (0,74–0,84) absoluuttinen riskinalenema 3,21 %	6076	1787*	14,84	0,91 (0,85–0,97) absoluuttinen riskinalenema 1,53 %	6022	1931*	16,37

\* niiden potilaiden määrä, joilla oli ainakin yksi tapahtuma

\*\* cTTR: tutkimuskeskuksen potilaiden keskimääräinen aika INR-hoitotasolla



**Figure 3:** Time to major bleeding event in each quartile of centre's mean time in therapeutic range  
cTTR=centre's mean time in therapeutic range.

**Kuva 4:** Kaplan-Meier-kuvaaja: Vakavien vuotojen ilmaantuminen tutkimuskeskuksen cTTR-arvon (tutkimuskeskuksen potilaiden keskimääräinen aika INR-hoitotasolla 2–3) mukaan. Pystyakselilla kumulatiivinen vakavien vuotojen osuus ja vaaka-akselilla seuranta-aika vuosina RE-LY-tutkimuksessa dabigatraani- (110 mg ja 150 mg) ja varfariiniryhmissä. (Lähde: Wallentin ym. 2010)

**Taulukko 20.** RE-LY-tutkimuksessa raportoidut vuotoon liittymättömät haitat (Connolly ym. 2009, Connolly ym. 2010).

Haitta	Dabigatraani 110 mg n=6015		Dabigatraani 150 mg n=6076		Varfariini n=6022	
	Tapahtumia	Ilmaantuvuusosuus %/vuosi	Tapahtumia	Ilmaantuvuusosuus %/vuosi	Tapahtumia	Ilmaantuvuusosuus %/vuosi
Dyspepsia	707	11,8	688	11,3	348	5,8
Maksa-arvojen nousu	124	2,1	117	1,9	132	2,2
Sydäninfarktit	98	0,82	97	0,81	75	0,64
Huimaus (dizziness)	486	8,1	506	8,3	568	9,4
Hengenahdistus	557	9,3	580	9,5	586	9,7
Perifeerinen turvotus	473	7,9	478	7,9	468	7,8
Väsymys (fatigue)	399	6,6	401	6,6	372	6,2

**Mikä on haittojen ilmaantuvuus eri dabigatraaniannoksilla (mukaan lukien tavanomaisesti käytetty annos) ja pitkäaikaisessa käytössä varfariiniin verrattuna? (C0002)**

Erilaisten vuotojen suhteellinen riski varfariiniin verrattuna oli RE-LY-tutkimuksessa pienempi dabigatranihoidon annoksella 110 mg kuin annoksella 150 mg lukuun ottamatta verenvuotoon liittyviä aivohalvauksia. Haittojen määrä oli RE-LY-tutkimuksessa suurempi kuin lyhyempiäaikaisissa tutkimuksissa. Dabigatranin pitkäaikaisvaikutuksista ei ole julkaistua tutkimusnäyttöä.

Näyttö haittojen ilmaantuvuudesta perustuu valtaosin RE-LY-tutkimukseen, jonka keskimääräinen seuranta-aika oli noin 2 vuotta. Dabigatranin käytöstä ei ole pitkäaikaiskokemuksia.

RE-LY-tutkimuksessa raportoidut haitat on kuvattu **taulu-koissa 19** ja **20**, ja dabigatraaniannoksiin liittyvien haittojen esiintyvyyksilukuja on käsitelty **arvointielementissä C0001**.

12 viikkoa kestäneissä PETRO- ja NCT 01136408 -tutkimuksissa raportoitujen haittojen ilmaantuvuus oli vähäisempää kuin RE-LY-tutkimuksessa. Tutkimusten vertailua hankaloittaa erilainen ja osin puutteellinen raportointi.

**Alkavatko dabigatranihoidon liittyvät haitat välittömästi, pian tai myöhään lääkkeen aloituksen jälkeen varfariinihoitoon verrattuna? Onko haittoja, jotka ilmaantuvat vasta dabigatranin käytön lopettamisen jälkeen? (C0003)**

Alkuperäistutkimusten näytön perusteella dabigatranihoidon liittyvät haitat alkavat ilmetä jo 12 viikon kuluessa, mutta haittojen ilmaantuvuus kasvaa käytön jatkuessa. Tällä hetkellä ei ole käytettävissä pitkäaikaistutkimuksia liittyen dabigatranin eteisvärinän hoidossa. Ei ole näyttöä siitä, ilmaantuuko dabigatranihoidon liittyviä haittoja vasta lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Dabigatranihoidon tai varfariinihoidon lopettamiseen ei liity erityisiä haittoja. Varfariinihoidon vaikutus heikkenee hitaammin, koska sen puoliintumisaika on pidempi.

**Onko eri potilasryhmissä eroa dabigatranihoidon haittojen ilmaantuvuuden suhteen varfariiniin verrattuna? Tarvitaanko potilasvalintaa ennen käyttöä esim. geneettisillä tms. testeillä? (C0005)**

Dabigatranihoidon on toistaiseksi tutkittu hyvin rajatulla eteisvärinäpotilasväestöllä.

Ennen dabigatranihoidon käyttöä ei tarvita geneettistä testausta.

Käytettävissä on RE-LY-tutkimukseen liittyviä alaryhmäanalyyskejä (varfariinihoidon onnistuminen, munuaisten toimintataso, ikä), joiden tulokset on raportoitu edellä arvointielementin C0001 yhteydessä.

Dabigatranihoidotutkimukset on tehty hyvin rajatulla eteisvärinäpotilasväestöllä: ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavat aikuispotilaat, joilla on kohonnut aivohalvusriski. Tutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit on raportoitu **liitetaulukossa 14**. Dabigatranihoidon ei ole tutkittu seuraavissa tilanteissa: raskauden tai imetyksen aikana, alle 18-vuotiailla, potilailla, joilla maksaentsyymit ovat kohonneet yli kaksinkertaisiksi verrattuna normaaliin ylärajaan, eikä dabigatranin käyttöä suositella näillä potilailla. Dabigatranihoidon ei ole myöskään tutkittu potilailla, joille antikoagulaatiohoito on vasta-aiheista. Kaikki ne tilat, joihin liittyy jatkuva kliinisesti merkittävä verenvuoto tai elinvaurioita, joihin liittyy verenvuotoriski, ovat vasta-aiheita dabigatranihoidolle. Heikentynyt munuaisten toiminta, alhainen paino (alle 50 kg) ja korkea ikä (yli 75 vuotta) tai samanaikainen voimakkaan P-glykoproteiinin inhibiittorin käyttö ovat tekijöitä, joihin liittyy suurentunut dabigatranin pitoisuus plasmassa. (Valmisteyhteenveto)

Geneettistä testausta ei tarvita ennen dabigatranilääkityksen aloitusta. Genetiikka vaikuttaa tarvittavaan varfariiniannokseen. CYP2C9- (sytokromi P450-2C9) ja VKORC1-geenien (vitamiini K-epoksidireduktaasi kompleksin) polymorfiat vaikuttavat varfariinin metaboliaan ja vaikutuksen voimakkuuteen (Johnson ym. 2011). Genotyypilla voi olla merkitystä sopivan varfariiniannoksen löytymiselle. Varfariiniresistenssi on erittäin harvainen ilmiö. Siitä on julkaistu ainoastaan joitakin tapausselostuksia. Nämä potilaat tarvitsevat normaalitilanteeseen verraten 5-20-kertaisia varfariiniannoksia saavuttaakseen hoitovasteen.

### **Liittyykö dabigatraanin käyttöön varfariiniin verrattuna erityispiirteitä, jotka voivat vaikuttaa lääkitysturvallisuuteen? Tarvitaanko turvallisen käytön varmistamiseksi erityistä seurantaa? (C0007)**

Dabigatraanille ei ole spesifistä vasta-ainetta. Vuodon yhteydessä hoito lopetetaan ja tarpeen mukaan harkitaan tukihoidoja kuten kirurgisia toimenpiteitä tai verenvuotoa vähentäviä valmisteita. Varfariinin vaikutus voidaan kumota K-vitamiinilla, protrombiinikompleksitiivisteellä tai jääplasmalla.

Dabigatraanikapselia ei saa avata (vaikutus tehostuu) eikä poistaa alkuperäispakkauksesta ennen käyttöä.

Dabigatraanihoidossa ei edellytetä lääkkeen pitoisuuden tai antikoagulanttivaikutukseen liittyvää seurantaa, sen sijaan munuaisten toiminta tulee tarkistaa verikokein hoitoa aloitettaessa sekä yli 75-vuotiaalla vuosittain tai epäiltäessä munuaistoiminnan heikentyneen. Varfariinihoidon onnistumista ja turvallisuutta seurataan INR-mittauksin.

### **Dabigatraanin vaikutuksen kumoaminen ja toimenpiteet leikkauksiin valmistautuessa tai vuodon yhteydessä**

Dabigatraanille ei ole spesifistä vastalääkettä. Jos verenvuotokomplikaatioita ilmenee, on hoito lopetettava. Dabigatraani erittyy pääasiassa munuaisten kautta, joten riittävän diureesin ylläpitäminen on tärkeää. Dabigatraani sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin, joten teoriassa se voidaan dialysoida. Yliannostusta epäiltäessä hyytymistutkimukset voivat auttaa verenvuotoriskin määrittämisessä. Turvallisen käytön varmistamiseksi ei kuitenkaan edellytetä erityistä seurantaa. (Valmisteyhteenvedo)

Dabigatraanihoito suositellaan tauotettavan 1–4 vrk ennen elektiivisiä leikkausta. Tauon pituus riippuu munuaistoiminnasta sekä potilaan yksilöllisestä verenvuotoriskistä/toimenpiteeseen liittyvästä riskistä. (Valmisteyhteenvedo)

Jos vuotoja ilmenee, lääkityksen lopettamisen lisäksi harkitaan sopivia tukihoidoja, kuten kirurgisia toimenpiteitä tai veritilavuuden korjaamista valmisteyhteenvedon mukaan. Helsingin-Uudenmaan sairaalan ohjeen mukaan voidaan myös turvautua verenvuotoa vähentäviin valmisteisiin, kuten jääplasmaan, protrombiinikompleksikonsentraattiin, verihiihtä- tai punasolusiirtoihin, fibrinogeenikorvaukseen tai hyytymistekijä VIIa-valmisteseen (Suomen Hematologiyhdistys ry 2011, Annual Queenstown Update in Anaesthesia 2011). Terveillä henkilöillä tehdyssä sa-

tunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa protrombiinikompleksikonsentraatti ei kuitenkaan normalisoinut dabigatraania saaneiden tutkimushenkilöiden veren hyytymiseen liittyviä laboratorioparametreja (Eerenberg ym. 2011). Kliinisiä satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia jääplasman tai hyytymistekijä VIIa-valmisteen hyödyistä dabigatraanihoitoon liittyvän vuodon yhteydessä ei ole käytettävissä. Vaikka dialyysihoidolla voidaan alentaa dabigatraanin veripitoisuutta, toimenpiteen hyödyllisyydestä dabigatraanihoitoon liittyvän vuodon yhteydessä ei ole tutkimusnäyttöä.

### **Varfariinin vaikutuksen kumoaminen ja toimenpiteet leikkauksiin valmistautuessa tai vuodon yhteydessä**

Varfariinin vaikutus voidaan kumota K-vitamiinilla, protrombiinikompleksitiivisteellä tai jääplasmalla (valmisteyhteenvedo). Viimeaikaisessa katsauksessa, jossa oli mukana 14 tutkimusta, todettiin, että protrombiinikompleksitiivisteellä voidaan alentaa INR-arvoa nopeasti ja tehokkaasti sekä saada aikaan normaali hemostaasi (Leissing ym. 2008).

Yliannostustapauksissa suositellaan lääkehiilen toistuvaa antoa varfariinin imeytymisen estämiseksi ja enterohepaattisen kierron katkaisemiseksi. Varfariinihoidon tehoa ja turvallisuutta seurataan INR-mittauksin, joiden välinen aika riippuu kliinisestä tilanteesta. Ennen leikkaustoimenpiteitä varfariinin vaikutus voidaan kumota tarvittaessa nopeasti, muutoin varfariinihoito suositellaan lopetettavan 1–5 vuorokautta ennen leikkausta, kunnes INR-arvo saadaan tavoitetulle tasolle. Jos potilaan veritulpariski on erityisen suuri, suositellaan ihonalaista pienimolekyylisiä hepariinia hoitoannoksina. (Valmisteyhteenvedo) Vuodon yhteydessä harkitaan vaikutuksen kumoamisen lisäksi sopivia tukihoidoja kuten esimerkiksi kirurgisia toimenpiteitä tai veritilavuuden korjaamista.

### **Muut erityispiirteet**

Mikäli dabigatraanikapseli avataan ja lääkepelletit otetaan suun kautta, hyötyosuus voi kasvaa jopa 75 %. Toisaalta kapselit tulee säilyttää alkuperäispakkauksessa lääkkeenottoon saakka, koska valmiste on herkkä kosteudelle. (Valmisteyhteenvedo)

Dabigatraanihoidossa ei edellytetä lääkkeen pitoisuuden tai antikoagulanttivaikutukseen liittyvää seurantaa. Sen sijaan iäkkäillä henkilöillä (yli 75 vuotta) munuaisten toiminta tulee tarkistaa käytön aikana vuosittain. Lisäksi munuaisten toiminta on tarkistettava tilanteissa, joissa on syytä epäillä munuaisten toiminnan muutoksia (EMA/CHMP 2011).

## Onko dabigataraanin ja varfariinin välillä eroja lääke- ja lääkitysturvallisuudessa yksilön, hoidon kohderyhmän ja väestön näkökulmasta? (C0008)

Varfariinihoidon tehokas ja turvallinen käyttö edellyttää INR-laboratoriomittauksia, joista koituu yksilölle ja yhteiskunnalle aika- ja kustannusresurssien kulutusta. INR-mittauksin voidaan seurata sekä hoidon onnistumista että sen turvallisuutta. Dabigataraanihoito ei edellytä laboratorio- tai muuta seuranta, jolloin näitä elementtejä ei monitoroida vastaavalla tavalla. Dabigataraanin otetaan kahdesti päivässä ja varfariini kerran päivässä. Mikäli lääkeannos jää ottamatta, dabigataraanin pitoisuus alenee varfariinia nopeammin.

Varfariinihoidon onnistumista ja turvallisuutta seurataan verikokein (INR). Dabigataraanihoidossa ei edellytetä vastaavaa monitorointia, jolloin hoidon tehon ja turvallisuuden seuranta perustuu kliiniseen seurantaan. INR-seurantaan liittyy yksilölle ja yhteiskunnalle erilaisten resurssien käyttöä.

Dabigataraanin otetaan kahdesti vuorokaudessa. Varfariini otetaan kerran vuorokaudessa. Dabigataraanin puoliintumisaika on lyhyempi kuin varfariinin puoliintumisaika, ja lääkkeenoton unohtuminen saattaa heikentää lääkkeen tehoa, mutta lisätä sen turvallisuutta. Potilaiden kannalta lääkkeiden annostelukertojen määrä voi vaikuttaa hoitoon sitoutumiseen. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaan adherenssi muun muassa lisääntyy 8–19 %, jos siirrytään kahdesti päivässä annostelusta lääkkeestä kerran päivässä annosteltavaan (Schroeder ym. 2004).

## Onko dabigataraanilla todettu haitallisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa varfariiniin verrattuna? Ovatko nämä suhteellisia tai ehdottomia kontraindikaatioita lääkkeen käytölle? (Cxx1)

Sekä dabigataraanilla että varfariinilla on todettu yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa. Osa näistä on ehdottomia kontraindikaatioita lääkkeiden käytölle. Haitallisia yhteisvaikutuksia on varfariinille raportoitu enemmän kuin dabigataraanille. Varfariinia käytettäessä suositellaan tasaista K-vitamiinin saantia ravinnosta.

### Dabigataraanin yhteisvaikutukset

SFINX-tietokannan mukaan dabigataraanilla on yhteisvaikutuksia 25 lääkeaineen kanssa, ja näistä kliinisesti merkittäviksi luokitellaan 16 kappaletta (liitetaulukko 18). Dabigataraanietekilaatti ja dabigataraanin eivät metaboloitu sytokromi P450-järjestelmän kautta, eikä niillä ole vaikutusta ihmisen sytokromi P450-entsyymeihin in vitro. Näin ollen siihen liittyviä lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei uskota ilmenevän dabigataraanin yhteydessä.

Samanaikainen pantopratsolin anto on pienentänyt dabigataraanin plasmapitoisuus-aikakäyrän alla olevaa pinta-alaa noin 30 %. Kliinisten tutkimusten perusteella samanaikainen protonipumppuinhibitorihoido ei kuitenkaan näyttänyt heikentävän dabigataraanin tehoa (valmisteyhteenveto).

### Varfariinin yhteisvaikutukset

Varfariinilla on lukuisia lääkeaineinteraktioita (liitetaulukko 19). SFINX-tietokannan mukaan yhteisvaikutuksia on 245 lääkeaineen kanssa, ja näistä 51 luokitellaan kliinisesti niin merkittäviksi, että interaktiota on syytä välttää. 99 interaktiota luokitellaan lisäksi kliinisesti merkittäviksi, jolloin voidaan tarvita annosmuutosta. Farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista tunnetuimmat liittyvät trombosyytteihin vaikuttavien lääkitysten samanaikaiseen käyttöön. K-vitamiinin saannin tulisi varfariinihoidon aikana olla mahdollisimman tasaista. Rungas K-vitamiinin saanti ravinnosta heikentää varfariinin tehoa. Vastaavasti heikentynyt saanti voi voimistaa varfariinin vaikutusta.

## Liittykö dabigataraanihoitoon lääkemuodosta tai lääkkeen antotavasta riippuvia turvallisuusriskejä varfariiniin verrattuna? (C0060)

Dabigataraanihoitoon ei liity lääkemuodosta tai lääkkeen antotavasta riippuvia turvallisuusriskejä varfariiniin verrattuna. Molemmat lääkevalmisteet ovat suun kautta otettavia lääkkeitä.

## Riippuuko dabigataraanilääkkeeseen liittyvien haittojen ilmaantuminen siitä, millä terveydenhuollon tasolla lääkettä käytetään? Onko lääkkeen määräämistä tai antamista rajoitettu tietyille erikoisaloille tai toimintatasoille? Tarvitaanko erityistä koulutusta? (C0061)

Ei ole julkaistua tutkimusnäyttöä siitä, riippuuko dabigataraanilääkkeeseen liittyvien haittojen ilmaantuminen siitä, millä terveydenhuollon tasolla lääkettä käytetään. Lääkkeen määräämistä tai antamista ei ole rajoitettu erikoisaloille tai terveydenhuollon toimintatasoille, eikä erityistä koulutusta tarvita lääkkeen määräämiseen.

Ei ole julkaistua tutkimusnäyttöä siitä, riippuuko dabigataraanihoitoon liittyvien haittojen ilmaantuminen terveydenhuollon toimintatasosta. RE-LY-tutkimuksen alaryhmä-analyysin perusteella on viitteitä siitä, että dabigataraanin suhteellinen turvallisuus varfariiniin verrattuna voi riippua varfariinihoidon onnistumisesta (Wallentin ym. 2010). Aiempien tutkimusten perusteella potilaiden aika INR-hoitotasolla on merkittävästi huonompi, kun hoidosta vastataan perusterveydenhuollossa (paikallisilla vastaanotoilla)

verrattuna antikoagulaatioklinikoihin tai itseseurantaan (van Walraven ym. 2006, Baker ym. 2009).

#### Tutkimusten perusteella saadun näytön asteen arviointi

Haittoja käsittelevien tutkimusten laadun arviointiyhteenvedo on kuvattu **taulukossa 21**. Tutkimusten validiteetti on kuvattu edellisessä osa-alueessa **taulukossa 9** ja haittavaikutusten raportointiin liittyviä näkökulmia **liitetaulukossa 16**.

**Taulukko 21.** Haittoihin liittyvän raportoinnin arviointi.

Tutkimus	Oliko tutkimuksessa selkeästi määritellyt vertailuryhmät, jotka olivat samanlaisessa suhteessa muihin lopputulosta määrääviin tekijöihin?	Mitattiinko altistus ja lopputulokset asianmukaisesti?	Olivatko kaikki merkittävät haitat mukana tutkimuksessa?	Olivatko kaikki tutkimukseen otetut potilaat mukana tulosarvioinnissa?	Oliko seuranta riittävän pitkä ja kattava kaikkien merkityksellisten haittojen havaitsemiseksi
RE-LY	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	seuranta-ajan mediaani oli kaksi vuotta, mikä ei ole riittävä pitkällä aikavälillä tulevien haittojen kannalta
PETRO	kyllä	kyllä	kyllä	kyllä	seuranta-aika oli 12 viikkoa, ei
NCT01136408	ei raportoida kattavasti	ei raportoida kattavasti	kyllä	kyllä	seuranta-aika oli 12 viikkoa, ei

## 6.4 Kommentit

Varfariinihoitoon liittyvä vakavan vuodon ilmaantuvuusosuus RE-LY-tutkimuksessa oli 3,57 %/vuosi. Tuoreessa järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa, joka käsitteli ei-läppäperäisen eteisvärinän antikoagulaatiohoitoa, vastaava osuus vaihteli 1,40–3,40 %/vuosi (Agarwal ym. 2012).

Dabigatraaniin liittyvää turvallisuusnäyttöä ei ole pitkäaikaiskäytöstä. RE-LY-tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli noin kaksi vuotta. Nykynäytön perusteella dabigatranihoidosta aiheutuvat haitat liittyvät yleisimmin vuotoihin sekä suolistokanavan oireisiin. Toisaalta suolistovuotoja lukuun ottamatta vuotohaittoja liittyi RE-LY-tutkimuksessa dabigatranihoidon vähemmän kuin varfariinihoitoon. Vuotohaitat ovat dabigatranihoidossa kuitenkin erityinen ongelma, koska vasta-ainetta lääkkeelle ei ole. Varfariinia on käytetty useita kymmeniä vuosia, joten sen haitat tunnetaan paremmin. Vastaavasti lääkkeisiin ja ravitsemukseen liittyvät interaktiot tunnetaan varfariinihoidon suhteen toistaiseksi paremmin kuin dabigatranihoidon suhteen (Nutescu ym. 2011).

RE-LY-tutkimuksessa dabigatranihoidossa olleilla potilailla vakavien verenvuotojen ilmaantuvuusosuus oli pienempi niiden tutkimuskeskusten alueella, joissa var-

fariinihoito onnistui huonoiten (cTTR < 57,1 %). Näiden keskusten potilaat olivat hiukan nuorempia (keskimäärin 1–2,5 vuotta) kuin muiden tutkimuskeskusten potilaat. Käytettävissä olevien tietojen perusteella on vaikea arvioida, oliko heidän vuotoriskinsä merkittävästi pienempi verrattuna niiden alueiden tutkimuspotilaisiin, joissa varfariinihoito onnistui paremmin (Wallentin ym. 2010). Taustalla voi olla esimerkiksi hoidon toteuttamiseen (hoitomöntyvyys) tai diagnostiikkaan liittyviä eroja tutkimuskeskusten välillä.

#### Suolistohaitat

Suolisto-ongelmat kohdistuvat haittavaikutukset olivat yleisiä dabigatrania saaneiden potilaiden keskuudessa RE-LY-tutkimuksessa (yli 11 %), ja suolisto-oireiden tai suolistovuodon takia hoidon keskeytti noin 3 % potilaista (Connolly ym. 2009). Tutkimuspotilaista protonipumppuinhibiittoreita tai H2-reseptorinsalpaajia käytti tutkimuksen alkaessa 17–18 % potilaista kaikissa tutkimusryhmissä. Fimean rekisteritutkimuksen perusteella vatsansuojälääkkeiden käyttö on suomalaisten tunnistettujen eteisvärinäpotilaiden keskuudessa vielä yleisempää, 23 %:lla potilaista oli tämän lääkeyhmittösten ostoja. Valmisteyhteenvedon mukaan vatsaoireisten eteisvärinäpotilaiden kohdalla voidaan harkita käytettävän pienempää dabigatranianostoa (110 mg), mutta RE-LY-tutkimuksen mukaan suolisto-

oireiden esiintyvyydessä ei ollut eroja pienemmän ja suuremman annoksen välillä. Toisaalta RE-LY-tutkimuksen potilailla, joilla oli käytössään protonipumppuinhibiittori, ilmaantui dabigatraaniryhmässä 150 mg enemmän vakavia vuotoja kuin varfariinilla (vuosittaiset ilmaantuvuusosuudet: dabigatraani 110 mg 3,48 %, dabigatraani 150 mg 5,14 % ja varfariini 4,56 %). Niillä tutkimuspotilailla, joilla ei ollut protonipumppuinhibiittorilääkitystä, vakavien vuotojen vuosittainen riski oli molemmissa dabigatraaniryhmissä pienempi kuin varfariiniryhmässä (vuosittainen ilmaantuvuusosuus 2,78 %, 3,04 % ja 3,42 %) (Eikelboom 2011).

### Sydäninfarktit

Sydäninfarktien absoluuttinen määrä oli dabigatraania saaneilla suurempi kuin varfariinia saaneilla RE-LY-tutkimuksessa. Absoluuttinen riski oli varsin matala, alle 1 %/vuosi, samoin absoluuttisen riskin nousu (noin 0,2 %/vuosi). Tuoreessa seitsemän tutkimusta ja 30 514 potilasta sisältäneessä meta-analyysissä, jossa dabigatraanin käyttöaiheena olivat eteisvärinän lisäksi akuutti laskimoveritulppa, akuutti sepelvaltimosyndrooma ja syvän laskimoveritulpan esto, dabigatraaniin todettiin liittyvän vertailuhoitoa (varfariini, enoksapariini tai lumelääke) korkeampi sydäninfarktin tai akuutin sepelvaltimosyndrooman riski (Uchino ja Hernandez 2012). Varfariinin katsotaan riittävän yksinomaisena hyytymisen estolääkkeenä vakaata sepelvaltimotautia sairastavalla potilaalla (Eteisvärinä: Käypä hoitosuositus 2012). Vastaavasti dabigatraanin ei katsota olevan riittävä yksinomaisena hyytymisen estolääkkeenä sepelvaltimotautipotilaalla.

### Kallonsisäiset vuodot

Varfariinia saaneiden potilaiden kallonsisäisten vuotojen vuosittainen riski oli 0,74 % RE-LY-tutkimuksessa. Tämä vastaa viimeaikaisten muiden antikoagulanttitutkimusten vuosittaista riskiä (ARISTOTLE 0,7%/vuosi, ROCKET AF 0,7/100 potilasvuotta) (Granger ym. 2011, Patel ym. 2011). Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä kallonsisäisten verenvuotojen riski varfariinihoidolla oli näitä lukuja pienempi (6 tapahtumaa/2396 potilasvuotta, 0,25 %/potilasvuosi) (Hart ym. 2007). Kohorttiseurantatutkimuksessa todettiin varfariiniin liittyvän noin kaksinkertainen kallonsisäisen verenvuodon riski (riskisuhde 1,97, 95 % luottamusväli 1,24–3,13) ei-lääkehoitoon tai ASA-hoittoon verrattuna, joskin tapausmäärät olivat vähäiset (riski 0,46/100 potilasvuotta varfariinilla versus 0,23/100 potilasvuotta vertailuhoidoilla) (Go ym. 2003).

### Lääkevaikutuksen kumoaminen vuotokomplikaatioiden yhteydessä

Dabigatraanille ei ole vasta-ainetta, mikä saattaa hankalistaa vuotokomplikaatioiden hoitoa. Varfariinin vaikutus

voidaan kumota K-vitamiinilla, jääplasmalla tai protrombiinikompleksikonsentraatilla. Dabigatraanin vaikutus voidaan teoriassa kumota dialyysihoidolla, mutta kontrolloituja kliinisiä kokeita toimenpiteen hyödyllisyydestä ei ole käytettävissä. Hoito-ohjeiden mukaan dabigatraanihoidon yhteydessä ilmenevän vuodon hoitamisessa voidaan turvautua myös protrombiinikompleksikonsentraattiin, fibrinogeenikorvaukseen tai hyytymistekijä VIIa-valmisteseen, mutta myöskään näiden hoitotoimenpiteiden hyödyllisyyttä ei ole osoitettu kliinisellä tutkimusnäytöllä (vrt. C0007). Mahdollisuus kumota dabigatraanin vaikutus edellä mainituilla valmisteilla on nykynäytön valossa epävarma. Näiden valmisteiden käyttöön liittyy myös merkittäviä kustannuksia.

Vuotokomplikaatit saattavat tulla esille esimerkiksi traumojen yhteydessä. Yhdysvaltalaisen rekisteriaineiston perusteella varfariinin käyttäjien osuus traumapotilaista on noussut 2000-luvun aikana ja yli 65-vuotiaista traumapotilaista varfariinia käytti vuonna 2006 miltei 13 %. Varfariinia käyttäneiden traumapotilaiden kuolleisuus oli noin 38–72 % suurempi varfariinia käyttämättömiin traumapotilaisiin verrattuna (Dossett ym. 2011). Mahdollisuus lääkevaikutuksen kumoamiseen on tärkeä myös traumaan liittyvän vuodon yhteydessä, koska suuri osa traumapotilaista käyttää antikoagulaatiohoitoa, ja antikoagulaation käyttöön liittyy merkittävästi suurempi kuolleisuus trauman yhteydessä.

### Potilasvalinta

Antikoagulaatiohoitoa harkittaessa tehon ja turvallisuuden osoittaneiden tutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit on huolellisesti huomioitava yksittäisen potilaan lääkeshoidon valinnassa. Hollantilaisen sairaalapotilasaineiston mukaan K-vitamiinin vastavaikuttajia antikoagulanttina käyttävistä potilaista merkittävällä osalla on ominaisuuksia, joiden perusteella heidät olisi poissuljettu antikoagulanttitutkimuksista. Sairaalahoitoon vuodon takia joutuneista antikoagulaatiota käyttävistä potilaista tässä aineistossa jopa 40 %:lla oli vähintään yksi poissulkukriteeriominaisuus (95 % luottamusväli 37–43 %), ja sairaalahoitoon infektion takia joutuneista antikoagulaatiota käyttävistä potilaista 23 %:lla (95 % luottamusväli 21–26 %) oli vähintään yksi poissulkukriteeriominaisuus (Levi ym. 2008). Dabigatraanivalmisteelle (Pradaxa®) on myönnetty rajoitettu peruskorvattavuus ei-läppäperäisen eteisvärinän korvaushoidossa aikuispotilailla. Korvattavuuden edellytyksenä on vähintään keskisuuri riski ja sen lisäksi huono varfariinihoidon hoitotasapaino tai varfariinihoidon haittavaikutukset tai vasta-aiheet. Näyttö dabigatraanin kliinisestä vaikutuksesta ja turvallisuudesta perustuu kolmeen kokeeseen, joista kaikista oli poissuljettu ne potilaat, joilla oli vasta-aiheita antikoagulanttihoidolle mukaan lukien varfariinihoito.

### **Dabigatraanihoitoon liittyvät myyntiluvan jälkeiset tarkennukset**

Dabigatraani sai myyntiluvan laajennuksen 8/2011 käsitteämään ei-läppäperäisen eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoidon. Lokakuussa 2011 Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomissio suositteli, että ennen dabigatranin hoidon aloitusta potilaiden munuaisten toiminta tulee tarkistaa. Munuaisten toiminta tulee tarkistaa käytön aikana vuosittain iäkkäillä henkilöillä (yli 75 vuotta) sekä mikäli on syytä epäillä munuaisten toiminnan muutoksia (EMA/ CHMP 2011). Toukokuussa 2012 Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomissio totesi arvioissaan, että dabigatranin markkinoille tulon jälkeen kuolemaan johtaneista verenvuototapauksia oli ilmoitettu vähemmän kuin sitä edeltäneissä kliinisissä lääketutkimuksissa. Virasto suositteli dabigatranin käyttöohjeiden päivittämistä. Uudet käyttöohjeet lääkäreille muistuttavat verenvuotovaaraa vähentävistä varotoimista. Lisäksi dabigatranin vasta-aiheita on tarkennettu osittain (arviointielementti B0001). Uusien potilasohjeiden mukaan potilaan on hakeuduttava kiireellisesti lääkärin hoitoon lisääntyneen verenvuotovaaran vuoksi, mikäli hän kaatuu tai loukkaa itsensä dabigatranin hoidon aikana. (EMA/CHMP/2012)

USA:n Food and Drug Administration (FDA) ilmoitti 7.12.2011, että se arvioi myyntiluvan saamisen jälkeen raportoituja vakavia vuototapahtumia dabigatrania käyttävillä potilailla selvittääkseen, onko vuotojen ilmaantuminen tavallisempaa kuin RE-LY-tutkimuksessa. (FDA 2011). Japanin lääkeviranomainen Pharmaceutical and Food Safety Bureau (FMDA) varoitti 12.8.2011 vakavista,

kuolemaan johtaneista verenvuodoista dabigatrania käyttävillä potilailla ja antoi dabigatranin käyttöön liittyviä turvallisuutta lisääviä ohjeita (FMDA 2011). RELY-ABLE on RE-LY-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden jatkok tutkimus, joka suunnitelman mukaan kestää vuoteen 2013 ja tuottaa lisänäyttöä dabigatranin hyödyistä ja haitoista pitkäaikaisessa hoidossa (ClinicalTrials: NCT00808067).

### **Haittavaikutusten ilmoittaminen**

Varfariini on ollut käytössä vuosikymmeniä. Lääkkeen haittavaikutukset tunnetaan hyvin. Aikajaksolla 1974–2011 Suomessa on tehty varfariinista kuitenkin vain 141 haittavaikutusilmoitusta (ylilääkäri Annikka Kalliokoski, Fimea, julkaisematon tieto), mikä liittyy siihen, että merkittävä osa lääkkeeseen liittyvistä haitoista on jäänyt ilmoittamatta haittavaikutusrekisteriin. On oletettavaa, että varsinkaan kaikkia edes merkittäviä vuotohaittoja ei ole ilmoitettu (vuotohaittoja ilmoitetuista oli 89 kpl). Dabigatraani on uusi lääkevalmiste, jolloin siihen liittyviä vaikutuksia seurataan tarkemmin. On oletettavaa, että haittavaikutuksista, mukaan lukien vuodot, ilmoitetaan herkemmin haittavaikutusrekisteriin varfariiniin verrattuna. Toisaalta dabigatranin hoito ei edellytä vastaavanlaista rutiininomaista seurantaa kuin varfariini. Tämän vuoksi niiden tilanteiden tunnistaminen, joissa potilaan vuotoriski on kasvanut lääkevaikutuksen ollessa toivottua suurempi, on rajoitetumpaa varfariiniin verrattuna. Siksi on mahdollista, että kasvanut vuotoriski voi johtaa myös vuototapahtumien lisääntymiseen tavanomaisessa hoitoympäristössä.



# 7. TALOUDELLINEN ARVIOINTI

## Johdanto

Tämä taloudellinen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan terveystaloudelliseen selvitykseen ja siihen liittyvään päätösanalyttiseen malliin. Kaikkia terveystaloudellisessa selvityksessä käsiteltyjä tai ilmeneviä asioita ei raportoida tässä osa-alueessa. Toisaalta tässä yhteydessä käsitellään myös päätösanalyttisestä mallista ja sen ominaisuuksista ilmeneviä asioita, jotka eivät suoraan ilmene terveystaloudellisesta selvityksestä. Jatkossa tässä osa-alueessa termillä ”selvitys” viitataan terveystaloudellisen selvityksen tietojen sekä päätösanalyttisen mallin muodostamaan kokonaisuuteen.

Tavoitteena ei ole arvioida terveystaloudellista selvitystä sinänsä, koska se on alun perin tuotettu eri tarkoitusta varten. Osa-alueessa keskitytään arvioimaan käytettyjä menetelmiä ja esitettyjä tuloksia sekä näihin vaikuttavia ja vaikuttaneita tekijöitä. Arviointiryhmän käytössä ollut selvitys on alun perin tehty vuonna 2011 lääkkeiden hintalautakunnan korvattavuuskäsittelyä varten. Hallinen ym. (2012) ovat julkaisseet tähän selvitykseen perustuvan artikkelin, jossa kustannukset on muutettu vuoden 2011 arvoon. Tästä syystä tässä raportissa esitetyt kustannustiedot ja tulokset poikkeavat mainitun artikkelin tiedoista.

Osakokonaisuuksien ja arviointielementtien raportoinnissa noudatetaan johdonmukaisesti seuraavaa järjestystä:

- 1) selvityksestä ilmenevät tiedot arviointiryhmän tarpeelliseksi katsomassa laajuudessa
- 2) arviointiryhmän kommentit sekä mahdolliset lisäanalyysit edellä mainittuihin liittyen.

Arviointiryhmä on kiinnittänyt kommentteissaan huomiota pääsääntöisesti vain sellaisiin tavoitteisiin, menetelmiin ja tuloksiin liittyviin asioihin, joiden arvioitiin oleellisesti vaikuttavan tuloksista tehtäviin johtopäätöksiin.

Ennen arviointiraportin luonnoksen julkaisua yleiseen kommentointiin myyntiluvan haltijalla on ollut kaksi viikkoa aikaa merkitä salassa pidettäväksi toimittamansa materiaalin tiedoista ne, jotka se katsoo liike- tai ammattisalaisuuden piiriin kuuluviksi. Lisäksi myyntiluvan haltijalla on

ollut mahdollisuus kommentoida selvityksen menetelmien ja tulosten raportointia. Fimea on harkintansa mukaan ottanut kommentit huomioon raporttiluonnoksessa.

Yleisesti ottaen tämän taloudellisen arvioinnin menetelmiä ja tuloksia tarkasteltaessa lukijan on hyödyllistä huomioida seuraavat asiat:

- Päätösanalyttiset mallit ovat simulaatioita. Kun niitä käytetään taloudellisessa arvioinnissa, joudutaan väistämättä tekemään erilaisia oletuksia, jotka voivat liittyä mallin rakenteeseen, parametrin arvoihin tai muihin menetelmällisiin valintoihin. Tämä on tavanomaista taloudellisessa arvioinnissa, koska kaikista tarvittavista asioista ei ole käytettävissä tutkimustietoa ja toisaalta mallit ovat aina yksinkertaistuksia todellisuudesta. Tavoitteena malleissa on tuottaa mahdollisimman oikea arvio inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteesta sekä tähän liittyvästä epätarkkuudesta. Tällöin on tärkeää, että mallit tuottaisivat mahdollisimman realistisen arvion vertailtavien lääkehoitojen eroista kokonaiskustannuksissa (inkrementaaliset kustannukset) ja laatupainotetuissa elinvuosissa (inkrementaaliset laatupainotetut elinvuodet).
- Tämä taloudellinen arviointi on pilotti, jonka ensisijaisena tarkoituksena on testata taloudellisen arvioinnin arviointielementtien tarkoituksenmukaisuutta ja arvioinnin prosessia niissä tilanteissa, joissa myyntiluvan haltija toimittaa Fimealle arvioitavaksi terveystaloudellisen selvityksen ja siihen liittyvän päätösanalyttisen mallin.

## 7.1 Tavoite

Tässä luvussa kuvaillaan dabigatranihoidon kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verrattuna eteisvärinäpotilaiden antikoagulaatiohoitona. **Liitetaulukossa 20** on lueteltu ne arviointielementit eli geneeriset arviointikysymykset, joiden avulla osa-alueen tulokset raportoidaan. Selvityksen potilasryhmä, arvioitava lääkehoito, vertailuhoidot, tulosmuuttujat sekä tarkasteltava aika on raportoitu **taulukossa 22**.

**Taulukko 22.** Selvityksen potilasryhmä, arvioitava lääkehoito, vertailuhoidot, taloudellisen arvioinnin tulosmuuttajat ja tarkastettava ajanjakso (selvityksen raportointia mukailleen).

<b>Potilasryhmä</b>	Eteisvärinäpotilaat <sup>1</sup>
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Dabigatraanihoito 300 mg:n vuorokausiannoksella kunnes potilas täyttää 80 vuotta. Tämän jälkeen käytetään 220 mg:n vuorokausiannosta.
<b>Vertailuhoito tai -hoidot</b>	Päätavoitteen mukainen vertailuhoito: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Varfariinihoito INR-tavoitteella 2,0–3,0.</li> </ul> Toissijaiset vertailuhoidot: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA (aspiriini)</li> <li>• Ei hoitoa</li> </ul>
<b>Tulosmuuttajat</b>	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (€ / QALY tai € / LY)
<b>Aikahorisontti</b>	Elinaika

<sup>1</sup> Potilasryhmän ominaispiirteet on kuvattu tarkemmin taulukossa 24.

### Arviointiryhmän kommentit selvityksen tavoitteesta

Dabigatraania voidaan käyttää ehkäisemään aivohalvauksia ja veritulppien muodostumista aikuisilla potilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä ja joilla katsotaan olevan kohonnut riski saada aivohalvaus (Valmisteyhteenveto). Yleisellä tasolla selvityksen mukainen hoidon kohderyhmä vastaa tämän arvioinnin tavoitetta.

Dabigatraanin suositeltu vuorokausiannos on 300 mg (150 mg x 2). Pienempää annosta (110 mg x 2) käytetään potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja suuri verenvuotoriski, yli 80-vuotiailla potilailla sekä potilailla, jotka käyttävät myös verapamiilia. Pienempää annosta voidaan käyttää myös 75–80-vuotiailla potilailla, joilla on suuri verenvuotoriski. Kyseessä on pitkäaikaislääkitys (valmisteyhteenveto). Selvityksen mukainen arvioitava lääkehoito vastaa tämän arvioinnin tavoitetta.

Selvityksessä dabigatraanihoidon vertailuhoitona ovat varfariinihoito (INR-tavoitteella 2,0–3,0), ASA sekä ei hoitoa. Arviointiryhmä katsoo, että selvityksen päätavoitteen mukainen vertailuhoito (varfariinihoito) on tämän arvioinnin tavoitteen mukainen. Tässä arvioinnissa otetaan huomioon ainoastaan ne selvityksen analyysit, joissa dabigatraania on verrattu varfariinihoitoon INR-tavoitteella 2–3.

## 7.2 Menetelmät

### 7.2.1 Selvityksen päätösanalyttinen malli

Tässä osiossa arviointiryhmä on kuvannut lyhyesti selvityksessä käytetyn mallin rakennetta, keskeisimpiä oletuksia, näkökulmaa, tarkasteltavaa ajanjaksoa sekä diskonttausta. Luvun lopussa on esitetty arviointiryhmän kommentit edellä mainittuihin asioihin.

### Selvityksessä käytetyn päätösanalyttisen mallin rakenne

Selvityksessä käytetty malli on Markov-tyyppinen päätösanalyttinen malli, jonka yhden syklin pituus on 3 kuukautta. Mallin tavoitteena on simuloida sairauden luonnollista kulkua. Malli ja sen parametrisointi perustuvat pitkälti RE-LY-tutkimuksen tuloksiin (Connolly ym. 2009). Selvityksessä käytetystä päätösanalyttisestä mallista ja sen toiminnasta on esitetty kuvaus myös lähteessä Sorensen ym. (2011) sekä NICE:n arviointiryhmän raportissa. Tässä osa-alueessa mallia kuvataan lyhyesti hyvin yleisellä tasolla.

Mallin kliinisinä tapahtumina ovat seuraavat: primääri ja uusiutuva aivohalvaus, verenvuodosta johtuva aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, systeeminen veritulppa, sydäninfarkti, kallonsisäinen verenvuoto, kallonulkoisen verenvuoto, lievä verenvuoto ja kuolema. Siirtyminen terveydentilasta toiseen on mahdollista mallin jokaisen syklin (3 kuukauden aikajakson) aikana. Tilasiirtymät on parametrisoitu pitkälti RE-LY-tutkimuksen mukaisesti.

Mallissa kliiniset tapahtumat voivat olla kuolemaan johtavia lukuun ottamatta ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä ja lieviä verenvuotoja. Lisäksi muista syistä kuin mallin sisältämistä kliinisistä tapahtumista johtuva kuolleisuus tai terveydentilan ennallaan pysyminen on mahdollista jokaisen syklin aikana.

Kliinisten tapahtumien, poislukien aivohalvaus ja kallonsisäinen verenvuoto, aiheuttamat terveys- ja elämänlaatuvaikutukset sekä kustannukset ovat kertaluontoisia. Näiden tapahtumien voidaan kuitenkin olettaa vaikuttavan myös uusien tapahtumien ilmaantumisiin ja tietyin osin myös hoidon keskeytymiseen tai vaihtumiseen. Aivohalvausten ja kallonsisäisten verenvuotojen oletetaan aiheuttavan pysyviä terveydellisiä ja elämänlaadullisia vaikutuksia sekä kustannusvaikutuksia niiden aiheuttaman eriateisen invaliditeetin myötä.

Mallilla on mahdollista huomioida tiettyjen oletusten nojalla myös hoidon keskeytymisestä tai vaihtumisesta aiheutuvia vaikutuksia.

### Selvityksessä käytetyn päätösanalyttisen mallin keskeisimmät oletukset

Selvityksessä käytetyn päätösanalyttisen mallin keskeiset oletukset on raportoitu **taulukossa 23** siltä osin kuin ne liittyvät tämän arvioinnin tavoitteiden mukaisiin analyyseihin.

**Taulukko 23.** Selvityksessä käytetyn päätösanalyttisen mallin oletukset (kursivoituna oletuksen epävirallinen arviointiryhmän oma suomennos, taulukko selvityksen raportointia mukailleen).

Oletuksen tyyppi	Oletus <sup>1</sup>
Yleinen oletus	1. Only one of the following clinical events: IS, SE, AMI, TIA, HS, IH, ECH can occur per cycle (i.e. 3-months). <i>Yhden syklin (3 kk) aikana on mahdollista saada vain yksi seuraavista kliinisistä tapahtumista: iskeeminen (hapenpuutteeseen liittyvä) aivohalvaus, systeeminen veritulppa, sydäninfarkti, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, hemorraginen (verenvuodosta johtuva) aivohalvaus, kallonsisäinen verenvuoto, kallonulkoisen verenvuoto.</i>
Yleinen oletus	2. Patients can never improve their disability level, but status quo or a worsening is allowed (e.g. moderate to dependent, not vice versa) for each event. <i>Potilaan invaliditeettiaste voi muuttua vain huonommaksi (esim. muutos tilanteesta "tarvitsee apua" "täysin autettavaksi") tai pysyä ennallaan kunkin tapahtuman myötä.</i>
Yleinen oletus	3. The probability of mortality due to stroke, IH, or ECH does not differ depending on stroke history. <i>Aivohalvaukseen tai kallonsisäiseen tai -ulkoiseen verenvuotoon liittyvä kuolleisuus ei riipu aiemmin sairastetuista aivohalvauksista.</i>
Yleinen oletus	4. Hemorrhagic strokes include bleeding within the brain (intracerebral hemorrhage) and bleeding between the inner and outer layers of the tissue covering the brain (subarachnoid hemorrhage). <i>Verenvuodosta johtuviksi (hemorragisiksi) aivohalvauksiksi katsottiin vuodot aivokudokseen ja/tai lukinkalvonalaiseen tilaan.</i>
Yleinen oletus	5. Intracranial hemorrhage consisted of intracranial bleeds other than hemorrhagic strokes. <i>Kallonsisäisiksi verenvuodoiksi katsottiin ne vuodot, jotka eivät ole hemorragisia (verenvuodosta johtuvia) aivohalvauksia.</i>
Hoitovaikutukseen liittyvä oletus	6. The treatment efficacy beyond the trial period remains constant. <i>Kokeessa (RE-LY-tutkimus, keskimääräinen seuranta-aika 2 vuotta) havaittu hoitovaikutus pysyy samana koko ajanjakson (loppuelämän) ajan.</i>
Iskemian liittyvä oletus	7. Patients who experience an IS, TIA, or SE have a similar risk of recurrent IS. <i>Hapenpuutteeseen liittyvän (iskeemisen) aivohalvauksen, ohimenevän aivoverenkiertohäiriön ja systeemisen veritulpan sairastaneilla potilailla on yhtäläinen riski saada uusi (uusiutuva) hapenpuutteeseen liittyvä aivohalvaus.</i>
Iskemian liittyvä oletus	8. Temporary stoppage of treatment for a short period (i.e. 1–2 weeks) following a stroke or during perioperative periods does not significantly impact overall treatment effectiveness or cost. <i>Lyhytaikainen (1–2 viikon) katkos lääkehoidossa esim. aivohalvauksen tai leikkaushoidon johdosta ei vaikuta merkittävästi hoidon vaikuttavuuteen tai kustannuksiin.</i>
Iskemian liittyvä oletus	9. Risk of events does not change during cycles in which the patient temporarily discontinues anticoagulant treatment following an ECH event. <i>Kliinisten tapahtumien riski ei muutu mallin syklien aikana, vaikka potilas joutuisi tilapäisesti keskeyttämään antikoagulaatiohoidon kallonulkoisen verenvuodon takia.</i>
Iskemian liittyvä oletus	10. The likelihood of an event causing increasing disability is the same regardless of IS history. <i>Todennäköisyys sille, että kliininen tapahtuma heikentää toimintakykyä, ei riipu siitä, onko potilas aiemmin sairastanut hapenpuutteeseen liittyvän (iskeemisen) aivohalvauksen vai ei.</i>
Iskemian liittyvä oletus	11. SE does not result in a change in disability level. <i>Systeeminen veritulppa ei vaikuta invaliditeettiasteeseen.</i>
Vuotoihin liittyvä oletus	12. Patients who experienced a non-HS intracranial bleed and patients who experienced an HS have the same risk of residual disability. <i>Potilailla, jotka sairastavat muun kallonsisäisen verenvuodon kuin verenvuodosta johtuvan (hemorragisen) aivohalvauksen, on sama vammautumisen riski kuin niillä potilailla, jotka sairastavat verenvuodosta johtuvan (hemorragisen) aivohalvauksen.</i>
Vuotoihin liittyvä oletus	13. Patients who discontinue all anti-thrombotic treatment due to bleeding are assumed to receive no future clinical benefit and no subsequent treatment. <i>Potilaat, jotka verenvuodon takia lopettavat kaikki antirombootiset hoidot, eivät jatkossakaan saa hoidosta saatavaa kliinistä hyötyä eivätkä muuta hoitoa.</i>

<sup>1</sup> Malliin liittyvien oletusten perusteluissa on käytetty suurelta osin lähdeviitteitä ja oletuksille on esitetty kattavasti perusteluja.

### Selvityksessä käytetyn päätösanalyttisen mallin näkökulma, diskonttokorko ja ajanjakso

Selvityksessä on otettu huomioon suorat terveydenhuollon kustannukset. Tuottavuuskustannuksia ei ole otettu huomioon. Selvityksessä tulokset on esitetty käyttäen diskonttokorkoja 3 % ja 0 % (ilman diskonttausta). Selvityksessä perusanalyysin tulokset on esitetty käyttäen seuraavia ajanjaksoja: 2 vuotta, 5 vuotta, 10 vuotta ja loppuelämä. Pääasiallinen painoarvo tuloksissa on analyyseissa, joissa ajanjakso on loppuelämä.

### Arviointiryhmän kommentit selvityksen päätösanalyttisestä mallista

*Mallin rakenne:* Mallin rakennetta on kuvattu, mutta täysin yksityiskohtaista kuvausta tästä ei ole esitetty. Arviointiryhmällä on kuitenkin ollut käytössään selvityksen tulosten tuottamiseksi käytetty päätösanalyttinen malli, josta yksityiskohdat on ollut mahdollista selvittää. Mallinnustavan valinta vastaa arvioinnin tavoitetta. Alla on esitetty arviointiryhmän pääasialliset huomiot malliin liittyen.

1. Varfariinihoitoon liittyen mallissa aivohalvausten, kalonsisäisten verenvuotojen ja kallonulkoisten verenvuotojen riskien on oletettu muovautuvan varfariinihoidon onnistumisen mukaan. Tämä on lähtökohtaisesti järkevä oletus, koska varfariinihoidon onnistuminen vaikuttaa hyvin todennäköisesti varfariinihoidolla saavutettaviin hoitotuloksiin ja näin ollen kokonaiskustannuksiin. Tällöin on myös syytä olettaa, että dabigatraanihoidon kustannusvaikuttavuus varfariinihoitoon verrattuna voi olla erilainen hoidon onnistumisen mukaisesti. Tämä johtuu siitä, että varfariinihoidon onnistuessa hyvin dabigatraanihoidosta saatavat lisähyödyt kokonaisuudessaan jäävät vähäisemmiksi suhteessa korkeampiin kustannuksiin.
2. Mallissa oletetaan, että sydäninfarkti ei aiheuta pitkäaikaisia terveys- ja elämänlaatuvaikutuksia tai hoitokustannuksia. On kuitenkin hyvin todennäköistä, että sydäninfarkti aiheuttaa pidempiaikaisia terveys- ja elämänlaadullisia vaikutuksia sekä hoitokustannuksia. Tämä mallin sydäninfarktin pitkäaikaisvaikutuksiin liittyvä rakenteellinen oletus lähtökohtaisesti suosii dabigatraanihoitoa, koska mallin parametrisoinnin mukaisesti dabigatraanihoidossa ilmenee enemmän sydäninfarkteja. Sydäninfarktien aiheuttamien pitkäaikaisvaikutusten huomioiminen vaatisi merkittäviä muutoksia mallin rakenteeseen. Mallin ohjelmointitavasta johtuen tällaista muutosta on hankala tehdä.
3. Mallissa oletetaan, että kliinisiin tapahtumiin liittyvät hoitokustannukset ovat aina yhtä suuret lääkkehoidosta riippumatta. Dabigatraanihoitoa saavilla potilailla vakavien henkeä uhkaavien vuotojen hoitaminen voi

kuitenkin olla huomattavasti kalliimpaa kuin varfariinihoitoa saavilla potilailla (vrt. arviointielementti C0007). Lisäksi dabigatraanihoitoa saavilla potilailla henkeä uhkaavien vuotojen hoitovastetta on vaikea ennakoida spesifisen vastalääkkeen puutteesta johtuen. Tällä mallin rakenteeseen liittyvällä oletuksella voi olla huomattavia vaikutuksia kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokseen. Dabigatraanihoidossa vakavien henkeä uhkaavien vuotojen vuotoinen ilmaantuvuus RE-LY-tutkimuksessa oli 1,24 % (110 mg x 2) ja 1,49 % (150 mg x 2). Varfariinihoidossa vastaava luku oli 1,85 %. Lähtökohtaisesti vakavien henkeä uhkaavien vuotojen hoitokustannusten erojen huomiotta jättäminen suosii dabigatraanihoitoa. Mallin rakenne ei suoraviivaisesti mahdollista asian huomioimista analyyseissa.

*Oletukset:* Oletukset ovat yleisesti ottaen asioita, joilla taudin kulkua ja sairauden hoitoa on yksinkertaistettu mallintamisen mahdollistamiseksi. Oletukset eivät siis luonnollisesti vastaa kaikilta osin arkitodellisuutta. Esimerkiksi mallissa on yhden kolmen kuukauden jakson aikana mahdollista saada vain yksi kliininen tapahtuma. Myös tapahtumiin liittyvät riskit on oletettu riippumattomiksi aiemmista tapahtumista.

Mallintamista ajatellen tässä tehdyt oletukset vaikuttavat merkittävästi tapahtumien määriin ja kokonaiskustannuksiin, mutta hoitojen välisiin eroihin näillä voi olla pienempi merkitys. Merkittävän rajoitteen tässä tapauksessa muodostanee oletus 6, jonka mukaisesti kokeessa (RE-LY-tutkimus, keskimääräinen seuranta-aika 2 vuotta) havaittu hoitovaikutus pysyy samana koko ajanjakson (loppuelämän) ajan. Näin joudutaan tekemään, koska pitkäaikaisvaikutuksista ei ole näyttöä. Tämän seurauksena mallin tulokset pitkällä aikavälillä ovat epävarmempia tai niiden todenmukaisuutta ei voida arvioida.

*Aikahorisontti:* Selvityksen perusanalyysissä tarkasteltava aikahorisontti on elinaika. Kyseessä on kroonisen sairauden hoito, jolloin selvityksen perusanalyysissä käytetty aikahorisontti vastaa arvioinnin tavoitetta. Herkkyysanalyyseissä on esitetty myös lyhyemmän aikavälin analyysejä. Tarkempi kuvaus herkkyysanalyyseistä on kuvattu **luvussa 7.3.5**.

*Diskonttokorko:* Diskonttaus on toteutettu 3 %:n ja 0 %:n diskonttokoroilla.

*Näkökulma:* Mallissa on sinänsä mahdollista ottaa huomioon epäsuoria kustannuksia, kuten tuottavuuskustannukset. Tässä yhteydessä tuottavuuskustannuksia ei ole huomioitu niiden arviointiin liittyvän hankaluuden vuoksi. Näkökulma on tässä yhteydessä ja tutkimuksen kohdeväestössä perusteltu.

## 7.2.2 Selvityksen päätösanalyttisen mallin parametrit

Tässä osiossa on raportoitu selvityksessä käytetyn mallin potilasryhmää, sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantuvuusosuuksia (varfariinia käyttävässä potilasryhmässä), kustannuksia ja elämänlaatuvaikutuksia koskevat syötearvot. Lisäksi osiossa on raportoitu dabigataraanin hoitovaikutuksiin (varfariiniin verrattuna) liittyvät syötearvot. Luvun lopussa esitetään arviointiryhmän kommentit edellä mainittuihin asioihin.

### Potilasryhmään liittyvät syötearvot

Selvityksen perusanalyysissa käytetyn päätösanalyttisen mallin potilasryhmän syötearvot on esitetty **taulukossa 24**. Selvityksessä tarkasteltiin 10 000 simuloitua henkilön kohorttia. Kohortin keski-ikä oli lähtötilanteessa 69,1 vuotta ja miesten osuus 65 %. Lähtötilanteen vammautumistaso (kenelläkään ei invaliditeettia) oli arvio. Muut syötearvot perustuvat RE-LY-tutkimukseen (Connolly ym. 2009).

**Taulukko 24.** *Selvityksen mallin potilasryhmän (sekä varfariinia että dabigatraania käyttävät potilaat) ominaispiirteet (selvityksen raportointia mukaillen).*

Muuttuja	Arvo
Kohortin koko	10 000
Ikä, vuotta	69,1
Miesten osuus	65,0 %
Vammautumistaso	
• ei invaliditeettia (mRS≤2)	100 %
• lievä invaliditeetti (mRS:3–4)	0 %
• täysi invaliditeetti (mRS=5)	0 %
CHADS <sub>2</sub> -pisteet	ei aiempaa aivohalvausta (aiempi aivohalvaus)
0	3,0 % (0 %)
1	32,60 % (0 %)
2	31,98 % (2,52 %)
3	11,15 % (8,45 %)
4	1,28 % (6,52 %)
5	0 % (2,5 %)
6	0 % (0 %)

Invaliditeettiasteen arviointi perustuu alla olevassa taulukossa 25 esitettyyn asteikkoon, joka on luokiteltu kolmiportaiseksi (mRS≤2 => ei invaliditeettia, mRS:3–4 => lievä invaliditeetti ja mRS=5 => täysi invaliditeetti):

**Taulukko 25.** *Modified Rankin Scale (invaliditeettiasteen kuvauksen suomennos on epävirallinen, (taulukko selvityksen raportointia mukaillen)).*

Invaliditeettiaste	Kuvaus
0	ei oireita
1	ei invaliditeettia; joitakin oireita, mutta kykenee normaaleihin aktiviteetteihin
2	vähäinen invaliditeetti; kykenee pitämään itsenäisesti huolta itsestään, mutta kykeneminen normaaleihin aktiviteetteihin joitakin osin rajoittunut
3	kohtalainen invaliditeetti; kykenee kävelemään omin avuin, mutta vaatii jonkinasteista huolenpitoa
4	kohtalainen invaliditeetti; ei kykene kävelemään omin avuin, eikä pysty huolehtimaan itsestään ilman huolenpitoa
5	vaikea invaliditeetti; vuoteenoma, pidätyskyvytön, vaatii jatkuvaa hoitoa ja huolenpitoa
6	kuollut

### Hoitoon, taustariskeihin ja hoitovaikutuksiin liittyvät syötearvot

Selvityksen mallin varfariinia käyttävien potilaiden INR-tasoa kuvaavat syötearvot on raportoitu **taulukossa 26**. Syötearvot perustuvat mukaillen RE-LY-tutkimukseen.

**Taulukko 26.** *Selvityksen mallin varfariinihoidon INR-arvojen jakauma (selvityksen raportointia mukaillen).*

INR	Osuus %
<2,0	22,2
2,0–3,0	64,5
>3,0	13,3

Selvityksen mallin sydän- ja verisuonitapahtumien vuositteiset ilmaantuvuusosuuksien syötearvot varfariinia käyttävässä potilasryhmässä on esitetty taulukossa 27. Syötearvot perustuvat lähteisiin Sorensen ym. (2011) ja Roskell ym. (2010).

**Taulukko 27.** Selvityksen mallin sydän- ja verisuonitautitapahtumien vuosittaiset ilmaantuvuusosuudet varfariinia käyttävässä potilasryhmässä (selvityksen raportointia mukailten).

Kliininen tapahtuma, %/vuosi	Ikä < 80 vuotta	Ikä ≥ 80 vuotta
Iskeeminen aivohalvaus		
CHADS <sub>2</sub> -pisteet: 0	0,62	0
CHADS <sub>2</sub> -pisteet: 1	0,79	0,42
CHADS <sub>2</sub> -pisteet: 2	0,88	1,54
CHADS <sub>2</sub> -pisteet: 3–4	1,55	2,48
CHADS <sub>2</sub> -pisteet: 5–6	2,77	4,72
Systeeminen veritulppa	0,15	0,31
Verenvuodosta johtuva aivohalvaus	0,33	0,63
Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö	0,73	1,41
Sydäninfarkti	0,59	0,89
Kallonsisäinen verenvuoto	0,35	0,73
Kallonulkoisen verenvuoto	2,71	3,50
Vähäinen verenvuoto	16,06	17,98

Selvityksen mallin dabigatranin hoitovaikutusten syötearvot on esitetty taulukossa 28. Syötearvot perustuvat lähteeseen Sorensen ym. (2011).

**Taulukko 28.** Dabigatranin hoitovaikutus varfariiniin verrattuna. Hoitovaikutus on ilmaistu riskisuhteena (RR) ja sen luottamusvälinä (selvityksen raportointia mukailten).

Kliininen tapahtuma, RR (95 % luottamusväli)	Ikä < 80 vuotta	Ikä ≥ 80 vuotta
Iskeeminen aivohalvaus	0,77 (0,58–1,03)	0,82 (0,51–1,33)
Systeeminen veritulppa	0,66 (0,30–1,47)	0,51 (0,13–2,06)
Verenvuodosta johtuva aivohalvaus	0,21 (0,09–0,47)	0,26 (0,07–0,91)
Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö	0,92 (0,66–1,29)	0,45 (0,23–0,89)
Sydäninfarkti	1,26 (0,8–1,78)	1,39 (0,74–2,60)
Kallonsisäinen verenvuoto	0,48 (0,27–0,85)	0,29 (0,10–0,88)
Kallonulkoisen verenvuoto	0,93 (0,78–1,11)	1,44 (1,05–1,97)
Vähäinen verenvuoto	0,86 (0,80–0,93)	0,91 (0,78–1,07)

## Elämänlaatuun ja elämänlaatuvaikutuksiin liittyvät syötearvot

Selvityksen mallin elämänlaatuvaikutusten syötearvot ja lähteet, joihin syötearvot perustuvat on esitetty taulukossa 29.

**Taulukko 29.** Selvityksen mallin utiliteetit ja kliinisten tapahtumien tapahtumakohtaiset elämänlaatuvaikutukset (selvityksen raportointia mukailten).

Muuttuja	Arvo	Lähde, johon estimaatti tai sen johtaminen/laskenta perustuu
<b>Vammautumisaste</b>	<b>Utiliteetti, QoL (keskivirhe)</b>	
Ei invalideettia, ei aiempaa aivohalvausta tai kallonsisäistä verenvuotoa	0,732 (0,029)	Lindgren ym. (2007)
Ei invalideettia, aiempi aivohalvaus tai kallonsisäinen verenvuoto	0,587 (0,023)	Saarni ym. (2006)
Lievä invalideetti, aiempi aivohalvaus tai kallonsisäinen verenvuoto	0,587 (0,023)	Saarni ym. (2006)
Täysi invalideetti, aiempi aivohalvaus tai kallonsisäinen verenvuoto	0,587 (0,023)	Saarni ym. (2006)
<b>Kliininen tapahtuma</b>	<b>Utiliteetin vähenemä*</b>	
Iskeeminen aivohalvaus	0,036	Lindgren ym. (2009)
Systeeminen veritulppa	0,0198	Sullivan ym. (2005), ICD-9
Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö	0,032	Sullivan ym. (2005), ICD-9
Kallonsisäinen verenvuoto	0,036	Oletus
Verenvuodosta johtuva aivohalvaus	0,036	Oletus
Kallonulkoisen verenvuoto	0,036	Oletus
Vähäinen verenvuoto	0,004	Sorensen ym. (2011)
Sydäninfarkti	0,051	Lindgren ym. (2009)

\* Herkkyysanalyysissä tapahtumakohtaisen vähenemän keskivirheeksi on arvioitu 20 % vähenemän arvosta.

Elämänlaatuvaikutuksista on selvityksessä esitetty lähtötaso vammautumisasteen mukaan sekä kliinisten tapahtumien tapahtumakohtaiset elämänlaadun vähenemät. Elämänlaatuvaikutukset on selvityksessä arvioitu samoiksi dabigatranin- ja varfariinihoidoissa. Elämänlaatuvaikutuksissa ainoastaan aivohalvauksilla ja kallonsisäisillä verenvuodoilla on selvityksessä oletettu olevan pysyviä

vaikutuksia vammaisuusasteeseen ja näin ollen koettuun elämänlaatuun. Muilla tapahtumilla selvityksessä on oletettu olevan vain tapahtumakohtainen vaikutus ilman pysyviä elämänlaatuvaikutuksia.

Selvityksessä yksittäisestä hapenpuutteeseen liittyvästä (iskeemisestä) aivohalvaustapahtumasta johtuva utiliteetin vähenemä on saatu jakamalla lähteen mukainen utiliteetin vähenemä neljällä. Kallonsisäisestä verenvuodosta, verenvuodosta johtuvasta aivohalvauksesta ja kallonulkoisesta verenvuodosta johtuva tapahtumakohtainen utiliteetin vähenemä on oletettu yhtä suureksi kuin iskeemisestä aivohalvauksesta johtuva utiliteetin vähenemä. Systemisestä veritulpasta, ohimenevästä aivoveren-

kiertohäiriöstä ja sydäninfarktista johtuva tapahtumakohtainen utiliteetin vähenemä on selvityksessä oletettu yhtä suureksi kuin lähteen mukainen utiliteetin vähenemä.

#### Kustannuksiin liittyvät syötearvot

Selvityksen mallin hoitokustannusten ja kliinisistä tapahtumista aiheutuvien kustannusten syötearvot ja lähteet, joihin syötearvot perustuvat, on esitetty taulukossa 30. Kustannusten syötearvot perustuvat suomalaisiin lähteisiin. Kuolemaan johtavan verenvuodosta johtuvan aivohalvauksen ja kuolemaan johtavan kallonsisäisen verenvuodon kustannukset on arvioitu yhtä suuriksi kuin kuolemaan johtavan aivohalvauksen kustannukset. Kallonsisäisen verenvuodon kustannukset on arvioitu yhtä

**Taulukko 30.** Selvityksen mallin hoitokustannukset ja kliinisistä tapahtumista aiheutuvat kustannukset (selvityksen raportointia mukaillen).

Hoito tai tapahtuma	Kustannus (€)*	Lähde, johon estimaatti tai sen johtaminen/laskenta perustuu
<b>Lääkehoitoon liittyvä kustannus</b>		
Dabigatraani 150 mg (vuorokausikustannus)	3,39 <sup>#</sup>	
Dabigatraani 110 mg (vuorokausikustannus)	3,39 <sup>#</sup>	
Varfariini 4,5 mg (vuorokausikustannus)	0,09	Marevan Forte 5 mg
Varfariinihoidon monitorointi (vuosikustannus)	584,30	mukaillen Hallinen ym. (2006)
<b>Kliininen tapahtuma (tapahtumakohtainen hoitokustannus)</b>		
Kuolemaan johtava iskeeminen <sup>1</sup> aivohalvaus	5 832,52	Hujanen ym. (2008)
Iskeeminen aivohalvaus (riippumatta vammautumisasteesta)	9 252,80	Meretoja ym. (2010)
Systeminen veritulppa	4 004,34	Hujanen ym. (2008)
Kuolemaan johtava verenvuodosta johtuva aivohalvaus	5 832,52	Oletus
Verenvuodosta johtuva aivohalvaus	12 831,14	Meretoja ym. (2010)
Kuolemaan johtava kallonsisäinen verenvuoto	5 832,52	Oletus
Kallonsisäinen verenvuoto	12 831,14	Oletus
Kuolemaan johtava kallonulkoinen verenvuoto	1 943,33	Hujanen ym. (2008)
Kallonulkoinen verenvuoto (suolisto)	1 943,33	Hujanen ym. (2008)
Kallonulkoinen verenvuoto (muu kuin suolisto)	1 161,76	Hujanen ym. (2008)
Kuolemaan johtava sydäninfarkti	1 830,30	Hujanen ym. (2008)
Sydäninfarkti	9 803,50	mukaillen Häkkinen ym. (2007)
Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö	2 307,20	Hujanen ym. (2008)
Vähäinen verenvuoto	126,95	Hujanen ym. (2008)
<b>Aivohalvauksen seurannaisvaikutuksista johtuvat jatkuvat kustannukset (3 kk jaksoa kohden)</b>		
Ei invaliditeettia, ei aivohalvausta	103,01	Oletus
Ei invaliditeettia, aivohalvaus	2 457,80	Meretoja ym. (2010)
Lievä invaliditeetti, aivohalvaus	2 457,80	Meretoja ym. (2010)
Täysi invaliditeetti, aivohalvaus	2 457,80	Meretoja ym. (2010)
<b>Muut kustannukset</b>		
Dabigatraanin käytöstä johtuvat ylävatsavaivat (kertakustannus)	5,03	Somac 20 mg/päivä
Lääkityksen keskeytys (kertakustannus)	67,7	Hujanen ym. (2008)

\* Herkkyyksianalyseissa kustannuksen keskiriveeksi on arvioitu 20 % kustannuksen arvosta.

<sup>#</sup> Dabigatraanin hinta laski 1.4.2012. Uusi hinta hoidolle on 3,14 €/vrk.

<sup>1</sup> iskeeminen (hapenpuutteesta johtuva, hapenpuutteeseen liittyvä)

suuriksi kuin verenvuotoon liittyvän aivohalvauksen kustannukset. Dabigatranin käytön yhteydessä tarvittavaa ylävatsavaivojen lääkitystä on arvioitu käytettävän kolmen kuukauden ajan.

### Arviointiryhmän kommentit selvityksen päätösanalyttisen mallin parametreista

*Potilasryhmään liittyvät syötearvot:* Potilasryhmää kuvaavat parametrit perustuvat RE-LY-tutkimuksen tutkimusväestöön. Simulaation aloitusikä 69,1 vuotta vastaa kohtalaisesti suomalaista hoidon kohderyhmää. Miesten osuus oli selvityksen mallissa mahdollisesti suurempi kuin se on hoidon kohdeväestössä Suomessa. Tämä lisää mallissa muista syistä johtuvaa kokonaiskuolleisuutta, koska miesten elinajanodote on pienempi, ja vähentää näin ollen kokonaiskustannuksia. Kustannusvaikuttavuuden erolla ei ole juuri vaikutusta. Kustannusvaikuttavuuden arvioinnin kannalta potilasryhmään liittyvät syötearvot johtavat todennäköisesti riittävän oikeaan tulokseen.

*Hoitoon, taustariskeihin ja hoitovaikutuksiin liittyvät syötearvot:* Selvityksessä INR-arvojen jakauma on RE-LY-tutkimuksen mukainen. RE-LY-tutkimuksen suomalaisissa tutkimuskeskuksissa aika INR-tavoitetasolla (74 %) oli korkeampi kuin tutkimuksen keskuksissa keskimäärin (64 %). Suomesta ei ole käytettävissä riittävästi ajantasaisia tietoa siitä, kuinka eteisvärinäpotilaiden varfariinihoito onnistuu.

*Elämänlaatuun ja elämänlaatuvaikutuksiin liittyvät syötearvot:* Sydäninfarktista seuraa vain tapahtumakohtainen elämänlaatuvaikutus, joka on oletettu samansuuriseksi kuin sydäninfarktista johtuva yhden vuoden elämänlaadun alenema. Sydäninfarkteilla voi olla myös pitkäaikaisia elämänlaadullisia vaikutuksia. Oletus voi olla optimistinen, koska mallissa dabigatranin aiheuttaa enemmän sydäninfarkteja.

Mallissa elämänlaatu on oletettu samaksi aivohalvausten ja kallonsisäisten vuotojen aiheuttamasta invaliditeetin asteesta riippumatta. Elämänlaatu riippuu kuitenkin todennäköisesti invaliditeettiasteesta. On epätodennäköistä, että elämänlaatu olisi samanlainen kaikilla joskus aivohalvauksen saaneilla riippumatta toimintakyvystä. Tämä oletus on konservatiivinen, koska varfariinilla vakavampaa invaliditeettia aiheuttavia tapahtumia tulee mallissa enemmän ja näin ollen oletus suosii todennäköisesti varfariinihoitoa. Selvityksessä tämä konservatiivinen oletus on tehty tietoisesti, koska asiasta ei ole saatavilla tutkimustietoa.

*Kustannuksiin liittyvät syötearvot:* Mallissa ei ole huomioitu tuottavuuskustannuksia. Kuitenkin eteisvärinäpotilaista on työikäisiä (alle 65-vuotiaita) noin 20 %. Oletus on luultavasti konservatiivinen eli se suosii varfariinihoitoa.

Aivohalvauksen seurauksena syntyvät jatkuvat kustannukset on mallissa oletettu yhtä suuriksi riippumatta vammautumistasesta. On epätodennäköistä, että invaliditeetin asteesta riippumatta kustannukset olisivat yhtä suuret, mutta asiasta ei ole saatavilla tarvittavaa tietoa. Oletus on konservatiivinen, koska varfariinilla tulee mallissa enemmän vakavampaa invaliditeettia aiheuttavia tapahtumia. Selvityksessä tämä konservatiivinen oletus on tehty tietoisesti, koska asiasta ei ole saatavilla tutkimustietoa.

Suolistovuotojen kustannukset on oletettu komplikaatiotoman hoitokustannuksen mukaisiksi. On kuitenkin oletettavaa, että joissakin vuototapahtumissa ilmenee komplikaatioita, jolloin kustannus on suurempi. Oletus suosii dabigatranin hoitoa, sillä suolistovuotoja ilmenee mallissa dabigatranin hoidossa enemmän.

Lääkekustannuksia ja lääkehoitoon liittyviä kustannuksia arvioitaessa on huomioitava, että dabigatranin hinta on Suomessa muuttunut 1.4.2012. Nykyisen hinnan mukaisesti yhden hoitovuorokauden lääkekustannus dabigatranin hoidossa on 3,14 euroa (mallissa kustannus on 3,39 euroa) ja vuosikustannus noin 1 150 euroa. Vastaavasti varfariinihoidossa vuotuiset lääkekustannukset ovat noin 33 euroa. Lääkekustannuksia tarkasteltaessa on kuitenkin syytä huomioida varfariinihoidon monitoroinnin kustannukset. Selvityksessä monitorointikustannuksiksi on arvioitu 584,30 euroa vuodessa.

Monitorointikustannusten arvio perustuu määrältään kohdallaisen pieneen ja hyvin iäkkääseen väestöön (keski-ikä 82,5 vuotta). Lisäksi arvion ajantasaisuutta tai vastaavuutta nykykäytäntöihin on hankala arvioida.

Dabigatranin hoidon hinnan muutokseen ja monitorointikustannuksiin liittyviä asioita käsitellään tulosten esittämisen yhteydessä.

### 7.2.3 Selvityksen herkkyysoanalyysi

Selvityksessä on raportoitu useita erityyppisiä deterministisiä herkkyysoanalyseja, joiden avulla on tarkasteltu eritoten perusanalyysiin liittyvää rakenteellista epävarmuutta. Analyseja voidaan kutsua myös skenaarioanalyseiksi. Rakenteellisen epävarmuuden kartoittamiseksi tehtyjen herkkyysoanalyysien pääasiallinen sisältö on raportoitu **taulukossa 31**.

Parametripävarmuuden kuvaamiseksi selvityksessä on tehty perusanalyysiin liittyvä probabilistinen herkkyysoanalyysi. Probabilistisen herkkyysoanalyysin tulokset on raportoitu kustannusvaikuttavuustason sekä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrän avulla.



Menetelmällistä epävarmuutta on tarkasteltu esittämällä perusanalyysien tulokset aikahorisonttia vaihdellen. Lisäksi kaikki tulokset on raportoitu diskonttokoroilla 3 % ja 0 % (ilman diskonttausta).

**Taulukko 31.** Selvityksen rakenteelliseen epävarmuuteen liittyvät deterministiset herkkyyssanalyysit (selvityksen raportointia mukaillen).

Skenaario	Herkkyysanalyysin kuvaus
1. CHADS <sub>2</sub> -pistemäärä (aivohalvausriski)	Potilasryhmän aivohalvausriski (CHADS <sub>2</sub> -pistemäärään) liittyvää oletusta muutettiin. Analyyseja tehtiin kaksi:  1 a) Erillinen analyysi potilasryhmästä, jonka CHADS <sub>2</sub> -pisteet ovat 0–2. 1 b) Erillinen analyysi potilasryhmästä, jonka CHADS <sub>2</sub> -pisteet ovat 3–6.
2. Kuolleisuus	Kuolleisuuteen liittyvää oletusta muutettiin. Analyyseja tehtiin kaksi:  2 a) Analyysi, jossa sovellettiin suomalaisen väestön infarktiin liittyviä kuolleisuusriskejä. 2 b) Analyysi, jossa sovellettiin perusanalyysia korkeampia kuolleisuusriskejä.
3. Kustannukset ja elämänlaatuvaikutukset aivohalvauksen vaikeusasteen mukaan	Aivohalvauksesta aiheutuvia kustannuksia ja elämänlaatuun liittyviä parametrien estimaatteja muutettiin aivohalvauksen ja vammautumistasteen vakavuusasteeseen mukaan.
4. Elämänlaatu	Aivohalvaukseen liittyvää elämänlaadullista haittaa muutettiin.
5. Hoidon vaihtuminen	Dabigatraani- tai varfariinihoidosta aspiriinihoitoon siirtymisen vaikutusta tuloksiin tarkasteltiin.
6. Ikä lähtötilanteessa	Potilasryhmän iän (ja sukupuoli-jakauman) vaikutuksia tuloksiin tarkasteltiin. Analyyseja tehtiin kolme:  6 a) Analyysi, jossa potilaat ovat lähtötilanteessa iältään 82,9 vuotta. 6 b) Analyysi, jossa potilaat ovat lähtötilanteessa iältään 75,9 vuotta ja heistä 50 % on miehiä. 6 c) Analyysi, jossa potilaat ovat lähtötilanteessa iältään 55 vuotta ja heistä 50 % on miehiä.
7. Kustannukset	Aivohalvaukseen liittyvät kustannukset oletettiin perusanalyysia suuremmiksi.

### Arviointiryhmän kommentit selvityksen herkkyyssanalyseista

*Rakenteellinen epävarmuus:* Herkkyyssanalyseja on tehty useita. Erityisiä perusteluja herkkyyssanalyysin tekemiselle tai tekemättä jättämiselle ei ole systemaattisesti esitetty. Tästä johtuen arviointiryhmällä ei tässä yhteydessä ole mahdollisuutta arvioida kaikilta osin valintojen tarkoituksenmukaisuutta.

Selvityksessä ei ole esitetty INR-arvojen jakauman muutoksiin liittyvää herkkyyssanalyysia. Selvityksen perusa-

nalyysissa INR-arvojen jakauma on RE-LY-tutkimuksen mukainen. RE-LY-tutkimuksen suomalaisissa tutkimuskeskuksissa aika INR-tavoitetasolla oli kuitenkin korkeampi kuin RE-LY-tutkimuksen keskuksissa keskimäärin. Suomalaisen potilaiden aika INR-tavoitetasolla (74 %) oli korkeampi kuin tutkimuksessa keskimäärin (64 %). Tämä voi viitata siihen, että INR-arvojen jakauma saattaa olla erilainen suomalaisessa väestössä kuin RE-LY-tutkimuksessa keskimäärin. Malli on herkkä INR-arvojen jakauman muutoksille.

Selvityksessä ei ole esitetty varfariinihoidon monitorointikustannuksiin liittyvää herkkyyssanalyysia, ja monitorointikustannuksiin ei ole oletettu sisältyvän epätarkkuutta. Malli on herkkä myös varfariinihoidon monitorointikustannusten muutoksille.

*Menetelmällinen epävarmuus:* Menetelmällistä epävarmuutta on tarkasteltu esittämällä perusanalyysien tulokset aikahorisonttia vaihdellen. Lisäksi kaikki tulokset on raportoitu diskonttokoroilla 3 % ja 0 % (ilman diskonttausta).

*Parametriepävarmuus:* Perusanalyysiin liittyvä parametriepävarmuuden tarkastelu on tehty probabilistista herkkyyssanalyysia soveltaen.

### 7.2.4 Selvityksen alaryhmäanalyysit

Selvityksessä ei ole raportoitu erillisiä alaryhmäanalyseja. CHADS-pisteisiin perustuvat ja ikäryhmittäisiin tarkasteluihin perustuvat analyysit voidaan kuitenkin katsoa tällaisiksi.

#### Arviointiryhmän kommentit alaryhmäanalyseista

Varfariinihoidon onnistuminen vaikuttaa hyvin todennäköisesti sillä saavutettaviin hoitotuloksiin ja näin ollen kokonaiskustannuksiin. Tällöin on myös syytä olettaa, että dabigatraanihoidon kustannusvaikuttavuus varfariinihoitoon verrattuna voi olla erilainen varfariinihoidon onnistumisen mukaisissa alaryhmissä. Tämä johtuu siitä, että varfariinihoidon onnistuessa hyvin dabigatraanihoidosta saatava hyöty varfariinihoitoon verrattuna jää kokonaisuudessaan vähäisemmäksi suhteessa korkeampiin kustannuksiin. Tulosten soveltamisen kannalta olisi hyödyllistä tarkastella dabigatraanihoidon kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verrattuna erikseen niillä potilailla, joilla varfariinihoito onnistuu hyvin ja niillä, joilla varfariinihoidon hoitotasapainossa pysymisessä on ongelmia.

### 7.3 Tulokset

Tässä osiossa on kuvattu selvityksen päätösanalyttisen mallin tulokset, arviointiryhmän kommentit ja lisäanaly-

sien tulokset. Tulokset on esitetty arviointielementtien mukaisesti. Kussakin elementissä on ensin esitetty selvityksen tulokset, mitä seuraten on esitetty arviointiryhmän mahdolliset lisäanalyysit sekä arviointiryhmän kommentit.

### 7.3.1 Aikaisemmat taloudelliset arvioinnit

#### Onko arvioitavan lääkkeen taloudellista arvoa arvioitu aiemmin? (FIN001)

Dabigatraanihoidon kustannusvaikuttavuutta on arvioitu aiemmin ainakin USA:ssa, Kanadassa ja Isossa-Britanniassa. Perusanalyysien tulokset vaihtelevat huomattavasti. Osassa julkaisuista tutkimuksista todettiin dabigatraanin kustannusvaikuttavuuden riippuvan varfariinihoidon onnistumisesta. Asiaan kiinnitettiin huomiota myös NICE:n arviointiryhmän (ERG) raportissa.

Tässä raportissa tehty taloudellinen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan terveystalousselvitykseen ja siihen liittyvään päätösanalyttiseen malliin, jota on soveltuvin osin kotoistettu Suomen olosuhteita vastaavaksi. Samaa päätösanalyttistä mallia on käytetty myös ainakin yhdessä kustannusvaikuttavuusjulkaisussa (Sorensen ym. 2011) sekä myyntiluvanhaltijan NICE:lle toimittamassa selvityksessä. Sorensenin ym. (2011) esittämät tulokset olivat dabigatraanihoidon kustannusvaikuttavuuden kannalta myönteisimmät. Mallien suora vertailu ei ole kuitenkaan kaikilta osin mielekästä.

Dabigatraanin kustannusvaikuttavuutta varfariiniin verrattuna on arvioitu ainakin USA:ssa, Kanadassa ja Isossa-Britanniassa. Näiden analyysien menetelmät ja perustulokset on kuvattu lyhyesti **taulukossa 32**.

Taulukko 32. Aiempien taloudellisten arviointien kuvailu.

	Freeman ym. 2011	Shah ym. 2011	Sorensen ym. 2011	Pink ym. 2011
Malli	Markov	Markov	Markov	Discrete event
Tutkimusväestö	Ikä >= 65, eteisvärinä, CHADS2 score >=1	ikä >=70	Eteisvärinä, lisäksi vähintään yksi riskitekijä (CHADS2), RE-LY-tutkimuksen ikäjakama Eriksen potilaat >80v. ja <80v.	50 000 keskimääräisen-korkean riskin potilasta, CHADS2-pisteiden keskiarvo 2,1. RE-LY-tutkimuksen väestö. Keski-ikä 71,5 vuotta.
Maa	USA	USA	Kanada	Iso-Britannia
Näkökulma	Yhteiskunta	Vakuutusyhtiö	Yhteiskunta	Yhteiskunta
Tarkasteltava ajanjakso	35 vuotta (loppuelämä)	20 vuotta (loppuelämä)	Loppuelämä	Loppuelämä
Mukaan otetut kustannukset	<p><b>Kertaluonteiset kustannukset:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Iskeeminen neurologinen tapahtuma, keski-aikea tai vaikea/lievä/TIA</li> <li>Kallonsisäinen verenvuoto</li> <li>Sydäninfarkti</li> <li>Verenvuoto, lievä/vakava</li> </ul> <p><b>Kuukausittaiset kustannukset:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Iskeeminen neurologinen tapahtuma, keski-aikea tai vaikea/lievä</li> <li>Kallonsisäinen verenvuoto</li> <li>Iskeeminen neurologinen tapahtuma ja kallonsisäinen verenvuoto</li> <li>Sydäninfarkti</li> <li>Lääkekustannukset</li> <li>INR-laboratoriotulokset</li> </ul>	<p><b>Lyhyen aikavälin (kerta-) kustannukset:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Iskeeminen neurologinen tapahtuma, lievä/keski-aikea tai vaikea</li> <li>TIA-kohtaus</li> <li>Kallon sisäinen vuoto</li> </ul> <p><b>Pitkän aikavälin (kuukausittaiset) kustannukset:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Iskeeminen neurologinen tapahtuma, lievä/keski-aikea tai vaikea</li> <li>Kallonsisäinen verenvuoto</li> <li>Iskeeminen neurologinen tapahtuma ja kallonsisäinen verenvuoto</li> </ul> <p><b>Muut kustannukset:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Muista syistä johtuva kuolema</li> <li>Verenvuoto, lievä/vakava</li> <li>Sydäninfarkti</li> </ul> <p><b>Lääkkeiden käyttö-kustannukset:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lääkekulut</li> <li>INR-seuranta</li> </ul>	<p><b>Lääkekustannukset:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vertailtavat lääkkeet</li> </ul> <p><b>Käytön valvontakustannukset:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>INR-seuranta terapeuttisella alueella / terapeuttisen alueen ulkopuolella</li> </ul> <p><b>Tapahtumiin liittyvät kustannukset (näissä oli mukana laajalti potilaille aiheuttuvia kustannuksia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Iskeeminen aivohalvauks, ei invalidisoiva / osittain/täysin invalidisoiva</li> <li>Systeeminen vertiluppa</li> <li>TIA-kohtaus</li> <li>Kallonsisäinen vuoto ja aivohalvauks</li> <li>Vakava, muu kuin kallonsisäinen verenvuoto</li> <li>Lievä verenvuoto</li> <li>Sydäninfarkti, kuolemaan johtava / ei kuolemaan johtava</li> </ul> <p><b>Seurantakustannukset:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aivohalvauksista, ei invalidisoitunut / lievästi /täysin invalidisoitunut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aivohalvauks (1. vuosi / seuraavat vuodet)</li> <li>Sydäninfarkti (1. vuosi / seuraavat vuodet)</li> <li>Keuhkoveritiluppa</li> <li>TIA-kohtaus</li> <li>Vuodot (lievät/vakavat)</li> <li>Protonipumpuinhiittorien käyttö</li> <li>Vertailtavien lääkkeiden käyttö</li> </ul>
Terveysvaikutukset	<p><b>Elämänilaatu seuraavissa tiloissa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terve</li> <li>Vertailtavien lääkkeiden käyttö</li> <li>Neurologinen tapahtuma seurausneen, lievä/vakava</li> <li>Sydäninfarkti</li> <li>Muu kuin kallonsisäinen verenvuoto, lievä/vakava</li> </ul>	<p><b>Elämänilaatu seuraavissa tiloissa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eteisvärinä</li> <li>Aivohalvauks (lievä/keski-aikea tai vaikea/uusiutuva)</li> <li>Sydäninfarkti</li> <li>Vuodot (lievä/vakava muu kuin kallon sisäinen)</li> <li>Vertailtavien lääkkeiden käyttö</li> <li>Varfariinihoidon aloitus</li> </ul>	<p><b>Elämänilaatu seuraavissa tiloissa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aivohalvauks</li> <li>Systeeminen vertiluppa</li> <li>Kallonsisäinen vuoto</li> <li>Vakava, muu kuin kallonsisäinen verenvuoto</li> <li>TIA-kohtaus</li> <li>Sydäninfarkti</li> <li>Lievät verenvuodot</li> <li>Vammautumisen aste, ei invalidisoitunut / lievästi/täysin invalidisoitunut</li> </ul>	<p><b>Elämänilaatu seuraavissa tiloissa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eteisvärinä</li> <li>Aivohalvauks (pysyvä/väliaikainen elämänilaatu muutos)</li> <li>Sydäninfarkti (pysyvä/väliaikainen elämänilaatu muutos)</li> <li>Kallon sisäinen vuoto</li> <li>Keuhkoveritiluppa</li> <li>TIA-kohtaus (lyhytaikainen/pitkäaikainen elämänilaatu muutos)</li> <li>Vuodot (lievä/vakava/lyhytaikainen/pitkäaikainen elämänilaatu muutos)</li> <li>Vertailtavien lääkkeiden käyttö</li> </ul>

<p>Tulokset</p>	<p>ICER: Dabigatraani 110 mg vs. varfariini: 51 229 USD/QALY</p> <p>Dabigatraani 150 mg vs. varfariini: 45 372 USD /QALY</p> <p>Dabigatraani on kustannusvaikuttava hoito- vaihtoehto.</p>	<p>Dabigatraani 110 mg vs. varfariini: ICER: 150 000 USD/QALY</p> <p>Dabigatraani 150 mg vs. varfariini: ICER: 86 000 USD/QALY</p> <p>150 mg dabigatraani on kustannusvaikuttava hoitovaihtoehto potilasjoukossa, jossa on suuri aivohalvauksen tai verenvuodon riski, jos hoitotasapaino ei ole erityisen hyvä. Varfariini on kustannusvaikuttava keskimääräisen riskin populaatiossa, jos hoitotasapaino ei ole huono.</p>	<p>Dabigatraani vs. 'trial-like' varfariini ICER: 10 440 CAD/QALY</p> <p>Dabigatraani vs. 'real-world prescribing' varfariini: ICER: 3 962 CAD/QALY</p> <p>Dabigatraani 150mg vs. 'trial-like' varfariini: ICER: 9 041 CAD/QALY</p> <p>Dabigatraani 110mg vs. 'trial-like' varfariini: ICER: 29 994 CAD/QALY</p> <p>Dabigatraani on kustannusvaikuttava hoito- vaihtoehto.</p>	<p>Dabigatraani 110 mg vs. varfariini ICER: 43 074 £/QALY</p> <p>Dabigatraani 150 mg vs. varfariini ICER: 23 082 £/QALY</p> <p>150 mg dabigatraani on kustannusvaikuttava hoitovaihtoehto potilasjoukossa, jossa on suurentunut aivohalvauksen riski tai huono hoitotasapaino.</p>
-----------------	--	--	--	--

### Arviointiryhmän kommentit aikaisemmin tehdyistä arvioinneista

Tässä raportissa tehty taloudellinen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan selvitykseen ja siinä käytettyyn päätösanalyttiseen malliin, jota on osin koitostettu Suomen olosuhteita vastaavaksi. Samaa mallia on käytetty myös Sorensenin ym. julkaisussa (2011) sekä myyntiluvanhaltijan NICE:lle toimittamassa selvityksessä. Eri julkaisuissa perusanalyysien tulokset vaihtelevat huomattavasti. Arvioinnin aikana on julkaistu myös uusi tutkimus, jossa kustannusvaikuttavuutta on arvioitu (Kansal ym. 2012).

Shahin ym. (2011) ja Pinkin ym. (2011) julkaisuissa todettiin dabigatraanin kustannusvaikuttavuuden riippuvan varfariinihoidon onnistumisesta. Asiaan kiinnitettiin huomiota myös NICE:n arviointiryhmän (ERG) raportissa.

### 7.3.2 Kustannukset

#### Mitkä ovat dabigatraani- ja varfariinihoidon odotetut kustannukset? (FIN002)

Myyntiluvan haltijan toimittaman selvityksen mukaan arvio potilaskohtaisista dabigatraanihoidon inkrementaalista kustannuksista varfariinihoitoon verrattuna on 3 511 €. Inkrementaalinen kustannus loppuelämän ajalle on arvioitu potilaille, jotka aloittavat lääkityksen 69,1-vuotiaana. Nykyisellä (1.4.2012 mukaisella) dabigatraanin hinnalla arvio dabigatraanihoidon inkrementaalista kustannuksista varfariinihoitoon verrattuna on 2 812 €. On myös huomattava, että inkrementaalisten kustannusten arviointiin sisältyy epätarkkuutta.

Dabigatraanihoidon aikana sattuvien vakavien vuotojen hoitokustannukset voivat todellisuudessa olla huomattavasti korkeammat kuin vertailuhoidossa. Tämä johtaa todennäköisesti aliarvioon dabigatraanihoidon todellisista hoidon kokonaiskustannuksista ja näin ollen vaikuttaa kustannusten erotukseen ja arviointiin kustannusvaikuttavuudesta (ICER). Mallissa on tosin myös oletuksia, jotka osin kompensoivat edellä mainittua.

Selvityksen mukaan arvio hoidon odotetuista keskimääräisistä eliniän kustannuksista on varfariinin käyttäjillä 46 087 € ja dabigatraanin käyttäjillä 49 598 € (1.4.2012 mukaisella hinnalla 48 900 €). Mallin tuottama arvio kokonaiskustannuksista ei johda luotettavaan arviointiin hoitojen todellisista kokonaiskustannuksista.

### Selvityksen kustannuksiin liittyvät analyysit

**Taulukossa 33** on raportoitu selvityksen perusanalyysin diskonttatut (3 %) ja diskonttaamattomat (0 %) potilaskohtaiset kokonaiskustannukset sekä niiden erotus. Elinikäiset hoidon kokonaiskustannukset on arvioitu potilaille, jotka aloittavat lääkityksen 69,1-vuotiaana.

**Taulukko 33.** *Selvityksen perusanalyysin potilaskohtaiset 3 % ja 0 % diskonttokorolla lasketut kokonaiskustannukset vertailtavissa hoitovaihtoehtoisissa sekä niiden erotus (selvityksen raportointia mukaillen).*

Hoitovaihtoehto	Diskonttokorko (%)	Kokonaiskustannukset (€)	Kokonaiskustannusten erotus (€)
Dabigatraani <sup>1</sup>	3	49 598	3 511
Varfariini <sup>2</sup>		46 087	
Dabigatraani <sup>1</sup>	0	65 368	4 291
Varfariini <sup>2</sup>		61 077	

<sup>1</sup>Dabigatraanihoito 300 mg:n vuorokausiannoksella, kunnes potilas täyttää 80 vuotta. Tämän jälkeen käytetään 220 mg:n vuorokausiannosta.

<sup>2</sup>Varfariinihoito INR-tavoitteella 2–3. [Oletus käytetystä annoksesta]

**Taulukossa 34** on raportoitu selvityksen 3 % diskonttokorolla lasketut perusanalyysin potilaskohtaiset kustannukset kustannustyyppittäin eroteltuna.

**Taulukko 34.** *Perusanalyysin keskimääräiset potilaskohtaiset kustannukset eriteltynä (selvityksen raportointia mukaillen).*

Loppuelämän kustannukset/potilas (€)	Dabigatraani <sup>1</sup>	Varfariini <sup>2</sup>
Lääkekustannukset (sis. varfariinihoidon osalta myös monitorointikustannukset)	9 471	4 690
Kliinisiin tapahtumiin liittyvät kustannukset	4 566	4 937
Aivohalvauksen seurannaisvai- kutuksista johtuvat jatkuvat kus- tannukset	35 561	36 460
Yhteensä	49 598	46 087

<sup>1</sup>Dabigatraanihoito 300 mg:n vuorokausiannoksella kunnes potilas täyttää 80 vuotta. Tämän jälkeen käytetään 220 mg:n vuorokausiannosta.

<sup>2</sup>Varfariinihoito INR-tavoitteella 2–3. [Oletus käytetystä annoksesta], sis. varfariinihoidon monitorointikustannukset

Selvityksessä potilaskohtaisista kokonaiskustannuksista esitettiin keskimääräiset kustannukset, mutta niiden luottamusvälejä ei raportoitu. Arviointiryhmä laski selvityksen perusanalyysin kustannuksille luottamusvälit (**taulukko 35**).

**Taulukko 35.** Potilaskohtaiset kokonaiskustannukset eri hoitovaihtoehtoisissa diskonttokoroilla 3 % ja 0 %. (Taulukon arviot ovat arviointiryhmän laskemia).

Hoitovaihtoehto	Diskonttokorko (%)	Kokonaiskustannukset (95 % luottamusväli) (€)
Dabigatraani <sup>1</sup>	3	48 749 (38 892–62 054)
Varfariini <sup>2</sup>		45 391 (35 462–58 641)
Dabigatraani <sup>1</sup>	0	64 108 (51 328–82 209)
Varfariini <sup>2</sup>		60 314 (47 173–77 977)

<sup>1</sup>Dabigatraanihoito 300 mg:n vuorokausiannoksella, kunnes potilas täyttää 80 vuotta. Tämän jälkeen käytetään 220 mg:n vuorokausiannosta.

<sup>2</sup>Varfariinihoito INR-tavoitteella 2–3. [Oletus käytetystä annoksesta]

Selvityksessä ei raportoitu myöskään potilaskohtaisten kokonaiskustannusten erotuksen luottamusväliä. Arviointiryhmä laski perusanalyysin kustannusten erotuksen luottamusvälit (**taulukko 36**).

**Taulukko 36.** Potilaskohtaiset kokonaiskustannusten erotus diskonttokoroilla 3 % ja 0 %. (Taulukon arviot ovat arviointiryhmän laskemia).

Diskonttokorko (%)	Kokonaiskustannusten erotus (95 % luottamusväli) (€)
3	3 364 (1 167–4 970)
0	3 954 (720–6 296)

### Arviointiryhmän kommentit kustannuksista

Selvityksen mukaan potilaskohtaiset dabigatraanihoidon inkrementaaliset kustannukset varfariinihoitoon verrattuna ovat 3 511 euroa (diskontattu, 3 %). Inkrementaalinen kustannus loppuelämän ajalle on arvioitu potilaille, jotka aloittavat lääkityksen 69,1-vuotiaina. Dabigatraanin uudella hinnalla (1.4.2012 lähtien) laskettuna dabigatraanihoidon inkrementaaliset kustannukset varfariinihoitoon verrattuna ovat 2 812 euroa (diskontattu, 3 %). 95 % luottamusväli uudella hinnalla lasketulle inkrementaaliselle kustannukselle on 483–4 277 €. Inkrementaaliset kustannukset pienenevät noin 20 %. Muutos vaikuttaa myös kustannusvaikuttavuuteen (ICER).

Mallissa dabigatraanihoidossa ja varfariinihoidossa kaikkien kliinisten tapahtumien hoitokustannukset on arvioitu yhtä suuriksi. Dabigatraanihoidon aikana sattuvien vakavien vuotojen hoitokustannukset voivat olla todellisuudessa huomattavasti korkeammat kuin vertailuhoidossa varsinkin liittyen lääkevaikutuksen kumoamiseen (vrt. arviointielementti C0007). Malli ei mahdollista tämän ilmiön

vaikutusten selvittämistä. Tämä johtaa todennäköisesti aliarvioon dabigatraanihoidon todellisista kokonaiskustannuksista ja näin ollen vaikuttaa kustannusten erotukseen ja arvioon kustannusvaikuttavuudesta (ICER). Toisaalta mallin kustannuksissa on joitakin dabigatraanihoidon kannalta konservatiivisia oletuksia, jotka voivat joiltain osin kompensoida tätä asiaa.

Selvityksen mukaan hoidon odotetut keskimääräiset eliniän kustannukset ovat 46 087 € varfariinin käyttäjillä ja 49 598 € dabigatraanin käyttäjillä (diskontattu, 3 %). 1.4.2012 mukaisella dabigatraanin hinnalla laskettuna dabigatraanihoidon odotetut eliniän kustannukset ovat 48 900 € (diskontattu, 3 %). Mallin tuottama arvio kokonaiskustannuksista ei johda luotettavaan arvioon hoitojen todellisista kokonaiskustannuksista.

Mallissa aivohalvauksen ja kallonsisäisten vuotojen seurannaisvaikutuksista johtuvilla jatkuvilla kustannuksilla on hyvin keskeinen vaikutus kokonaiskustannuksiin. Nämä kustannukset on selvityksessä oletettu yhtä suuriksi invalideettiasteesta riippumatta. On kuitenkin oletettavaa, että kustannukset ovat suuremmat vakavammilla vammautumisasiasteilla. Perusanalyysin mukainen arvio kokonaiskustannusten tasosta on erittäin herkkä muutoksille jatkuvissa kustannuksissa, ja tämän seurauksena selvityksen kokonaiskustannuksiin voi liittyä huomattavaa epätarkkuutta, jota myöskään luottamusvälit eivät ilmennä. Muun muassa tästä syystä mallin tuottama arvio kokonaiskustannuksista ei johda luotettavaan arvioon hoitojen todellisista kokonaiskustannuksista.

### 7.3.3 Terveysvaikutukset

**Mitkä ovat dabigatraanin odotetut terveysvaikutukset varfariiniin verrattuna? (FIN003)**

Myyntiluvan haltijan toimittaman selvityksen mukaan dabigatraania käyttävät eteisvärinäpotilaat elävät keskimäärin 0,35 vuotta eli noin 4 kuukautta varfariinia käyttäviä potilaita pitempään. Laatuainotettujen elinvuosien erotus hoitovaihtoehtojen välillä on 0,19 QALY:a (diskonttaus 3 %). Terveysvaikutukset on arvioitu potilaille, jotka aloittavat anti-koagulaatiohoidon 69,1-vuotiaina. Arvioihin sisältyy epätarkkuutta.

### Selvityksen terveysvaikutuksiin liittyvät analyysit

**Taulukossa 37** on raportoitu selvityksen eri hoitovaihtoehtojen mukaiset keskimääräiset elinajanodotteet ja keskimääräiset laatuainotetut elinajat sekä näiden erotukset diskonttokoroilla 3 % ja 0 %.

**Taulukko 37.** Perusanalyysin elinajan- ja laatupainotetut elinajanodotteet eri hoitovaihtoehtoisissa diskonttokoroilla 3 % ja 0 % (selvityksen raportointia mukailen).

Hoitovaihtoehto	Diskonttokorko (%)	Elin-aika (vuotta)	Elin-ajan erotus	Laatu-painotettu elinaika, QALY	QALYn erotus
Dabigat-raani <sup>1</sup>	3	10,80	0,233	7,39	0,19
Varfariini <sup>2</sup>		10,56		7,20	
Dabigat-raani <sup>1</sup>	0	13,78	0,348	9,40	0,28
Varfariini <sup>2</sup>		13,43		9,12	

<sup>1</sup>Dabigatranahoito 300 mg:n vuorokausiannoksella, kunnes potilas täyttää 80 vuotta. Tämän jälkeen käytetään 220 mg:n vuorokausiannosta.

<sup>2</sup>Varfariininhoito INR-tavoitteella 2–3. [Oletus käytetystä annoksesta]

Selvityksessä elinajanodotteista esitettiin keskimääräiset arvot ilman luottamusvälejä. Arviointiryhmä laski perusanalyysin elinajanodotteiden luottamusvälit (**taulukko 38**).

**Taulukko 38.** Elinajan- ja laatupainotetut elinajanodotteet eri hoitovaihtoehtoisissa diskonttokoroilla 3 % ja 0 %. (Taulukon arviot ovat arviointiryhmän laskemia).

Hoitovaihtoehto	Diskonttokorko (%)	Elin-aika (95 % luottamusväli) (vuotta)	Laatu-painotettu elinaika, QALY (95 % luottamusväli)
Dabigat-raani <sup>1</sup>	3	10,77 (10,49–11,02)	7,37 (6,89–7,78)
Varfariini <sup>2</sup>		10,54 (10,32–10,74)	7,17 (6,76–7,58)
Dabigat-raani <sup>1</sup>	0	13,76 (13,30–14,34)	9,38 (8,71–10,28)
Varfariini <sup>2</sup>		13,42 (13,03–13,88)	9,11 (8,51–9,96)

<sup>1</sup>Dabigatranahoito 300 mg:n vuorokausiannoksella, kunnes potilas täyttää 80 vuotta. Tämän jälkeen käytetään 220 mg:n vuorokausiannosta.

<sup>2</sup>Varfariininhoito INR-tavoitteella 2–3. [Oletus käytetystä annoksesta]

Selvityksessä ei raportoitu myöskään elinajanodotteiden erotusten luottamusvälejä. Arviointiryhmä laski perusanalyysin elinajanodotteiden erotusten luottamusvälit (**taulukko 39**).

**Taulukko 39.** Perusanalyysin elinajan- ja laatu-painotettujen elinajanodotteiden erotukset diskonttokoroilla 3 % ja 0 %. (Taulukon arviot ovat arviointiryhmän laskemia)

Diskonttokorko (%)	Elinajan erotus (95 % luottamusväli) (vuotta)	QALYn erotus (95 % luottamusväli)
3	0,23 (0,06–0,34)	0,19 (0,07–0,27)
0	0,35 (0,08–0,58)	0,28 (0,11–0,46)

#### Arviointiryhmän kommentit terveysvaikutuksista

Myyntiluvan haltijan toimittaman selvityksen mukaan dabigatrania käyttävät eteisvärinäpotilaat elävät keskimäärin 0,35 vuotta eli noin 4 kuukautta varfariinia käyttäviä potilaita pitempään. Laatu-painotettujen elinvuosien erotus hoitovaihtoehtojen välillä on 0,19 QALY:a (diskonttaus 3 %). Terveysvaikutukset on arvioitu potilaille, jotka aloittavat antikoagulaatiohoidon 69,1-vuotiaina. Arvioihin sisältyy jonkinasteista epätarkkuutta.

#### 7.3.4 Kustannusvaikuttavuus

##### Mikä on dabigatranin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) varfariinin verrattuna? (E0006)

Myyntiluvan haltijan toimittaman selvityksen mukaan arvio dabigatranin inkrementaalisesta kustannusvaikuttavuussuhteesta (ICER) varfariiniin verrattuna on 18 769 €/QALY. 1.4.2012 mukaisella dabigatranin hinnalla arvio inkrementaalisesta kustannusvaikuttavuussuhteesta (ICER) on 15 037 €/QALY.

Kustannusvaikuttavuussuhteen arviota ei voida suoraan soveltaa kaikkiin potilasryhmiin. Dabigatranihoidosta saatava hyöty varfariininhoitoon verrattuna voi riippua varfariinihoidon onnistumisesta, joten myös inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde voi olla huomattavasti edellä esitettyjä arvioita suurempi tai pienempi. Asiaan on kiinnitetty huomiota myös muiden tahojen tekemissä taloudellisissa arvioinneissa.

Lisäksi dabigatranihoidon aikana sattuvien vakavien vuotojen hoitokustannukset voivat olla todellisuudessa huomattavasti korkeammat kuin varfariinihoidossa. Tämä johtaa todennäköisesti aliarvioon dabigatranihoidon todellisista hoidon kokonaiskustannuksista, mikä vaikuttaa kustannusten erotukseen. Asian huomioiminen mallissa johtaisi korkeampaan inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (ICER). Toisaalta mallissa on joitakin dabigatranin kannalta konservatiivisia oletuksia, jotka voivat kompensoida tätä ilmiötä.

## Selvityksen kustannusvaikuttavuuteen liittyvät analyysit

**Taulukossa 40** on raportoitu selvityksen dabigatraanin inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet (ICER) varfariiniin verrattuna diskonttokoroilla 3 % ja 0 %.

**Taulukko 40.** *Dabigatraanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) varfariiniin verrattuna diskonttokoroilla 3 % ja 0 % (selvityksen raportointia mukaillen).*

Diskontto-korko (%)	ICER, (€/elinvuosi)	ICER, (€/QALY)
3	15 101	18 769
0	12 323	15 441

## Arviointiryhmän kommentit kustannusvaikuttavuudesta

Selvityksen mukaan arvio dabigatraanin inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhteesta (ICER) varfariiniin verrattuna on 18 769 €/QALY. 1.4.2012 mukaisella dabigatraanin hinnalla arvio inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhteesta (ICER) on 15 037 €/QALY.

Arviointiryhmä kiinnitti edellä mainittua tulosta arvioidessaan huomiota seuraaviin asioihin:

- 1) Kustannusvaikuttavuussuhteen arviota ei voida suoraan soveltaa kaikkiin potilasryhmiin. Varfariinihoidon onnistuminen vaikuttaa hyvin todennäköisesti varfariinihoidolla saavutettaviin hoitotuloksiin ja näin ollen kokonaiskustannuksiin. Tällöin on myös syytä olettaa, että dabigatraanihoidon kustannusvaikuttavuus varfariinihoitoon verrattuna voi olla erilainen hoidon onnistumisen mukaisissa alaryhmissä. Tämä johtuu siitä, että varfariinihoidon onnistuessa hyvin dabigatraanihoidosta saatava hyöty varfariinihoitoon verrattuna kokonaisuudessaan jää vähäisemmäksi suhteessa korkeampiin kustannuksiin. Varfariinihoidon onnistuessa hyvin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde voi olla huomattavasti suurempi, koska tällöin dabigatraanihoidosta saatava hyöty suhteessa korkeampiin kustannuksiin jää todennäköisesti vähäisemmäksi. Vastaavasti varfariinihoidon onnistuessa huonosti kustannusvaikuttavuussuhde voi olla edellä esitettyä pienempi. Asiaan on kiinnitetty huomiota myös muiden tahojen tekemissä taloudellisissa arvioinneissa. Arviointiryhmä on käsitellyt asiaa tarkemmin arviointielementissä FIN009.
- 2) Dabigatraanihoidon aikana sattuvien vakavien vuotojen hoitokustannukset voivat olla todellisuudessa huomattavasti korkeammat kuin varfariinihoidossa (vrt. arviointielementti C0007). Tämä johtaa todennäköi-

sesti aliarvioon dabigatraanihoidon todellisista hoidon kokonaiskustannuksista, mikä vaikuttaa kustannusten erotukseen. Asian huomioiminen mallissa johtaisi korkeampaan inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (ICER).

- 3) Mallissa oletetaan, että sydäninfarkti ei aiheuta pitkäaikaisia terveys- ja elämänlaatuvaikutuksia tai hoitokustannuksia. On kuitenkin hyvin todennäköistä, että tämä ei kaikilta osin pidä paikkaansa. Tämä mallin sydäninfarktien pitkäaikaisvaikutuksiin liittyvä rakenteellinen oletus lähtökohtaisesti suosii dabigatraanihoitoa, koska mallin parametrisoinnin mukaisesti dabigatraanihoidossa ilmenee enemmän sydäninfarkteja. Sydäninfarktien aiheuttamien pitkäaikaisvaikutusten huomioiminen vaatisi merkittäviä muutoksia mallin rakenteeseen. Mallin ohjelmointitavasta johtuen tällaista muutosta on hankala tehdä. Asian merkitys kustannusvaikuttavuussuhteen arvion kannalta ei välttämättä ole ratkaisevan suuri.
- 4) Edellä mainituissa kohdissa 2 ja 3 esitettyjen seikkojen ohella on kuitenkin syytä huomioida, että toisaalta mallissa on joitakin dabigatraanin kannalta konservatiivisia oletuksia, jotka voivat puolestaan suosia varfariinihoitoa ja siten vaikuttaa inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen arviointiin. Tällaisia oletuksia ovat esimerkiksi invalideettiasteeseen liittyvät kustannukset sekä elämänlaadullista haittaa koskevat parametrit.

Edellä mainituista huomioista kohta 1 on hyvin merkittävä.

## 7.3.5 Herkkyysanalyysit

### Miten mallin parametreihin liittyvä epätarkkuus vaikuttaa kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin? (FIN004)

Myyntiluvan haltijan toimittamassa selvityksessä on esitetty parametripävarmuutta kuvaavan probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset. Parametreihin liittyvä epätarkkuus ei vaikuta kustannusvaikuttavuuden arvioinnin kannalta erityisen merkittävältä epävarmuuden lähteeltä.

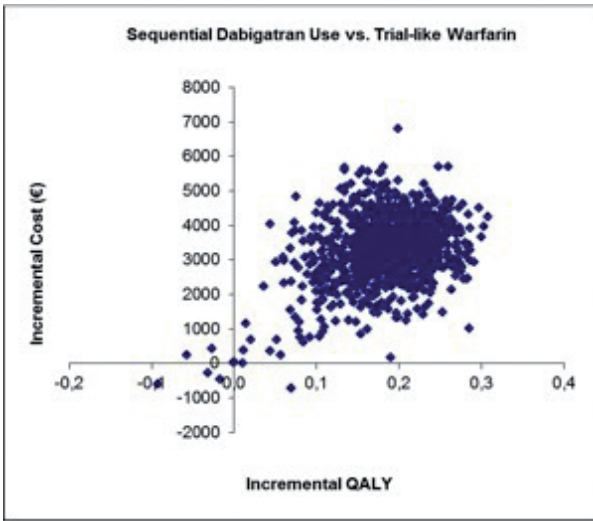
Probabilistisen herkkyysanalyysin tuloksista ja kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäykästä ei voida tehdä suoraviivaisia johtopäätöksiä johtuen jo aiemmin kuvatuista rajoitteista (ks. arviointielementti E0006).

### Selvityksen parametripävarmuuteen liittyvät herkkyysanalyysit

**Kuvissa 5 ja 6** on esitetty selvityksen perusanalyysin kustannusvaikuttavuuden hajontakuvio ja hyväksyttävyyssäykä diskonttokorolla 3 %.



**Kuva 5.** Kustannusvaikuttavuuden hajontakuvio (kustannusvaikuttavuustaso) diskonttokorolla 3 %.



**Kuva 6.** Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrä diskonttokorolla 3 %.



#### Arviointiryhmän kommentit parametripävarmuudesta

Selvityksessä on esitetty parametripävarmuutta kuvaavan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset. Parametreihin liittyvä epätarkkuus ei vaikuta kustannusvaikuttavuuden arvioinnin kannalta erityisen merkittävästi epävarmuuden lähteeltä.

Probabilistisen herkkyyssanalyysin tuloksista ja kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrästä ei voida tehdä suoraviivaisia johtopäätöksiä jo aiemmin kuvattujen rajoitteiden vuoksi (ks. arviointielementti E0006). Lisäksi herkkyyssanalyysissä ei ole oletettu varfariinihoidon monitorointikustannuksiin liittyvän minkäänlaista epätarkkuutta. Koska monitorointi muodostaa merkittävän osan varfariinihoidon lääkehoitoon liittyvistä kustannuksista, siihen liittyvä epätarkkuus voi lisätä parametripävarmuutta kokonaisuudessaan.

#### Millä tavoin muutokset päätösanalyttisen mallin parametrisoinnissa, rakenteessa tai menetelmällisissä ratkaisuissa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin? (FIN005, FIN006, FIN007)

Myyntiluvan haltijan toimittaman selvityksen mukaan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset ovat herkkiä aivohalvausriskin (CHADS2-pisteet), iän, kuolleisuuden, invaliditeettiasteeseen liittyvien kustannusten ja elämänlaatuvaikutusten sekä mallintamiskäytön pituuden muutoksille.

Myyntiluvan haltijan esittämien herkkyyssanalyysien lisäksi malli on herkkä INR-arvojen jakauman sekä varfariinihoidon monitorointikustannusten muutoksille.

Alla on kuvattu selvityksen herkkyyssanalyysien tulokset (lukuun ottamatta parametripävarmuutta), arviointiryhmän kommentit ja lisäanalyysien tulokset.

#### Rakenteellinen epävarmuus – selvityksen skenaarioanalyysit

Herkkyyssanalyysien hoitovaihtoehtojen kustannukset, laatuainotetut elinvuodet ja näiden erotukset sekä inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet eri skenaarioissa on raportoitu **taulukossa 41**. Laskelmissa on käytetty 3 %:n diskonttokorkoa.

**Taulukko 41.** Hoitovaihtoehtojen kustannukset, laatu painotetut elinvuodet (QALY) ja näiden erotukset sekä inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet (ICER) selvityksen herkkyyssanalyysien eri skenaarioissa (selvityksen raportointia mukaillen).

Skenaario	Kustannus, (€)	Erotus	QALY	Erotus	ICER, €/QALY
<b>1A. CHADS<sub>2</sub>-pisteet (aivohalvausriski): 0–2</b>					
Dabigatraani	35 145	2 887	7,68	0,194	14 859
Varfariini	32 258		7,49		
<b>1B. CHADS<sub>2</sub>-pisteet (aivohalvausriski): ≥3</b>					
Dabigatraani	83 501	4 974	6,70	0,17	29 251
Varfariini	78 527		6,53		
<b>2A. Sydäninfarkti kuolleisuus Suomen tilastojen mukaisesti</b>					
Dabigatraani	49 847	3 182	7,44	0,16	20 328
Varfariini	46 665		7,28		
<b>2B. Lisääntynyt kuolleisuus</b>					
Dabigatraani	36 472	2 728	5,70	0,1	27 553
Varfariini	33 744		5,60		
<b>3. Kustannukset ja elämänlaatuvaikutukset aivohalvauksen vakavuuden mukaisesti</b>					
Dabigatraani	43 759	546	7,77	0,202	2 702
Varfariini	43 213		7,57		
<b>4. Elämänlaatuvaikutus lähteen Saarnin ym. (2006) mukaisesti</b>					
Dabigatraani	49 598	3 511	6,98	0,168	20 900
Varfariini	46 087		6,82		
<b>5. Dabigatraanin tai varfariinin vaihtaminen aspiriiniin</b>					
Dabigatraani	49 585	3 503	7,44	0,188	18 670
Varfariini	46 082		7,25		
<b>6A. Keskimääräinen ikä lähtötilanteessa 82,9 vuotta</b>					
Dabigatraani	23 020	687	3,65	0,060	11 459
Varfariini	22 333		3,59		
<b>6B. Keskimääräinen ikä lähtötilanteessa 75,9 vuotta ja miehiä 50 %</b>					
Dabigatraani	36 948	2 260	5,78	0,136	16 647
Varfariini	34 687		5,65		
<b>6C. Keskimääräinen ikä lähtötilanteessa 55 vuotta</b>					
Dabigatraani	78 295	5 881	10,96	0,375	15 686
Varfariini	72 414		10,59		
<b>7. Hoitokustannukset lähteen Meretojan ym. (2011) mukaisesti</b>					
Dabigatraani	49 901	3 489	7,39	0,19	18 656
Varfariini	46 412		7,20		

Alla on esitetty lyhyt yhteenveto **taulukon 41** tuloksista perusanalyysiin verrattuna.

1A. Skenaariossa, jossa potilaiden CHADS<sub>2</sub>-pisteiden arvioitiin olevan välillä 0–2, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde laski 3 910 euroa laatu painotettua elinvuotta kohti.

1B. Skenaariossa, jossa potilaiden CHADS<sub>2</sub>-pisteiden arvioitiin olevan vähintään 3, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde kasvoi 10 482 euroa laatu painotettua elinvuotta kohti.

2A. Skenaariossa, jossa sydäninfarkti kuolleisuus arvioitiin Suomen tilastojen mukaiseksi, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde kasvoi 1 559 euroa laatu painotettua elinvuotta kohti.

2B. Skenaariossa, jossa yleinen kuolleisuus arvioitiin perusanalyysia korkeammaksi, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde kasvoi 8 784 euroa laatu painotettua elinvuotta kohti.

3. Skenaariossa, jossa kustannukset ja elämänlaatuvaikutukset arvioitiin aivohalvauksen vakavuuden mukaan

vaihtuviksi, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde laski 16 067 euroa laatupainotettua elinvuotta kohti.

4. Skenaariossa, jossa elämänlaatuvaikutukset arvioitiin lähteen Saarnin ym. (2006) mukaisiksi, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde kasvoi 2 131 euroa laatupainotettua elinvuotta kohti.

5. Skenaariossa, jossa dabigatraani ja varfariinihoito vaihdettiin aspiriinihoitoon, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde laski 99 euroa laatupainotettua elinvuotta kohti.

6A. Skenaariossa, jossa potilaiden keskimääräinen ikä kohortin aloitushetkellä oli 82,9 vuotta, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde laski 7 310 euroa laatupainotettua elinvuotta kohti.

6B. Skenaariossa, jossa potilaiden keskimääräinen ikä kohortin aloitushetkellä oli 75,9 vuotta, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde laski 2 122 euroa laatupainotettua elinvuotta kohti.

6C. Skenaariossa, jossa potilaiden keskimääräinen ikä kohortin aloitushetkellä oli 55 vuotta, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde laski 3 083 euroa laatupainotettua elinvuotta kohti.

7. Skenaariossa, jossa aivohalvauksen hoitokustannukset arvioitiin lähteen Meretojan ym. (2011) mukaisiksi, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde laski 113 euroa laatupainotettua elinvuotta kohti.

### Menetelmällinen epävarmuus – selvityksen perusanalyysin tulokset aikahorisonttia vaihdellen

Selvityksen perusanalyysi on tehty tarkastelemalla koko elinikää. Selvityksen herkkyyssanalyyseissä tarkasteltiin aikahorisontin vaikutusta tuloksiin. Herkkyyssanalyyseiden hoitovaihtoehtojen kustannukset, laatupainotetut elinvuodet ja näiden erotukset sekä inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet eri ajanjaksoilla (2, 5 tai 10 vuotta) on raportoitu **taulukossa 42**. Laskelmissa on käytetty 3 %:n diskonttokorkoa. Laskelmat osoittavat, että inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde laskee tarkastelujakson pidentyessä.

**Taulukko 42.** Hoitovaihtoehtojen kustannukset, laatupainotetut elinvuodet (QALY) ja näiden erotukset sekä inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet (ICER) selvityksen herkkyyssanalyyseiden eri aikahorisontein (selvityksen raportointia mukailten).

Aika-horisontti	Kustannus, €	Erotus	QALY	Erotus	ICER, €/QALY
<b>2 vuotta</b>					
Dabigatraani	37 091	898	1,32	0,005	196 256
Varfariini	6 193		1,32		
<b>5 vuotta</b>					
Dabigatraani	16 811	1 801	3,03	0,022	81 077
Varfariini	15 010		3,01		
<b>10 vuotta</b>					
Dabigatraani	30 819	2 748	5,19	0,067	40 909
Varfariini	28 070		5,12		

### Arviointiryhmän kommentit ja lisäanalyytit rakenteellisesta ja menetelmällisestä epävarmuudesta

Herkkyyssanalyysejä on tehty useita. Erityisiä perusteluja herkkyyssanalyyseiden tekemiselle tai tekemättä jättämiselle ei ole systemaattisesti esitetty. Tästä johtuen arviointiryhmällä ei tässä yhteydessä ole mahdollisuutta arvioida kaikilta osin valintojen tarkoituksenmukaisuutta. Myyntiluvan haltijan toimittaman selvityksen mukaan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset ovat herkkiä muutoksille aivohalvausriskissä (CHADS2-pisteet), iässä, kuolleisuudessa sekä invalideiteettiasteeseen liittyvissä kustannuksissa ja elämänlaatuvaikutuksissa sekä mallintamajakson pituudessa.

Selvityksessä ei raportoitu varfariinin hoitotasapainoon liittyvää herkkyyssanalyysejä. Arviointiryhmä teki lisäanalyysejä asettamalla INR-hoitotasapainossa pysyvien osuudeksi 74 %, joka oli RE-LY-tutkimuksen suomalaisten tutkimuskeskusten keskiarvo, ja pitämällä muut parametrit perusanalyysin mukaisena, jolloin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nousee noin 6 000 €/QALY. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on herkkä INR-jakauman muutokselle.

Selvityksessä ei ole raportoitu varfariinihoidon monitorointikustannuksiin liittyvää herkkyyssanalyysejä. Arviointiryhmän tekemän lisäanalyyseiden mukaan 20 %:n vähennys monitorointikustannuksissa nostaa inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhdetta noin 5 000 €/QALY. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde laskee vastaavalla tavalla, mikäli monitorointikustannukset ovat 20 % arvioitua suuremmat.

### 7.3.6 Alaryhmäanalyysit

#### Onko arvioitavan lääkkeen inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde erilainen eri potilasryhmissä? (FIN009)

Arviointiryhmän suorittamassa tarkastelussa havaittiin, että inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde riippuu varfariinihoidon onnistumisesta.

Tulokset viittaavat siihen, että hyvässä hoitotasapainossa olevilla potilailla inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on todennäköisesti selvityksen perusanalyysissa esitettyä korkeampi ja vastaavasti huonossa hoitotasapainossa olevilla todennäköisesti matalampi.

#### Selvityksen alaryhmäanalyysit

Selvityksessä ei ole raportoitu erillisiä alaryhmäanalyyssejä. CHADS-pisteisiin perustuvat ja ikäryhmittäisiin tarkasteluihin perustuvat analyysit voidaan kuitenkin katsoa tällaisiksi. Näihin liittyvät tulokset ja kommentit on esitetty muiden herkkyyssanalyysien yhteydessä.

#### Arviointiryhmän lisäanalyysit ja kommentit alaryhmäanalyseista

Varfariinihoidon onnistuminen vaikuttaa hyvin todennäköisesti varfariinihoidolla saavutettaviin hoitotuloksiin ja näin ollen kokonaiskustannuksiin. Tällöin on myös syytä olettaa, että dabigatraanihoidon kustannusvaikuttavuus varfariinihoitoon verrattuna voi riippua varfariinihoidon onnistumisesta. Tämä johtuu siitä, että varfariinihoidon onnistuessa hyvin dabigatraanihoidosta saatava hyöty varfariinihoitoon verrattuna jää kokonaisuudessaan vähäisemmäksi suhteessa korkeampiin kustannuksiin. Arviointiryhmä katsoo, että varfariinihoidon onnistumiseen liittyvä tarkastelu on tarpeellista esittää, koska koko potilasryhmää kuvaava arvio ei ole sellaisenaan sovellettavissa kaikkiin potilasryhmiin.

Arviointiryhmä teki alaryhmäanalyysin (taulukko 43), jossa tarkasteltiin varfariinihoidon hoitotasapainon vaikutuksia inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen. Tarkastelu tehtiin käyttäen muutoin selvityksen perusanalyysin mukaista parametrisointia, mutta dabigatranin hinta muutettiin vastaamaan tilannetta 1.4.2012 (3,14 €/vrk). Tarkastelut tehtiin asettamalla koko simuloinnin kohteena oleva potilasjoukko tiettyyn INR-tason mukaiseen ryhmään. Tarkastelut tehtiin erikseen ryhmille, jossa INR-arvo oli alle 2, 2–3 tai yli 3.

**Taulukko 43.** Arviointiryhmän laskema inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) varfariinihoidon hoitotasapainon mukaan.

INR-taso	ICER €/QALY
INR <2	1 642
INR 2–3	67 169
INR >3	3 634
Selvityksen perusanalyysi*	15 037

\* Vertailutarkastelu (INR <2: 22,2 % INR 2–3: 64,5 %, INR >3: 13,3 %)

Mikäli potilaat olisivat jatkuvasti hyvässä hoitotasapainossa, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 67 000 €/QALY (taulukko 43). Vastaavasti jos potilaat olisivat jatkuvasti INR-tasolla alle 2 tai yli 3, ICER on alle 4 000 €/QALY. Tulokset antavat kuvan siitä, kuinka voimakkaasti dabigatraanihoidon kustannusvaikuttavuus varfariiniin verrattuna riippuu varfariinihoidon onnistumisesta. On kuitenkin huomattava, että tarkastelu sinänsä on teoreettinen, eikä esitettyjä tuloksia tule käyttää arviona todellisesta inkrementalisesta kustannusvaikuttavuussuhteesta. Johtopäätös tarkastelusta on, että hyvässä hoitotasapainossa olevilla potilailla inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on todennäköisesti selvityksen perusanalyysissa esitettyä korkeampi ja vastaavasti huonossa hoitotasapainossa olevilla todennäköisesti matalampi.

### 7.3.7 Mallin validiteetti

#### Millä tavoin mallin sisäinen johdonmukaisuus on varmistettu? (FIN010)

Mallin sisäistä johdonmukaisuutta ei pystytty systemaattisesti varmistamaan.

#### Selvityksen tarkastelut mallin sisäisestä johdonmukaisuudesta

Selvityksessä ei esitetty kattavasti sisäisen johdonmukaisuuden varmistamiseen liittyviä tarkasteluja.

#### Arviointiryhmän kommentit mallin sisäisestä johdonmukaisuudesta

Arviointiryhmällä on ollut käytössään selvityksen tulosten tuottamisessa käytetty päätösanalyttinen malli, jonka perusteella sisäistä johdonmukaisuutta olisi ollut mahdollista täysimääräisesti tarkastella. Mallin laajuudesta ja siinä käytettyjen yhtälöiden erittäin runsaasta lukumäärästä johtuen arviointiryhmä ei tässä yhteydessä tehnyt systemaattista mallin sisäiseen johdonmukaisuuteen liittyvää tarkastelua. Lisäksi mallin rakenteesta, ohjelmointiteknisestä toteutuksesta ja ohjelmoinnin puuttuvasta dokumentoinnista johtuen sisäisen johdonmukaisuuden sys-

temaattinen arviointi on vaikea toteuttaa. Mallin sisäisen johdonmukaisuuden varmistamiseen liittyvää dokumentaatiota ei ole saatavilla.

### Kuinka hyvin mallin tuottamat arviot vastaavat tutkimusnäyttöä tai todellisuutta? (FIN011)

Mallin tuottamat arviot määriteltyjen kliinisten tapahtumien ilmaantuvuuksista vastaavat kohtuullisen hyvin tutkimusnäyttöä. Tutkimusnäytön sovellettavuutta on arvioitu kliininen vaikuttavuus -osa-alueessa. Mallin todellisuuden vastaavuutta ei voida arvioida.

### Selvityksessä esitetty arvio

Selvityksessä ei esitetty arviota siitä, kuinka hyvin mallin antamat tulokset vastaavat todellisuutta tai tutkimuksista saatua näyttöä.

### Arviointiryhmän lisäanalyysit ja kommentit

Päätösanalyysillä mallilla on mahdollista tarkastella asiaa **taulukossa 44** esitettyjen kliinisten tapahtumien ilmaantuvuuksien osalta. Kyseiset ilmaantuvuudet on laskettu selvityksen perusanalyysin tuottamista tuloksista. Ilmaantuvuudet on esitetty 100 elinvuotta kohti.

*Iskeeminen (happenpuutteeseen liittyvä) aivohalvaus:* Dabigatraania käyttävien eteisvärinäpotilaiden iskeemisten aivohalvausten ilmaantuvuuden arvioitiin olevan hieman alentunut verrattuna varfariinin käyttäjiin (RR 0,94) (**taulukko 44**). RE-LY-tutkimuksessa havaittiin samansuuntainen tulos (RR 0,76, 95 % luottamusväli 0,60–0,98) iskeemiselle aivohalvaukselle (sisältää luokittelemattomat aivohalvaukset) eteisvärinäpotilailla, jotka käyttivät dabigatraania 150 milligramman päiväannoksella (Connolly ym. 2009).

*Systeeminen veritulppa:* Systeemisiä veritulppia arvioitiin ilmaantuvan hieman vähemmän dabigatrahoidon kuin varfariinihoidon yhteydessä (0,48 tapausta vs. 0,54 tapausta/100 elinvuotta) (**taulukko 44**). Arvioihin perustuva ilmaantuvuuksien suhde (RR 0,89) on hieman korkeampi kuin RE-LY tutkimuksessa raportoitu (RR 0,61, 95 % luottamusväli 0,30–1,21) (valmisteyhteenveto). Arvio vastaa riittävän hyvin tätä tulosta.

*Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA):* Varfariinilla hoidetuilla eteisvärinäpotilailla ohimenevien aivoverenkiertojen ilmaantuvuuden arvioitiin olevan hieman korkeampi kuin dabigatraanilla hoidetuilla potilailla (1,30 tapausta vs. 1,08 tapausta / 100 elinvuotta) (**taulukko 44**). Arvioiden pe-

**Taulukko 44.** Kliinisten tapahtumien ilmaantuvuudet eri hoitovaihtoehdoissa. (Riskisuhde on arviointiryhmän laskema ilmaantuvuustiheyksien suhde.)

Kliininen tapahtuma	Ilmaantuvuus (tapahtumia 100 vuotta kohti)		Riskisuhde (RR)
	Dabigatraani	Varfariini	
Iskeeminen aivohalvaus (primääri ja uusiutuva)	3,85	4,09	0,94
Kuolemaan johtava	1,44	1,47	0,98
Ei invaliditeettia	1,31	1,48	0,89
Lievä invaliditeetti	0,68	0,66	1,03
Täysi invaliditeetti	0,43	0,48	0,90
Systeeminen veritulppa	0,48	0,54	0,89
Kuolemaan johtava	0,01	0,02	0,50
Ei kuolemaan johtava	0,47	0,53	0,89
Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö	1,08	1,30	0,83
Kallonsisäinen verenvuoto ja verenvuodosta johtuva aivohalvaus	0,38	0,92	0,41
Kuolemaan johtava	0,16	0,44	0,36
Ei invaliditeettia	0,04	0,08	0,50
Lievä invaliditeetti	0,04	0,09	0,44
Täysi invaliditeetti	0,14	0,31	0,45
Kallonulkoisen verenvuoto	3,54	3,25	1,09
Kuolemaan johtava vuoto	0,02	0,01	2,00
Ei kuolemaan johtava, muu kuin suolistovuoto	2,76	2,66	1,04
Ei kuolemaan johtava, suolistovuoto	0,77	0,58	1,33
Sydäninfarkti	1,23	1,03	1,19
Kuolemaan johtava	0,01	0,01	1,00
Ei kuolemaan johtava	1,21	1,02	1,19

rusteella dabigatraanihoidossa ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden ilmaantuvuus on hieman alhaisempi kuin varfariinihoidossa (RR 0,83). Hoitovaihtoehtoja vertailevaa tutkimustietoa ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden ilmaantuvuuksista ei ole saatavilla.

*Kallon sisäinen verenvuoto ja siihen liittyvät aivohalvaukset:* Dabigatraanihoidossa kallonsisäisen verenvuodon ja siihen liittyvän aivohalvauksen ilmaantuvuus on mallin arvion mukaan pienempi dabigatraania kuin varfariinia käyttävillä (RR 0,41) verrattuna varfariinihoitoon (**taulukko 44**). Kirjallisuudesta ei ole löydettävistä täysin vastaavaa riskiä, jossa samaan muuttujaan olisi yhdistetty kallonsisäinen vuoto ja siihen liittyvät aivohalvaukset. Mallin tuottama arvio on kuitenkin linjassa RE-LY-tutkimuksessa raportoidun pelkästään kallonsisäisille vuodoille raportoidun arvion (RR 0,40, 95 % luottamusväli 0,27–0,60, dabigatraani 300 mg/vrk vs. varfariini) kanssa (Connolly ym. 2009, Hart ym. 2012). Varfariinin tehoa ja turvallisuutta selvittäneen meta-analyysin mukaan kallonsisäisten vuotojen ilmaantuvuus vaihtelee välillä 0,33–0,80/100 henkilövuotta (Agarwal ym. 2012) varfariinia käyttävillä eteisvärinäpotilailla. Tässä mallissa arvioitu ilmaantuvuus on hieman korkeampi, mikä selittyyneen kallonsisäisiin vuotoihin liittyvien aivohalvausten sisällyttämisellä ilmaantuvuusarvioon. Saatavilla oleva tutkimusnäyttö ja mallin

arvio kallonsisäisten vuotojen ja siihen liittyvän aivohalvauksen ilmaantuvuudesta ovat samansuuntaisia.

*Kallonulkoinen vuoto:* Mallissa arvioitiin kallonulkoisten vuotojen ilmaantuvan hieman enemmän dabigatraanihoidon kuin varfariinihoidon yhteydessä (3,54 tapausta vs. 3,25 tapausta / 100 elinvuotta) (**taulukko 44**). Mallin arvio (RR 1,09) vastaa RE-LY-tutkimuksen tulosta (RR 1,07, 95 % luottamusväli 0,92–1,25) potilailla, jotka käyttivät dabigatraania 300 mg/vrk (Connolly ym. 2009).

*Sydäninfarkti:* Sydäninfarkteja arvioitiin ilmaantuvan dabigatraanilla hoidetuille enemmän kuin varfariinilla hoidetuille eteisvärinäpotilaille (1,23 tapausta vs. 1,03 tapausta / 100 elinvuotta) (**taulukko 44**). Mallin arvio (RR 1,19) on alhaisempi kuin RE-LY-tutkimuksessa raportoitu (RR 1,38, 95 % luottamusväli 1,00–1,91) (Connolly ym. 2009) (annostuksella 300 mg/vrk). RE-LY-tutkimustulosten uudelleenarvioinnissa vastaavan ilmaantuvuuksien suhteen raportoitiin olevan 1,38 (95 % luottamusväli 0,94–1,71) (Connolly ym. 2010). Tulokset ovat samansuuntaisia.

Kaikkia edellä esitettyjä vertailuja tulkittaessa on huomioitava, että selvityksen päätösanalyysisessä mallissa dabigatraanin vuorokausiannos vaihtui 300 mg:sta 220 mg:aan, kun potilas täytti 80 vuotta.

## 8. EETTINEN ARVIOINTI

### 8.1 Tavoite

Osa-alueen tavoitteena on käsitellä dabigatraanihoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä eettisiä näkökohtia verrattuna varfariiniin eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen ja systeemisen veritulppauman estossa. Eettisiä kysymyksiä käsitellään yksilön ja yhteiskunnan näkökulmasta. Osa-alueessa ei käsitellä eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen ja systeemisen veritulppauman estoon tai lääkkeiden käyttöön yleisesti liittyviä eettisiä kysymyksiä. **Liitetaulukossa 21** on lueteltu ne arviointielementit eli generiset arviointikysymykset, joiden avulla osa-alueen tulokset raportoidaan.

### 8.2 Menetelmät

Osa-alueen tiedonlähteinä on käytetty alkuperäistutkimuksia ja katsausartikkeleita, joilla on pyritty erityisesti selvittämään potilasnäkökulmaa. Lisäksi eettinen arviointi pohjautuu arviointiryhmän keskusteluihin sekä asiantuntija-arvioihin. Eettistä pohdintaa on sisällytetty myös muihin arvioinnin osa-alueisiin.

### 8.3 Tulokset

**Mitkä dabigatraanin käytön päämäärät ja tulosmuutujat ovat tärkeimpiä potilaan ja yhteiskunnan näkökulmasta ja miten niitä tulisi arvioida? (F0017)**

Näyttöä dabigatraanihoidon kliinisistä vaikutuksista, turvallisuudesta ja hoidon kustannusvaikuttavuudesta varfariiniin verrattuna on käytettävissä, joskin pääosin yhdestä suuresta tutkimuksesta ja lyhyeltä tutkimusajalta. Potilaan näkökulmasta tärkeä tulosmuuttaja on elämänlaatu, johon liittyvää näyttöä ei ole julkaistu. Elämänlaatua tulisi selvittää käyttäen validoituja elämänlaatumittareita. Tämän lisäksi näyttöä tarvitaan lisää dabigatraanihoidon vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta myös pitkäaikaisessa käytössä ja tavanomaisessa suomalaisessa hoitoympäristössä.

Yhteiskunnan näkökulmasta tärkeitä päämääriä ja tulosmuuttajia ovat yleisesti ottaen lääkehoitoon liittyvät kliiniset vaikutukset ja turvallisuus sekä hoidon kustannusvaikuttavuus. Potilaan näkökulmasta tärkeitä päämääriä ja tulosmuuttajia ovat hoitoon liittyvät kliiniset vaikutukset ja turvallisuus sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu. Käytettävissä olevissa dabigatraanihoitoa selvittäneissä tutkimuksissa yhteiskunnan näkökulmasta tärkeitä päämääriä ja tulosmuuttajia on tutkittu, mutta elämänlaatua

selvittäneitä ja tässä suhteessa dabigatraanihoitoa ja varfariinihoitoa vertailevia tutkimustuloksia ei ole käytettävissä. Näyttö dabigatraanihoidosta perustuu pääosin yhteen suureen tutkimukseen, jonka kesto oli keskimäärin 2 vuotta ja jossa tutkimukseen osallistumiselle oli tiukat kriteerit. Näyttöä tarvitaan pitempiaikaisesta käytöstä ja myös tavanomaisesta hoitoympäristöstä. Dabigatraanihoitoon varfariiniin verrattuna liittyviä elämänlaatua selvittäviä tutkimuksia tarvitaan potilaan näkökulmasta. Elämänlaatua tulisi selvittää käyttäen validoituja elämänlaatumittareita, joita on kehitetty myös nimenomaan anti-koagulaatiohoitoa käyttäville potilaille (Samsa ym. 2004, Prins ym. 2009).

Tuoreessa järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin potilaiden arvoja ja mieltymyksiä sekä kokemuksia antitromboottisen lääkehoidon suhteen sekä ennaltaehkäisevässä että veritulpan jälkeisessä hoidossa (MacLean ym. 2012). Katsauksen mukaan potilaiden arvot ja mieltymykset sekä lääkehoitoon että terveydentilan arvostukseen liittyen vaihtelevat paljon potilaskohtaisesti. Potilaiden halu ottaa veritulppia ehkäisevä lääkitys käyttöön vaihteli yksilökohtaisesti, vaikka heidän henkilökohtainen veritulppariskinsä arvioitiin samanlaiseksi. Samoin potilaiden halu hyväksyä lääkehoitoon liittyviä vuotohaittoja vaihteli yksilökohtaisesti. Katsauksen mukaan esimerkiksi hoito-ohjeita tehtäessä vahvoja suosituksia voisi antaa vain tilanteissa, joissa tavoiteltujen hoitovaikutusten saavuttamisen todennäköisyys merkittävästi ylittää riskin saada lääkehoidosta haittavaikutuksia. Yksittäisen potilaan kohdalla nämä seikat tulisi huomioida.

### 8.4 Kommentit

Autonomia on keskeinen eettisen arvioinnin aihealue. Potilaan autonomian aste on dabigatraanihoidossa vakaampi kuin varfariinihoidossa liittyen siihen, että laboratoriokoekontrollien tarve on vähäisempi.

Lääkehoidon valinta lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiin on myös eettinen valinta. Dabigatraanihoito ei-läppäperäisen eteisvärinän antikoagulaatiohoitona valittiin tähän arviointiin useasta syystä. Kyseessä on pilottiarviointi, jolla testataan kehitteillä ollutta Fimean suositusta lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiin. Pilottiarvioinnin hyväksi kohteeksi katsottiin sairaus, joka on yleinen ja lääke, jonka käyttöönotto muuttaa nykyistä hoitokäytäntöä. Eteisvärinä on niin sanottu kansansairaus, ja sitä sairastavia henkilöitä on

Suomessa kymmeniä tuhansia. Dabigatraanin käyttö varfariinin sijasta muuttaa hoitokäytäntöä huomattavasti, koska varfariinihoitoon liittyvää monitorointia ja sen seurauksena annosteluvaihtelua ei tarvita.

Arvioinnin sisällöstä päätettäessä dabigatraanille oli myönnetty myyntilupa useissa maissa ei-läppäperäisen eteisvärinän antikoagulaatiohoitona, ja Euroopan lääkevirastossa oli meneillään vastaava keskitetty myyntiluvan hakeminen. Muilla uusilla antikoagulanteilla ei ollut vielä asianomaista myyntilupaprosessia menossa Euroopan alueella. Sittemmin myös rivaroksabaani on saanut myyntiluvan samassa hoitoaiheessa. Apiksabaanista on julkaistu myös laaja ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavien potilaiden antikoagulaatiotutkimus. Tällä hetkellä sekä rivaroksabaanilla että apiksabaanilla on myyntiluvat muissa käyttöaiheissa. Mikäli potilaalla on käytössä muu uusi antikoagulantti kuin dabigatraani ei-läppäperäisen eteisvärinän takia, onko potilaan näkökulmasta eettisesti ongelmallista, että vain dabigatraanihoidosta on tehty hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointi? Voidaan arvioida, että dabigatraania koskevaa tutkimusnäyttöä on tarkasteltu laajemmin ja syvemmin kuin muita uusia anti-

koagulantteja koskevaa tutkimusnäyttöä. Tämä voi lisätä sekä terveydenhuollon henkilöstön että potilaiden tietoa lääkehoidon hyödyistä ja haitoista sekä seikoista, joihin liittyvä näyttö on vähäistä tai puutteellista. Nämä seikat puolestaan voivat vaikuttaa potilaan hoitovalintoihin ja hoitoon sitoutumiseen. Potilaiden lääkehoidon tuntemuksen on todettu lisäävän hoitoon sitoutumista antikoagulaatiohoidossa (Kim ym. 2011, Arnsten ym. 1997).

Varfariiniin liittyy lisäksi mielikuva ”rotanmyrkystä”, mikä voi heikentää hoitoon sitoutumista ja siten hoidon onnistumista. Dabigatraanihoitoon vastaavaa kielteistä mielle-yhtymää ei liity.

Samaan aikaan, kun uusia antikoagulaatiohoitoja on tullut markkinoille, varfariinihoidon toteuttamiseen on kiinnitetty enemmän huomiota Suomessa. Varfariinihoidon toteuttamisen optimoimiseksi Terveiden ja hyvinvoinnin laitos on julkaissut antikoagulaatiohoidon käsikirjan (ohjeistus varfariinihoidon toteutuksesta) alkuvuodesta 2012 (Puhakka 2012). Käsikirjassa ohjeistetaan varfariinihoidon aloitusta, ohjausta, annostelua, omahoitoon siirtymistä sekä myös organisatorisia seikkoja.



## 9. ORGANISATORISET TEKIJÄT

### 9.1 Tavoite

Osa-alueen tavoitteena on käsitellä dabigatraanihoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä organisatorisia vaikutuksia varfariiniin verrattuna eteisvärinäan liittyvän aivohalvauksen ja systeemisen embolisaation estossa. Yleisiä lääkkeiden käyttöön liittyviä organisatorisia kysymyksiä ei käsitellä. **Liitetaulukossa 22** on lueteltu ne arviointielementit eli geneeriset arviointikysymykset, joiden avulla osa-alueen tulokset raportoidaan.

### 9.2 Menetelmät

Osa-alueen tiedonlähteinä on käytetty asiantuntija-arvioita, arviointiryhmän keskusteluja sekä valmisteyhteenveitoja.

### 9.3 Tulokset

#### Minkälaisia vaikutuksia dabigatraanihoidolla on työnkulkuun ja potilasvirtaan varfariiniin verrattuna? (G0001)

Dabigatraanihoitoon liittyy merkittäviä eroja työnkulussa ja potilasvirrassa varfariinihoitoon verrattuna. Dabigatraanihoito ei edellytä samoja rutiiniluonteisia seurantakokeita kuin varfariinihoito. Dabigatraanihoidossa munuaisten toimintaa on seurattava verikokein vuosittain yli 75-vuotiailla potilailla ja aina epäiltäessä munuaistoiminnan heikentyneen. Varfariinihoito edellyttää muutaman viikon välein toistuvia seurantakokeita, niiden tulosten tulkintaa sekä annosteluohjeiden toimittamista potilaalle. Potilaiden käyttäessä dabigatrania varfariiniin sijasta näihin toimiin liittyvä resurssi varsinkin perusterveydenhuollossa voidaan vapauttaa muuhun käyttöön.

Dabigatraanihoitoon liittyy merkittäviä eroja työnkulussa ja potilasvirrassa varfariinihoitoon verrattuna. Dabigatraanihoito ei edellytä samoja rutiiniluonteisia seurantakokeita kuin varfariinihoito. Varfariinihoidossa potilas käy sovitusti INR-verikokeissa (tai hänen kotonaan käydään ottamassa verinäyte), jonka tuloksen tulkitsee lääkäri tai asiaan perehtynyt hoitaja tavanomaisesti terveyskeskuksessa. Tuloksen perusteella potilaan varfariinihoidon annosteluun tehdään tarvittavat muutokset ja suunnitellaan seuraavan kokeen ajankohta. Tiedot annostelusta sekä seuraavasta laboratorikokeesta välitetään potilaalle. Osa potilaista tekee niin sanottua vieritestausta tai kysyy laboratorista INR-arvon itse ja suunnittelee itse saa-

miensa ohjeiden mukaan varfariinihoidon annostelun ja seuraavan kontrollikokeen ajankohdan. Dabigatraanihoidossa tätä hoitopolkua ei tarvita, ja näihin toimiin liittyvä henkilöstö- sekä materiaaliresurssi voidaan vapauttaa muuhun käyttöön. Myöskään varfariinihoidon suunnittelun oppimiseen ja opettamiseen menevää resurssia ei dabigatraanihoidossa tarvita.

Suomessa on arviolta useita kymmeniä tuhansia potilaita, jotka käyttävät varfariinia eteisvärinän takia. Mikäli varfariinihoitoon liittyvä seuranta-resurssi vähenee, on sillä todennäköisesti merkittäviä vaikutuksia varsinkin perusterveydenhuollon työnkulkuun ja potilasvirtaan sekä näihin liittyen myös kustannuksiin. Suomesta ei ole käytettävissä laajaa tutkimusnäyttöä varfariinihoitoon liittyvistä kustannuksista. Yhdessä retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitettiin vuoden ajalta yli 65-vuotiaiden ei-läppäperäistä eteisvärinää sairastavien potilaiden varfariinihoitoon liittyviä suoria kustannuksia (Hallinen ym. 2006). Tulosten mukaan INR-kokeita tehtiin keskimäärin 16–17 yhden vuoden seuranta-aikana. Uusille varfariinipotilaille tehtiin keskimäärin 8 INR-mittausta ensimmäisten kahden kuukauden aikana. Tutkijoiden tulkinnan mukaan INR-kontroleihin liittyvät kustannukset olivat merkittävien kustannuserä aineistossa. Taloudellisuus ja kustannukset -osa-alueessa otetaan huomioon näihin liittyviä näkökulmia.

Dabigatraanihoito edellyttää munuaistoiminnan seuraamista verikokein hoitoa aloitettaessa sekä vuosittain yli 75-vuotiailla potilailla ja aina epäiltäessä munuaistoiminnan heikentyneen. Tätä seurantaa tehdään kuitenkin harvemmin kuin varfariinihoidon edellyttämää INR-seurantaa.

Varfariinista poiketen dabigatrania ei voi jakaa annostelulokerikkoihin, vaan kapselit tulee säilyttää alkuperäispakkauksessa lääkkeenottoon saakka, koska valmiste on herkkä kosteudelle. Tämä lisää potilaan avuntarvetta tilanteissa, joissa potilas tarvitsee apua lääkkeen otossa.

#### Mitä seuraamuksia dabigatranin käyttöönotosta on hoidon hajauttamiseen tai keskittämiseen varfariiniin verrattuna? (G0005, F0012)

Dabigatraanihoitoa voidaan käyttää kaikilla terveydenhuollon tasoilla samoin kuin varfariinihoitoa. Lääkehoidoilla ei ole tässä suhteessa eroa.

### Tarvitaanko dabigatranin käytössä erillisiä investointeja? (G0006, B0007, B0008)

Dabigatranin käytössä ei tarvita erillisiä investointeja, vaikka munuaisten toimintaa on seurattava verikokein (kreatiniini) vuosittain yli 75-vuotiailla potilailla ja aina epäiltäessä munuaistoiminnan heikentyneen. Varfariinihoidon INR-kontrollit edellyttävät toistuvaa laboratorio- tai vierimittaritestausta, lisäksi annostelun ohjaaminen ja potilasohjaus edellyttävät terveydenhuollon henkilöstöresursseja.

Dabigatranin käyttöön ei tarvita erillisiä investointeja. Varfariinihoidon seuranta (INR-kontrollit) järjestetään yleensä perusterveydenhuollossa (terveyskeskuksissa). INR-määritykset voidaan tehdä joko laboratoriossa tai vierimittareilla. INR-tutkimusten tekeminen ei edellytä tavanomaista vaativampia laboratorio-olosuhteita. Valikoiduissa tapauksissa on myös mahdollista potilaiden itsensä kotona suorittama omahoito, jolloin potilas sekä mittaa INR-arvon vierimittaria hyödyntäen että määrää varfariiniannoksen (Joutsu-Korhonen ym. 2010). INR-arvo ja siihen liittyvät annosteluohjeet voidaan välittää potilaalle esimerkiksi vastaanotolla, sähköisen asioinnin kautta, puhelimitse, tekstiviestillä tai kirjeenä. Vierimittarin avulla mitatut tulokset ovat heti käytössä.

### Kuka päättää, ketkä potilaat saavat uuden lääkkeen ja millä perusteilla? Onko lääke yhtäläisesti saatavilla kaikille kansalaisille? Millainen korvattavuus dabigatranilla on eteisvärinän antikoagulaatiohoitona? (G0009, I0011, I0012)

Päätöksen dabigatranin käytöstä tekevät potilas ja hoitava lääkäri. Dabigatranin määräämistä tai käyttöä ei ole rajoitettu hoitavan lääkärin erityispätevyuden tai kokemuksen mukaan. Dabigatrania voidaan käyttää ja määrätä kaikilla terveydenhuollon toimintatiloilla, ja lääke on saatavissa tavanomaisesti apteekkeista reseptimääräyksellä. Dabigatranille on myönnetty rajoitettu peruskorvattavuus ajalle 1.4.2012–31.1.2013 ei-läppäperäisen eteisvärinän antikoagulaatiohoidossa, kun kysymyksessä on aikuispotilas, jolla on vähintään keskisuuri riski eikä varfariinihoidolla ole saavutettu tyydyttävää hoitotasapainoa tai varfariinihoitoa ei voida haittavaikutusten tai vasta-aiheiden vuoksi käyttää. Peruskorvausoikeuden hakemisessa edellytetään B-lausuntoa tiettyjen erikoisalojen erikoissairaanhoidon yksiköstä tai erikoislääkäriltä.

Päätöksen dabigatranihoidon aloituksesta ja käytöstä tekevät potilas ja hoitava lääkäri. Rajoituksia sen käytölle ei ole. Lääke on saatavissa kaikista apteekkeista reseptimääräyksellä.

Lääkkeiden hintalautakunnan tiedotteen 3/2012 (Dnro 75/6/2012, 9.2.2012) mukaan dabigatranivalmisteelle (Pradaxa®) on myönnetty rajoitettu peruskorvattavuus ajalle 1.4.2012–31.1.2013 antikoagulaatiohoidossa (150 mg 60 kapselia, 75 ja 110 mg 10 ja 60 kapselia), kun kysymyksessä on aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisy vähintään keskisuuren riskin aikuispotilailla, joilla on ei-läppäperäinen eteisvärinä, kun varfariinihoidolla ei ole saavutettu tyydyttävää hoitotasapainoa tai varfariinihoitoa ei voida haittavaikutusten tai vasta-aiheiden vuoksi käyttää. Rajoitettu peruskorvausoikeus voidaan myöntää ilman määräaikaista eteisvärinäpotilaalle.

Rajoitettua peruskorvausta haettaessa edellytetään B-lausuntoa erikoissairaanhoidon asianomaisen erikoisalan (sisätaudit, kardiologia, nefrologia, hematologia tai neurologia) yksiköstä tai näiden alojen erikoislääkäriltä. Potilaiden pääsy erikoissairaanhoidon tai erikoislääkäreiden vastaanotolle voi vaihdella alueellisesti ja potilaan taloudellisesta tilanteesta riippuen.

Näiden seikkojen lisäksi potilaan taloudellinen tilanne voi vaikuttaa hänen mahdollisuuteensa käyttää dabigatrania varfariinin sijasta. Potilaalle jäävä osuus lääkekustannuksista on merkittävä, vaikka hänelle myönnettäisiinkin rajoitettu peruskorvausoikeus.

Rajoitettu peruskorvattavuus eteisvärinän antikoagulaatiohoidossa on myönnetty myös dabigatranin vahvuudelle 75 mg x 2, jota koskevaa tutkimusnäyttöä ei tässä arvioinnissa ole huomioitu.

### Valvotaanko tai seurataanko dabigatranihoidon käyttöä? (GXXY, B0010, B0011)

Dabigatran- ja varfariinihoidot eivät edellytä lääkkeiden käyttöön liittyviä erillisiä rekistereitä tai muita valvonta- tai seuranta järjestelmiä.

## 9.4 Kommentit

Organisatorisesta näkökulmasta dabigatranahoito ja varfariinihoito eroavat toisistaan selkeästi. Varfariinihoito edellyttää rutiinikokeita, jotka suoritetaan tyypillisesti 3–4 viikon välein. Näihin liittyy myös tulosten tulkintaa sekä tulosten perusteella lääkeannostelun suunnittelua ja ohjeiden välittämistä potilaalle. Suomessa tämä hoitokokonaisuu suoritetaan tyypillisesti perusterveydenhuollossa, ja se edellyttää laboratorioinvestointeja ja -henkilökuntaa sekä lääkäri- ja hoitajaresursseja. Näihin liittyvät kustannukset ovat merkittävien varfariinihoidon kokonaiskustannusten osakomponentti. Myös niin sanottuun vieritestaukseen liittyy kustannuksia, jotka ovat yleensä suurempia kuin perinteisessä laboratorioseurannassa.

(Joutsu-Korhonen ym. 2010). Dabigatraanihoidossa vastaavanlaista lääkkeitöisuuden tai antikoagulanttivaikutuksen mittaamista ei tarvita. Sen sijaan dabigatraanihoidossa munuaisten toiminnan seuraaminen on tarpeen, joskin tähän liittyviä laboratoriokäyntejä tarvitaan huomattavasti harvemmin kuin varfariinihoidossa.

# 10. SOSIAALISET TEKIJÄT

## 10.1 Tavoite

Osa-alueen tavoitteena on käsitellä dabigatraanihoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä sosiaalisia tekijöitä verrattuna varfariiniin eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen ja systeemisen embolisaation estossa. Yleisiä lääkkeiden käyttöön liittyviä sosiaalisia näkökulmia ei käsitellä.

**Liitetaulukossa 23** on lueteltu ne arviointielementit eli generiset arviointikysymykset, joiden avulla osa-alueen tulokset raportoidaan.

## 10.2 Menetelmät

Tässä osa-alueessa on hyödynnetty kirjallisuutta sekä asiantuntija-arvioita. Osa-alueessa on lähinnä potilaan ja hänen lähipiirinsä näkökulma, mutta tarvittavilta osin myös yhteiskunnan näkökulma.

## 10.3 Tulokset

**Mihin elämän osa-alueisiin dabigatraanin käyttö vaikuttaa ja kuinka? Kuinka vaikutus eroaa varfariinihoidon vaikutuksesta? (H0001, H0004)**

Julkaistua näyttöä dabigatraanihoitoon liittyvistä sosiaalisista näkökulmista ei ole. Dabigatraanihoitoon ei liity yhtä tiheää seurantarvetta kuin varfariinihoitoon. Rutiinomainen seuranta aiheuttaa potilaan näkökulmasta taloudellisia ja ajankäyttöön liittyviä menetyksiä ja vaivannäköä. Toisaalta seurantaan voi potilaan näkökulmasta liittyä merkittävää sosiaalista kanssakäymistä ja muuta etua.

Dabigatraanin ja varfariinin kliinistä vaikutusta tai turvallisuutta ei käsitellä tässä osa-alueessa. Julkaistua näyttöä dabigatraanihoitoon liittyvistä sosiaalisista näkökulmista ei ole.

### Yksilön näkökulma

Dabigatraanin käyttö eroaa varfariinin käytöstä siten, että lääkehoidon tehoa tai turvallisuutta ei seurata rutiinomaisesti kuten varfariinihoidossa. Rutiinomaisiin verikoekontrolleihin ja niitä seuraaviin lääkkeen annosteluohjeiden saamiseen liittyy potilaan kannalta paitsi taloudellisia seuraamuksia myös ajankäyttöön ja vaivannäköön liittyviä seuraamuksia. Lisäksi tulosten saamiseen voi liittyä tarve olla tavoitettavissa, mikäli tulokset ja annosteluohjeet annetaan esimerkiksi puhelimitse. Annosteluohjeiden saaminen voi tapahtua myös siten, että siihen ei liity potilaan näkökulmasta merkittävää ajankäy-

töllistä tai muuta rajoitetta. Mikäli varfariinihoitoon liittyvät rutiinomaiset verikokeet voidaan ottaa muutaman viikon välein, on epätodennäköistä, että potilaan sosiaalinen toimintakyky varfariinihoidon takia on rajoittunutta. Havaintotutkimuksessa, jossa selvitettiin antikoagulanttihoitossa olevien potilaiden elämänlaatuun liittyviä näkökulmia, todettiin, että hoitoon liittyvät epämuukavuudet olivat kuitenkin merkittävä elämänlaatua alentava tekijä, joskin nimenomaan elämänlaatua huonontavasti vaikuttavat näkökulmat olivat kaikkein harvinaisimmin sosiaalisia (Almeida ym. 2011). Vastaavasti on tutkimusraportteja, joissa antikoagulaatiohoito ei ole rajoittanut potilaiden elämäntapaa (Barcellona ym. 2000).

Ne potilaat, jotka huolehtivat itse varfariinin annosohjauksesta (vieritestauslaitteen tai laboratoriotulosten perusteella), voivat kokea merkittävää positiivista voimaantumisen tunnetta kyetessään itse ohjaamaan varfariinihoidon toteutusta (Gadisseur ym. 2004).

Toisaalta verinäytteiden ottoon voi liittyä potilaan kannalta myös merkittävää sosiaalista kanssakäymistä esimerkiksi silloin, kun potilaan liikkumiskyky on rajoittunut ja verinäyte käydään ottamassa potilaan kotona tai mikäli potilas asuu kaukana muusta asutuksesta. Rutiinikokeen myötä potilaalla voi olla enemmän kontakteja terveydenhuoltojärjestelmään, mikä voi lisätä myös turvallisuuden tunnetta. Erityisesti antikoagulanttiklinikoilla on voitu hoitaa myös potilaiden muita terveysongelmia (Barcellona ym. 2000).

Arviointiraportin kliiniseen vaikuttavuuteen ja turvallisuuteen liittyvässä osa-alueessa ei tullut esille sellaisia eroja lääkkeiden haittavaikutuksissa, jotka vaikuttaisivat potilaiden sosiaaliseen toimintakykyyn. Sen sijaan erot lääkkeiden annostelutiheydessä voivat vaikuttaa potilaan päivärytmiin, koska dabigatraani otetaan kahdesti vuorokaudessa. Tämä voi aiheuttaa rajoitteita potilaan sosiaaliseen elämään varfariiniin verrattuna, koska varfariini otetaan kerran vuorokaudessa. Lisäksi dabigatraanikapselit tulee säilyttää alkuperäispakkauksessa lääkkeenottoon saakka, koska valmiste on herkkä kosteudelle (valmisteyhteenveto).

### Yhteiskunnan näkökulma

Dabigatraanin käyttöön varfariiniin verrattuna ei yhteiskunnan näkökulmasta liity merkittäviä sosiaalisia eroavaisuuksia. Tärkeimmät eroavaisuudet liittyvät organisaatioon näkökulmiin ja niitä käsitellään asianomaisessa osa-alueessa.

# 11. JURIDISET TEKIJÄT

## 11.1 Kommentit

Tämän osa-alueen tavoitteena on käsitellä dabigatraanihoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä juridisia tekijöitä varfariiniin verrattuna eteisvärinäan liittyvän aivohalvauksen ja systeemisen embolisaation estossa. Yleisiä lääkkeiden käyttöön liittyviä lainsäädännöllisiä kysymyksiä ei käsitellä. Suomen ja EU:n lääke-, patenti- ja tutkimuslainsäädäntö määrittelevät kattavasti lääkkeisiin liittyviä juridisia näkökohtia. Tämän arvioinnin kannalta oleelliseksi luokiteltiin vain näkökohdat, jotka liittyvät dabigatraanin saatavuuteen kaikille kansalaisille sekä korvattavuuteen eteisvärinäan antikoagulaatiohoitona. Tähän kysymykseen vastataan osa-alueessa ”Organisatoriset tekijät” **arviointielementin G0009** kohdalla.

## ARVIOINNIN PÄIVITTÄMINEN

Kirjallisuushaussa ei tunnistettu meneillään olevia arvioinnin kannalta oleellisia tutkimuksia. Dabigatranin käytön yleistymisen myötä saadaan lisää tietoa lääkkeen vaikutavuudesta ja turvallisuudesta tavanomaisessa kliinisessä ja pitkäkestoisessa käytössä esimerkiksi myöhemmistä havainto- ym. tutkimuksista. Arvioinnin päivittämisen tarve riippuu edellä mainitun näytön kertymisestä.

## KIRJOITTAJIEN SIDONNAISUUDET

### Arviointiryhmä

Helena Kastarinen	ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia
Hannes Enlund	ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia
Vesa Kiviniemi	ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia
Esa Kokki	ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia
Tuomas Oravilahti	ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia
Piia Peura	ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia

### Kliiniset asiantuntijat

Marja Hedman	ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia
Karri Penttilä	ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia
Maija Pihlajamäki	ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia

## 1. Johdanto

- Fimean suositus lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnista. Saatavilla internetistä: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## 2. Arviointikysymys

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, ym. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1877. PMID: 19717844.
- Eteisvärinä (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen seuran asettama työryhmä, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Helsinki 2012. Saatavilla Internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69:236–9. PMID: 8470047.
- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, ym. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133 6 Suppl:S546–S92. PMID: 18574273.
- Marevan® valmisteyhteenveto
- Pradaxa® valmisteyhteenveto

## 3. Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne

- Aivoinfarkti (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen seuran asettama työryhmä, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Helsinki 2011. Saatavilla Internetistä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- Andersen LV, Mortensen LS, Lip GY, Lindholt JS, Faergeman O, Henneberg EW, Frost L. Atrial fibrillation and upper limb thromboembolism: a national cohort study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1738–43. PMID: 21736696.
- Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6:150–61. PMID: 21804774.
- EMA/CHMP Summary of opinion (post authorisation) 1.6.2012 (EMA/337053/2012). Saatavilla internetistä: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000829/WC500127764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500127764.pdf). Viitattu 21.6.2012.
- EMA/CHMP Summary of opinion (post authorisation) 19.7.2012 (EMA/337034/2012). Saatavilla internetistä: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000829/WC500130142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500130142.pdf). Viitattu 17.8.2012.
- Eteisvärinä (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Kardiologisen seuran asettama työryhmä, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Helsinki 2012. Saatavilla Internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
- Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*. 2003;2:177–88. PMID: 12849239.
- Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, ym. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335:383. PMID: 17673732.
- Fogelholm R, Rissanen A, Nenonen M. Aivoverisuonisairauksien aiheuttamat suorat ja epäsuorat kustannukset Suomessa. *Suom. Lääkäril.* 2001;56:3563–7.
- Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, Jensen GB. Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol*. 2003;92:1419–23. PMID: 14675577.

- Fuster V, Rydén V, Cannom DS, Crijs HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, ym. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:e101–e198. PMID: 21392637.
- Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, ym. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003;290:2685–92. PMID: 14645310.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, ym. 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;285:2370–5. PMID: 11343485.
- Hallinen T, Martikainen JA, Soini EJ, Suominen L, Aronkylä T. Direct costs of warfarin treatment among patients with atrial fibrillation in a Finnish health care setting. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:683–92. PMID: 16684429.
- Hart RG, Pearce LA. Current status of stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2009;40:2607–10. PMID: 19461020.
- Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, ym. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949–53. PMID:16527828.
- Immonen-Räihä P, Mähönen M, Tuomilehto J, Salomaa V, Kaarsalo E, Narva EV, ym. Trends in case-fatality of stroke in Finland during 1983 to 1992. *Stroke* 1997;28:2493–9. PMID: 9412639
- Kaarisalo MM, Immonen-Räihä P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, ym. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997;28:311–5. PMID: 9040681.
- Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N–9N. PMID: 9809895.
- Keogh C, Wallace E, Dillon C, Dimitrov BD, Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011;106:528–38. PMID: 21800003.
- Kerr CR, Boone J, Connolly SJ, Dorian P, Green M, Klein G, ym. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1998;82:82N–85N. PMID: 9809905.
- Lehto M, Raatikainen P, Mäkinen H, Peiponen M, Kyhälä-Valtonen H, Hartikainen J, ym. Eteisvärinä hoito Suomessa – FinFib-tutkimus. *Suom. Lääkäril.* 2011;66:3401–7.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010;41:2731–8. PMID: 20966417.
- Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos. Suomen Lääketilasto 2009. Tampere: Juvenes Print – Tampereen yliopistopaino Oy, 2010.
- Magishi K, Izumi Y, Shimizu N. Short- and long-term outcomes of acute upper extremity arterial thromboembolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;16:31–4. PMID: 20190707.
- Majeed A, Moser K, Carroll K: Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994–1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001;86:284–8. PMID: 11514479.
- Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, ym. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115–9. PMID: 15879330.
- Meretoja A, Kaste M, Roine R, Linna M, Juntunen M, Häkkinen U; PERFECT Stroke työryhmä. PERFECT Stroke – Aivohalvauksen hoidon aiheuttamat suorat terveydenhuollon kustannukset Suomessa 1999–2008. *Avauksia* 2010;2:65–8.

- Meretoja A, Roine RO, Erilä T, Hillbom M, Kaste M, Linna M, ym. PERFECT – Stroke. Hoitoketjujen toimivuus, vaikuttavuus ja kustannukset aivoverenkiertohäiriöpotilailla. *Stakes. Työpapereita* 23/2007.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, ym. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–25. PMID: 16818816.
- Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, ym. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:986–92. PMID: 17336723.
- Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J, ym. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* 2007;93:606–12. PMID: 17277353.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104:1534–9. PMID: 19932788.
- Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, ym. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:2422–34. PMID: 16204266.
- Nieuwlaet R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, ym. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29:1181–9. PMID: 18397874.
- Nilsson GH, Björholt I, Johnsson H. Anticoagulant treatment in primary health care in Sweden – prevalence, incidence and treatment diagnosis: a retrospective study on electronic patient records in a registered population. *BMC Fam Pract*. 2003;4:3. PMID: 12675952.
- Nilsson GH, Björholt I, Krakau I. Anticoagulant treatment of patients with chronic atrial fibrillation in primary health care in Sweden – a retrospective study of incidence and quality in a registered population. *Fam Pract*. 2004;21:612–6. PMID: 15465879.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, ym. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112–23. PMID: 20561675.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, ym. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124. doi:10.1136/bmj.d124. PMID: 21282258.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000;31:1062–8. PMID: 10797166.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, ym. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–61. PMID: 9337224.
- Rastas S, Verkkoniemi A, Polvikoski T, Juva K, Niinistö L, Mattila K, ym. Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older. *Stroke* 2007;38:1454–60. PMID: 17395865.
- Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz WR, Fisher M, Pavens-tädt H, ym. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:705–11. PMID: 19092127.
- Ruigómez A, Johansson S, Wallander MA, Rodríguez LA. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:358–63. PMID: 11927203.
- van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost*. 2011;9:39–48. PMID: 21029359.
- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516–21. PMID: 11602543.
- The Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group: Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology* 2007;69:546–554. PMID: 17679673.
- Suto Y, Kowa H, Nakayasu H, Awaki E, Saito J, Irizawa Y, ym. Relationship between three-year survival and functional outcome at di-

- scharge from acute-care hospitals in each subtype of first-ever ischemic stroke patients. *Intern Med*. 2011;50:1377–83. PMID: 21720056.
- Terveys 2000, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, julkaisematieto.
- Ueberrueck T, Marusch F, Schmidt H, Gastinger I. Risk factors and management of arterial emboli of the upper and lower extremities. *J Cardiovasc Surg. (Torino)*. 2007;48:181–6. PMID: 17410064.
- Vidaillet H, Granada JF, Chyou PH, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, ym. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med*. 2002;113:365–70. PMID: 12401530.
- Virjo I, Mäkelä K, Aho J, Kalliola P, Kurunmäki H, Uusitalo L, ym. Who receives anticoagulant treatment with warfarin and why? A population-based study in Finland. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:237–41. PMID: 20822374.
- de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, ym. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:725–31. PMID: 20170808.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8. PMID: 1866765.
- Wändell PE. Drug use in patients with atrial fibrillation in Swedish primary health care: a comparison 5 years apart. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:333–7. PMID: 10424328.
- Wändell PE. A survey of subjects with present or previous atrial fibrillation in a Swedish community. *Scand J Prim Health Care* 2001;19:20–24. PMID: 11303542.
- Tilastokeskus
- Valmisteyhteenvodot: Pradaxa® ja Marevan®
- Kansaneläkelaitos

#### 4. Arvioitavan menetelmän ja hoitovaihtoehdon kuvaus

- Claxton A, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296–1310. PMID: 11558866.
- Hallinen T, Martikainen JA, Soini EJ, Suominen L, Aronkytö T. Direct costs of warfarin treatment among patients with atrial fibrillation in a Finnish health care setting. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:683–92. PMID: 1668442.
- Helin T, Metso T, Lassila R, Mäki T, Joutsu-Korhonen L. INR-seurannan toteutuminen HUS-alueen perusterveydenhuollossa. *Suom. Lääkäril.* 2012;67:1569–74.
- Joutsu-Korhonen L, Lassila R, Savolainen ER. Varfariinihoidon INR-seuranta vieritestauksena – uusi kansallinen suositus. *Suom. Lääkäril.* 2010;65:3434–7.
- Kneeland P, Fang M. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer Adherence* 2010;24:51–60. PMID: 20361065.
- Lääkkeiden hintalautakunnan tiedote 3/2012 Dnro 75/6/2012, 9.2.2012.
- Raatikainen P: Antikoagulaatiohoidon aiheet ja toteutus eteisvärinässä. Lääkärin käsikirja 2009.
- Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004804. PMID: 15106262.
- Stangier J ja Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15 Suppl 1;9S–16S. PMID: 19696042.
- Valmisteyhteenvodot Pradaxa® ja Marevan®

#### 5. Kliininen vaikuttavuus

- Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. Published online March 26, 2012. doi:10.1001/archinternmed.2012.121.
- Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of



- stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, Issue 3. Art. No.:CD001927. PMID: 16034869.
- Atkins D, Chang S, Gartlehner G, Buckley D, Whitlock E, Berliner E, ym. Assessing the applicability of studies when comparing medical interventions. Agency for Healthcare Research and Quality; January 2011. *Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews*. AHRQ Publication No. 11-EHC019-EF. Available at <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/>.
  - Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;15(3):244–52. PMID: 19326955.
  - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Pradaxa. EMA/CHMP/203468/2011. June 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000829/WC500110875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf)
  - Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, ym. Dabigatran versus Warfarin in Patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51. Supplementaarinen materiaali. PMID: 19717844.
  - Connolly SJ, Ezekowitz M, Yusuf S, Reilly P, Wallentin L for the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *NEJM* 2010;363:1875–6. PMID: 21047252.
  - Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, ym. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008;118:2029–37. PMID: 18955670.
  - Currie CJ, Jones M, Goodfellow J, McEwan P, Morgan C, Emmas C, ym. Evaluation of survival and ischaemic and thromboembolic event rates in patients with non-valvular atrial fibrillation in the general population when treated and untreated with warfarin. *Heart* 2006;92:196–200. PMID: 15883133.
  - Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz M, Wallentin L, Reilly P, Yang S, ym. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157–63. PMID: 21059484.
  - Eikelboom J, Wallentin L, Connolly S, Ezekowitz M, Healey J, Oldgren J, ym. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363–72. PMID: 21576658.
  - Ezekowitz MJ, Connolly S, Parekh A, Reilly P, Varrone J, Wang S, ym. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157:805–10.e2. PMID: 19376304.
  - Ezekowitz M, Reilly P, Nehmiz G, Simmers T, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, ym. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study). *Am J Cardiol* 2007;100:1419–26. PMID: 17950801.
  - Ezekowitz M, Wallentin L, Connolly S, Parekh A, Chernick M, Pogue J, ym. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and –experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122:2246–53. PMID: 21147728.
  - Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes R, Hylek E, Hanna M, ym. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92. PMID: 21870978.
  - Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, ym. Rating quality of evidence and strength of recommendations. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6. PMID: 18436948.
  - Hallinen T, Martikainen JA, Soini EJO, Suominen L, Aronkylä T. Direct costs of warfarin treatment among patients with atrial fibrillation in a Finnish health care setting. *Curr Med Res Opin* 2006;22:683–92. PMID: 16684429.
  - Hart RG, Pearce LA, Aquilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67. PMID: 17577005.
  - Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (toim.). Luku 8: Assessing risk of bias in included studies. Kirjassa: Higgins JPT, Green S (toim.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (päivitetty maaliskuussa 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Saatavilla Internetissä: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
  - Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz M, Reilly P, Yusuf S, Wallentin L, ym. Efficacy and safety of dabigatran vs warfarin in patients with atrial fibrillation – sub-analysis in Japanese population in RE-LY trial. *Circ J* 2011;75:800–805. PMID: 21436594.
  - Jones M, McEwan P, Morgan C, Peters J, Goodfellow J, Currie C. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005;91:472–77. PMID 15772203.
  - Nagarakanti R, Ezekowitz M, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens T, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131–6. PMID: 21200007.
  - Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener H-C, Eikelboom J, Ezekowitz M, ym. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS2 score: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660–667. PMID: 22084332.
  - Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, ym. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106:739–49. PMID: 21789337.
  - Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer D, Hacke W, ym. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91 (myös supplementaarinen materiaali). PMID: 21830957.
  - Spackman E, Burch J, Faria R, Corbacho B, Fox D, Woolacott N. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. A Single Technology Appraisal. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics, 2011.
  - Viitaniemi M, Eskola K, Kurunmäki H, Latva-Nevala A, Wallin AM, Paloneva M, ym. Anticoagulant treatment of patients with atrial fibrillation in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 1999;17(1):59–63. PMID: 10229996.
  - Virjo I, Mäkelä K, Aho J, Kalliola P, Kurunmäki H, Uusitalo L, ym. Who receives anticoagulant treatment with warfarin and why? A population-based study in Finland. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:237–41. PMID: 20822374.
  - Wallentin L. Local INR control had some effect on the benefits of dabigatran over warfarin for major bleeding in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154:JC1–6.
  - Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, Alings M, Flather M, Franzosi MG, ym. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975–83. PMID: 20801496.
  - van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and meta-regression. *Chest* 2006;129:1155–66. PMID: 16685005.
  - Wieloch M, Själander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J* 2011;32(18):2282–9. PMID: 21616951.
  - clinical trials: NCT00262600 (RE-LY)
  - clinical trials: NCT01227629 (PETRO)
  - clinical trials: A dose response study of dabigatran etexilate (BIBR1048) in pharmacodynamics and safety in patients with non-valvular atrial fibrillation in comparison to warfarin. (I160-49) NCT01136408
  - Myyntiluvan haltijan tiedosto arvioitavaan lääkkeeseen liittyvistä kirjallisuusviitteistä (<http://trials.boehringer-ingenelheim.com/com/Home/TrialResults/TrialDetail/index.jsp>)
  - Myyntiluvan haltijan submitio NICE:lle (<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/10/Consultation/EvaluationReport/ManufacturerSubmissions/BoehringerIngelheim/pdf/English>)
  - Valmisteyhteenveto Pradaxa®
  - Valmisteyhteenveto Marevan®

## 6. Turvallisuus

- Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. Published online March 26, 2012. doi:10.1001/archinternmed.2012.121.
- Annual Queenstown Update in Anaesthesia. Guidelines for testing and perioperative management of dabigatran – for possible inclusion into local management protocols. Saatavilla internetistä: [http://www.aqua.ac.nz/past\\_meetings/AQUA%202011%20-%20Dabigatran.pdf](http://www.aqua.ac.nz/past_meetings/AQUA%202011%20-%20Dabigatran.pdf). Haettu 25.5.2012.
- Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm* 2009;15(3):244–52. PMID: 19326955.
- Centre for Reviews and Dissemination: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. 3. painos. Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2008. Saatavilla internetistä: [http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic\\_Reviews.pdf](http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf)
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (päivitetty maaliskuussa 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Saatavilla internetistä: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, ym. Dabigatran versus Warfarin in Patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51. Supplementaarinen materiaali. PMID: 19717844.
- Connolly SJ, Ezekowitz M, Yusuf S, Reilly P, Wallentin L for the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *NEJM* 2010;363:1875–6. PMID: 21047252.
- Dossett LA, Riesel JN, Griffin MR, Cotton BA. Prevalence and implications of preinjury warfarin use: an analysis of the National Trauma Databank. *Arch Surg* 2011;146:565–70. PMID 21242422.
- Eerenberg E, Kamphuisen P, Sijkens M, Meijers J, Buller H, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573–9. PMID: 21900088
- Eikelboom J, Wallentin L, Connolly S, Ezekowitz M, Healey J, Oldgren J, ym. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363–72. PMID: 21576658.
- EMA/CHMP Press release 18/11/2011. Saatavilla internetistä: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/11/news\\_detail\\_001390.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/11/news_detail_001390.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (viitattu 13.12.2011).
- EMA/CHMP Questions and answers on the review of bleeding risk with Pradaxa (dabigatran etexilate) (EMA/CHMP/333240/2012) 24.5.2012. Saatavilla internetistä: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/05/WC500127768.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/05/WC500127768.pdf) (viitattu 21.6.2012).
- Ezekowitz M, Reilly P, Nehmiz G, Simmers T, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, ym. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study). *Am J Cardiol* 2007;100:1419–26. PMID: 17950801.
- FDA Drug Safety Communication: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate). Saatavilla internetistä: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm> (viitattu 27.12.2011).
- Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, ym. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003;290:2685–92. PMID: 14645310.
- Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, GAGE BF, Scott SA, Stein CM, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(4):625–9. PMID: 21900891.
- Leissinger C, Blatt P, Hoots W, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008;83:137–43. PMID: 17729241.
- Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Büller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008;111:4471–76. PMID: 18316627.

- Levine M, Walter S, Leeh H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. User's guides to the medical literature IV. How to use an article about harm. *JAMA* 1994;271:1615–9.
- Loke YK, Price D, Herxheimer A. Chapter 14: Adverse effects. Kirjassa: Higgins JPT, Green S (toim.).
- Myyntiluvan haltijan submitio NICE:lle. Saatavilla internetissä: (<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/10/Consultation/Evaluation-Report/ManufacturerSubmissions/BoehringerIngelheim/pdf/English>).
- Nutescu E, Chuatrisom I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:326–43. PMID: 21359645.
- Pharmaceutical and Food Safety Bureau (FMDA) Warnings and Alerting: Severe haemorrhages in patients treated with an anticoagulant "Prazaxa (dabigatran etexilate) capsules". Saatavilla internetissä: [http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/mhlw/Prazaxa\\_capsules.pdf](http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/mhlw/Prazaxa_capsules.pdf) (viitattu 27.12.2011).
- Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004804. PMID: 15106262.
- Spackman E, Burch J, Faria R, Corbacho B, Fox D, Woolacott N. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: Evidence Review Group Report. Centre for Reviews and Dissemination and Centre for Health Economics; 2011. Saatavilla internetistä: <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2359.pdf>.
- Stangier J ja Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15 Suppl 1:9S–16S. PMID: 19696042.
- Suomen Hematologiyhdistys ry. Hyytymishäiriöt – hoito-ohjeita – dabigatranin. Diasarja: Dabi algoritmi-031011.ppt. <http://www.hematology.fi/node/777>.
- Uchino K ja Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. Published online January 9, 2012. doi:10.1001/archinternmed.2011.1666.
- Valmisteyhteenveto Marevan®
- Valmisteyhteenveto Pradaxa®
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, Alings M, Flather M, Franzosi MG, ym. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975–83. PMID: 20801496.
- van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006;129:1155–66. PMID: 16685005.
- clinical trials: NCT00262600 (RE-LY)
- clinical trials: NCT01227629 (PETRO)
- clinical trials: A dose response study of dabigatran etexilate (BIBR1048) in pharmacodynamics and safety in patients with non-valvular atrial fibrillation in comparison to warfarin. (I160-49) NCT01136408
- clinical trials: RELY-ABLE Long Term Multi-center Extension of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation Who Completed RE-LY Trial. NCT00808067

## 7. Taloudellinen arviointi

- Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* (published online 26 March 2012). DOI: 10.1001/archinternmed.2012.121.
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Centre for Health Economics (CHE), University of York. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: Evidence Review Group Report, 2011.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, ym. Dabigatran versus Warfarin in Patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51. Supplementaarinen materiaali. PMID: 19717844.
- Connolly SJ, Ezekowitz M, Yusuf S, Reilly P, Wallentin L for the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *NEJM* 2010;363:1875–6. PMID: 21047252.

- Freeman J, Zhu R; Owens D, Garber A, Hutton D, Go A, ym. Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, (2011) *Annals of Internal Medicine*, 154, pp. 1–4.
- Hallinen T, Soini E, Tuovinen M. Dabigatranin kustannusvaikutavuus eteiväriinapotilaiden aivohalvausten ehkäisyssä. *Dosis* 2012;28(2).
- Hart R, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly P, ym. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran. The RE-LY trial. *Stroke* (published online 5th April 2012). doi: 10.1161/STROKEAHA.112.650614.
- Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM, Cowie MR. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart* 2012; 98: 573–8.
- Meretoja A, Kaste M, Roine RO, Juntunen M, Linna M, Hillbom M, ym. Direct costs of stroke patients can be continuously monitored on a national level. PERFECT Stroke Database in Finland. *Stroke* 2011;42(7): Published on-line ahead of print 28th Apr 2011.
- Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes D. Dabigatran Etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* (2011) doi: 10.1136/bmj.d6333.
- Saarni S, Härkänen T, Sintonen H ym. The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: a general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. *Qual Life Res* 2006;15:1403–14.
- Shah S ja Gage B. Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2011;123: 2562–70.
- Sorensen S, Kansal A, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, ym. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective, *Thrombosis and Haemostasis* 2011;105:908–19.

## 8. Eettiset tekijät

- Arnsten J, Gelfand J, Singer D. Determinants of compliance with anticoagulation: a case-control study. *Am J Med* 1997;103:11–17. PMID: 9236480.
- Kim JH, Kim GS, Kim EJ, Park S, Chung N, Chu SH. Factors affecting medication adherence and anticoagulation control in Korean patients taking warfarin. *J Cardiovasc Nurs*. 2011;26(6):466–74. PMID: 21912274.
- MacLean S, Mulla S, Akl E, Jankowski M, Vandvik P, Ebrahim S, ym. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e1S–23S. PMID: 22315262.
- Prins MH, Marrel A, Carita P, Anderson D, Bousser MG, Crijns H, ym. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Feb 6;7:9. PMID 19196486.
- Puhakka J (toim.) Antikoagulaatiohoidon käsikirja. Ohjeistus varfariinihoidon toteutuksesta. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Juvenes print – Tampereen Yliopistopaino Oy, Tampere 2011. www.thl.fi/antikoagulaatiohoito.
- Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, ym. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:22. PMID: 15132746.

## 9. Organisaationiset tekijät

- Hallinen T, Martikainen JA, Soini EJO, Suominen L, Aronkylä T.

Direct costs of warfarin treatment among patients with atrial fibrillation in a Finnish health care setting. *Curr Med Res Opin* 2006;22:683–92. PMID: 16684429.

- Joutsu-Korhonen L, Lassila R, Savolainen ER. Varfariinihoidon INR-seuranta vieritestauksena – uusi kansallinen suositus. *Suom. Lääkäril.* 2010;65:3434–7.
- Lääkkeiden hintalautakunnan tiedote 3/2012 (Dnro 75/6/2012), 9.2.2012.

## 10. Sosiaaliset tekijät

- Almeida Gde Q, Noblat Lde A, Passos LC, do Nascimento HF. Quality of life analysis of patients in chronic use of oral anticoagulant: an observational study *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:91. PMID: 22027368.
- Barcellona D, Contu P, Sorano GG, Pengo V, Marongiu F. The management of oral anticoagulant therapy: the patient's point of view. *Thromb Haemost.* 2000;83:49–53. PMID: 1066915.
- Gadisseur A, Kaptein A, Breukink-Engbers W, van der Meer F, Rosendaal F. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J Thromb Haemost* 2004;4:584–91. PMID: 15102012.

## EXECUTIVE SUMMARY

A summary of the assessment in English (The therapeutic and economic value of dabigatran compared with warfarin as anticoagulation in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation) can be found on Fimea's website: [http://www.fimea.fi/laaketieto/laakehoitojen\\_arviointi/hta/arviointiraportit](http://www.fimea.fi/laaketieto/laakehoitojen_arviointi/hta/arviointiraportit).

# LIITTEET

**Liitetaulukko 1.** Luettelo mahdollisista dabigatranin hoitovaihtoehdoista ja perustelut vertailuhoidon valinnalle. Vertailuhoidon valinnan tulee ensisijaisesti perustua suomalaisiin hoitosuosituksiin, suomalaisten asiantuntijoiden konsensusseen tai erikoislääkäriyhdistyksen kannanottoon sekä suomalaisiin kulutustietoihin (rekisterit ja tilastot).

Hoitovaihtoehdot	Valinta, perustelut ja lähdeviitteet
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>varfariini</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Marevan®, 3 tai 5 mg</li> <li>◦ tabletti suun kautta</li> <li>◦ annostelu on yksilöllistä ja riippuu laboratorioarvoista</li> <li>◦ INR-seuranta* 2–4 viikon välein, tavoitetaso 2–3</li> <li>◦ yleensä toistaiseksi</li> </ul> </li> <li>• <b>asetyylisalisyylihappo (ASA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Primaspan®, Disperin®, Asperin®, 50, 100 tai 250 mg</li> <li>◦ tabletti suun kautta</li> <li>◦ yksilöllinen, 50–250 mg/vrk</li> <li>◦ yleensä toistaiseksi</li> <li>◦ eteisvärinä ei ole virallinen hoitoaihe</li> </ul> </li> <li>• <b>seuranta ilman antikoagulaatiohoitoa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ kun potilaalla ei ole tekijöitä, jotka nostavat veritulpariskiä (ns. lone fibrillation)</li> </ul> </li> <li>• <b>vasemman eteiskorvakkeen sulkuperkutaanisella sydämen sisältä katetriteitse asennettavalla sulkulaitteella</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ ei ole ensisijainen hoitovaihtoehto</li> <li>◦ komplikaatiovaarasta huolimatta voidaan harkita suuren veritulpariskin potilaille, joilla oraalinen antikoagulaatiohoito on vasta-aiheinen</li> <li>◦ hoidon tehosta ja turvallisuudesta ei ole pitkäaikaisia kokemuksia</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• valitaan vertailuhoidoksi</li> <li>• tällä hetkellä tavanomaisin eteisvärinän antikoagulaatiohoito</li> <li>• Eteisvärinä: Käypä hoito -suosituksen (2012) mukainen hoitovaihtoehto</li> <li>• ei valita vertailuhoidoksi</li> <li>• aivohalvauksia estävä teho on merkittävästi heikompi kuin varfariinin (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012, Singer ym. 2008)</li> <li>• ei valita vertailuhoidoksi</li> <li>• näiden potilaiden riski saada aivohalvaus tai systeeminen tukos on matala (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012)</li> <li>• ei valita vertailuhoidoksi</li> <li>• ei ole ensisijainen eikä tavanomainen hoitovaihtoehto (Eteisvärinä: Käypä hoito -suositus 2012)</li> </ul>

\* INR: International Normalized Ratio

**Liitetaulukko 2.** Arviointielementit, joiden avulla osa-alueen ”Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne” tulokset raportoidaan.

ID	Aihe	Kysymys	Relevantti Kyllä/Ei	Tutkimuskysymyksen selvennys/perustelu epä-relevanssille
A0001	Käyttöaihe	Mikä on arvioitavan lääkkeen/lääkeryhmän käyttöaihe?	Kyllä	Mikä on dabigatraanin ja varfariinin käyttöaihe?
A0003	Käyttöaihe	Mitkä ovat hoidon kohteena olevan sairauden/terveyteen liittyvän tilan tai tapahtuman tunnetut riskitekijät?	Kyllä	Mitkä ovat aivohalvauksen riskitekijöitä eteisvärinäpotilaalla?
A0004	Käyttöaihe	Millainen on sairauden/terveyteen liittyvän tilan tai tapahtuman luonnollinen kulku?	Kyllä	Miten aivohalvaus tai systeeminen veritulppa kehittyy eteisvärinäpotilaalle?
A0022 (sis. A0008)	Käyttöaihe	Mitkä ovat sairauden/terveyteen liittyvän tilan tai tapahtuman oireet ja seuraukset potilaalle? Millainen on terveysongelman sairaustaakka?	Kyllä	Mitkä ovat eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen tai muun systeemisen veritulpan oireita ja seurauksia potilaalle ja yhteiskunnalle?
A0007	Käyttöaihe	Kuinka moni kuuluu hoidon kohderyhmään?	Kyllä	Kuinka moni Suomessa kuuluu hoidon kohderyhmään?
A0009	Käyttöaihe	Mihin sairaustaakan osa-alueisiin arvioitava lääke ja sen hoitovaihtoehdot vaikuttavat toivotusti?	Kyllä	Miten dabigatraani ja vertailuhoito vaikuttavat eteisvärinään liittyvään aivohalvaus- tai systeemisen veritulpan riskiin?
A0011	Käyttö	Kuinka paljon arvioitavaa lääkettä ja sen hoitovaihtoehtoja käytetään?	Kyllä	Kuinka yleistä on dabigatraanin tai varfariinin käyttö eteisvärinäpotilailla?
A0012	Käyttö	Onko arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen käytössä alueellisia eroja?	Ei	Ei kuulu lääkekohtaiseen arviointiin.
A0023	Nykyiset hoitokäytännöt	Mitkä ovat sairauden/terveydentilan tämänhetkiset määrittämissä hoitosuosittelun mukaan ja käytännössä?	Ei	Ei kuulu lääkekohtaiseen arviointiin.
A0024	Nykyiset hoitokäytännöt	Miten sairauden/terveyteen liittyvän tilan tai tapahtuman hoito tällä hetkellä toteutetaan hoitosuosittelun mukaan ja käytännössä?	Kyllä	Kuinka eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen tai muun systeemisen veritulpan ehkäisemiseen tähtäävä antikoagulaatiohoito toteutetaan tällä hetkellä sairauden eri vaiheissa?
A0017	Nykyiset hoitokäytännöt	Eroaako hoidon toteutus sairauden eri vaiheissa?	Kyllä	Kuinka eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen tai muun systeemisen veritulpan ehkäisemiseen tähtäävä antikoagulaatiohoito toteutetaan tällä hetkellä sairauden eri vaiheissa?

**Liitetaulukko 3.** Eri eteisvärinätyyppien esiintyminen kansainvälisten tutkimusten perusteella (% potilaista).

Lähde	Kohtausittainen	Jatkuva	Krooninen (pysyvä)	Parannettu	Kommentti
Fitzmaurice ym 2007	34				Englanti, 2000-luku
Wändell 1999	10	17	74		eteisvärinäpotilaiden lääkkeiden käyttöä selvittävä tutkimus, Ruotsi, 1992–1993
Wändell 2001			65		eteisvärinäpotilaiden lääkkeiden käyttöä selvittävä tutkimus, Ruotsi 1997–1998, ei-krooninen 35 %
de Vos ym. 2010	71	7	8	5	Euro Heart Survey, 2003–2004, 1 vuoden seuranta
Nieuwlaat ym. 2005	28	22	29		ensimmäinen episodi 18 %, Euro Heart Survey 2003–2004
Miyasaka ym. 2006	74				USA, eteisvärinän ilmaantumisen muutoksia selvittävä tutkimus, 1980–2000, oireeton 25 %

**Liitetaulukko 4. Eteisvärinän vallitsevuus eri lähteiden mukaan.**

Lähde	Vallitsevuus (%)	Miehet	Naiset	Kommentit	
<b>Suomalaiset lähteet</b>					
<b>Kela</b>	koko väestö	0,5			eteisvärinän takia myönnetty erityiskorvaus-oikeus 207
<b>THL 2011</b>	kaikki 30–44-v. 45–54-v. 55–64-v. 65–74-v. 75-v. tai yli 75–84-v. 85-v. tai yli	1,47 0 0,3 1,4 3,1 7,3	0 0,5 2,6 5,3 5,3	0 0 0,3 1,4 8,4 8,7 7,1	Terveys 2000 -aineisto, EKG-diagnoosi, otanta-asetelma ja painokertoimet huomioitu, vallitsevuus tutkimushetkellä
<b>Rastas ym. 2007</b>	vain yli 85-vuotiaat	22,1			vain yli 85-vuotiaiden prospektiivinen väestötutkimus, Suomi, vallitsevuus 9 vuoden seurannassa
<b>Kansainväliset lähteet</b>					
<b>Fitzmaurice ym. 2007</b>	65–74-v. 75–84-v. 85-v. tai yli kaikki (yli 65-vuotiaat)		6,1 11,9 16,0	3,2 10,1 13,3	SAFE-tutkimus, seulonnan merkitystä selvittävä tutkimus, Englanti, 2000-luvun alku, kontrolliryhmän esiintyvyyksiluvut, tutkimushetken vallitsevuus lähtötilanteessa
<b>Friberg ym. 2003</b>	vain 50–89-vuotiaat		3,3	1,1	Copenhagen City Heart Study, Tanska, pitkäikäinen väestökohorttitutkimus, aloitettu 1976, tulokset vuodelta 1994, periodivallitsevuus (18 v)
<b>Go ym. 2001</b>	kaikki yli 20-vuotiaat alle 55-v. 55–59-v. 60–64-v. 65–69-v. 70–74-v. 75–79-v. 80–84-v. 85-v. tai yli	0,1	1,1 0,2 0,9 1,7 3,0 5,0 7,3 10,3 11,1	0,8 0,1 0,4 1,0 1,7 3,4 5,0 7,2 9,1	ATRIA-tutkimus, USA, poikkileikkaustutkimus 1990-luvulla, periodivallitsevuus (1 v)
<b>Heeringa ym. 2006</b>	kaikki (yli 55-vuotiaat) 55–59-v. 60–64-v. 65–69-v. 70–74-v. 75–79-v. 80–84-v. 85-v. tai yli	5,5 0,7 1,7 4,0 6,0 9,0 13,5 17,8	6,0 0,8 2,6 5,2 6,9 13,0 15,2 17,9	5,1 0,6 1,0 2,9 5,4 6,5 9,7 17,5	The Rotterdam Study, Hollanti, prospektiivinen väestötutkimus, 1990–1999, vallitsevuus tutkimushetkellä
<b>Majeed ym. 2001</b>	kaikki 34-v. tai alle 35–44-v. 45–54-v. 55–64-v. 65–74-v. 75–84-v. 85-v. tai yli		1,2 0,05 0,3 0,7 1,8 4,6 9,1 10,6	1,3 0,07 0,2 0,4 1,1 3,3 7,2 10,9	yleislääkärivastaanottojen potilasaineisto, Englanti, väestöpohja 1,4 miljoonaa, 1998, periodivallitsevuus (4 v)
<b>Murphy ym. 2007</b>	kaikki alle 45-v. 45–54-v. 55–64-v. 65–74-v. 75–84-v. 85-v. tai yli	0,9 0,03 0,3 1,1 3,1 6,2 7,1	0,9 0,04 0,5 1,5 3,9 7,3 8,4	0,8 0,03 0,1 0,6 2,3 5,4 6,6	perusterveydenhuollon tason poikkileikkaustutkimus 2001–2002, Skotlanti, vallitsevuus tutkimushetkellä
<b>Naccarelli ym. 2009</b>	kaikki	1,02			sairausvakuutuslaitosten tilastojen pohjalta, USA, 2004–2005, populaatiopohja 21,6 miljoonaa, vallitsevuus 1,5 v aikana
<b>Stewart ym. 2001</b>	kaikki (45–64-vuotiaita)	0,65	0,75	0,56	Renfrew/Paisley study, Skotlanti, 1970-luvulla, väestökohortti, periodivallitsevuus (4 v)
<b>Wolf ym. 1991</b>	50–59-v. 60–69-v. 70–79-v. 80–89-v.	0,5 1,8 4,8 8,8			Framingham Study, USA, periodivallitsevuus (34 v) 1948–1982

Lähde	Vallitsevuus (%)		Miehet	Naiset	Kommentit
Wändell 2001	kaikki	0,71	0,86	0,57	Ruotsi, vallitsevuus tutkimushetkellä 1997–1998
	50-v. tai yli	2,61			
	krooninen AF*	0,46	0,55	0,38	
	ikä- ja sukupuolivakioitu				
	0–44-v.	1,4	0,02	0,00	
	45–64-v.		0,76	0,30	
	65–74-v.		5,51	2,35	
	75–79-v.		9,36	6,74	
80–85-v.		16,5	10,77		
85-v. tai yli		21,13	11,26		

\* AF: eteisvärinä



**Liitetaulukko 5. Eteisvärinän ilmaantuvuus eri lähteiden mukaan.**

Lähde	Ilmaantuvuus/1 000 potilasvuotta	Kaikki	Miehet	Naiset	Kommentti
<b>Fitzmaurice ym. 2007</b>	kaikki (yli 65-vuotiaita) 65–74-v. 75–84-v. 85-v. tai yli	10	6 11 16	8 17 11	SAFE-tutkimus, seulonnan merkitystä selvittävä tutkimus, Englanti, kontrolliryhmän ilmaantuvuusluvut, seuranta-aika 1 v
<b>Heeringa ym. 2006</b>	kaikki (yli 55-vuotiaita) 55–59-v. 60–64-v. 65–69-v. 70–74-v. 75–79-v. 80–84-v. 85-v. tai yli	10 1 3 6 12 15 21 18	12 3 5 7 12 20 26 25	9 0 2 5 10 12 18 16	Rotterdam Study, Hollanti, taustaväestö 6 808 henkilöä, tutkimus 1990–1999, seuranta-aika 6,9 v
<b>Miyasaka ym. 2006</b>	kaikki (yli 18-vuotiaita) alle 55-v. 55–64-v. 65–74-v. 75–84-v. 85-v. tai yli	4	5 1 5 13 26 40	3 0 2 7 18 29	yleisväestön kohorttitutkimus, USA, 21 vuoden seuranta-aika 1980–2000, vuosien 1995–2000 luvut
<b>Murphy ym. 2007</b>	kaikki alle 45-v. 45–54-v. 55–64-v. 65–74-v. 75–84-v. 85-v. tai yli	0 0 1 1 3 6 8	1 1 2 4 7 9	1 0 1 3 5 9	perusterveydenhuollon tason tutkimus 2001–2002, Skotlanti, yhden vuoden seuranta
<b>Psaty ym. 1997</b>	kaikki (yli 65-vuotiaita) 65–74-v. 75–84-v.	19	18 43	10 23	Cardiovascular Health Study, prospektiivinen kohorttitutkimus, USA, 4 844 henkilöä, 3 vuoden seurannan insidenssi
<b>Ruigómez ym. 2002</b>	kaikki (40–89-vuotiaita) 40–49-v. 80–89-v.	2 0 9	1	ei ilmoitettu	General Practice Research Database, väestöpohjainen kohorttitutkimus, Englanti, vuosi 1996
<b>Stewart ym. 2001</b>	kaikki (45–64-vuotiaita)	1			Renfrew/Paisley study, Skotlanti, 1970-luvulla, väestökohortti, kahdesti tutkittujen 4 vuoden insidenssi

Liitetaulukko 6. Eteisvärinäpotilaiden ominaisuuksia tutkimusten mukaan.

Lähde	Fimean rekisteritutkimus	Hallinen ym. 2006	Go ym 2001	Miyasaka ym. 2006	Naccarelli ym. 2009	Nieuwlaet ym. 2005	Ruigomez ym. 2002	Wändell 2001
	eteisvärinä* ja varfariiniosioja n=20 109	eteisvärinä** n=29 060	n=17 974	n=4 618	n=222 605	n=5 203	n=1 035	n=230
<b>Maa, tutkimusvuodet</b>	Suomi, 2009	Suomi, 2009	USA, 1996–1997	USA, 1980–2000	USA, 2004–2005	Euro Heart Survey, 2003–2004	Englanti, 1996	Ruotsi, 1997–1998
<b>Ikä, keskiarvo (keskihajonta), vuosia ikäryhmittä, %-osuus</b>	74 (11)	72 (12)	71 (12)	73 (14)	73 (13)	64–71		73 (11)
alle 55-v.	4	7		10	9			
55–64-v.	17	19		12	18			
65–74-v.	30	29		24	21			
yli 75-v.	49	45	≥ 80-v 25 %	54	52			
<b>Miesten %-osuus</b>	55	56	67	51	54	58	47	61
<b>Muut sairaudet, % potilaista</b>								
• diabetes <sup>1</sup>	23	21	17	18	24	18	7	15
• sydämen vajaatoiminta <sup>2</sup>	29	25	29	10–19	30	34	22	43
• verenvainetauti <sup>3</sup>	38	35	49	80	62	64	41	29
• sepelvaltimotauti <sup>4</sup>	26	24	35	38	43	33	24	34
• munuaisten vajaatoiminta <sup>5</sup>	0,8	0,8				6		
• vaikea munuaisten vajaatoiminta <sup>6</sup>	0,5	0,4	9	10	7	6		24–27
• sairastettu aivohalvauks			5	24	30	26		7
• sairastettu TIA								
• läppävika								
<b>Antitromboottiset lääkkeet, % potilaista</b>								
• varfariini	100	69				64		28
• hepariini	4	3						
• klopidogreeli	1	1,6						
• dipyridamoli tai dipyridamoli+ASA	1	1,4				29		
• ASA								
<b>Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet, % potilaista</b>								
• beetasalpaajat ja yhdistelmät	89	84		15		44		
• ACE:n estäjä tai agt-salpaaja tai näiden yhdistelmä	64	56		12		61		
• amiodaroni	4	4						
• flekainidi	11	16						
• statiini	49	44		5 <sup>a</sup>		25		
• diureetti	49	41		37		51		
<b>Protonipumpppuunihittorit ja H2-salpaajat, % potilaista</b>	23	23						

Lähde	Fimean rekisteritutkimus			Hallinen ym. 2006	Go ym 2001	Miyasaka ym. 2006	Naccarelli ym. 2009	Nieuwlaet ym. 2005	Ruigomez ym. 2002	Wändell 2001
Sydän- ja verisuonitautiliäkkeiden määrä, % potilaista	0,8	12	4							
0	6	16	9							
1	17	25	20							
2	26	22	25							
3	50	25	43							
4 tai enemmän	(max 4) <sup>8</sup>									
CHADS2-pistemäärä	1,4			(max 4)				(max 6)		
keskiarvo	20			1,3				1,3 <sup>b</sup>		
% potilaista	36			26						
0	31			35						
1	12			28						
2	2			10						
3				2						
4										
CHADS2-VASc-pistemäärä <sup>9</sup>	(max 6)			(max 6)						
keskiarvo	2,6	2,0		2,4						
% potilaista	7	18		10						
0	15	23		18						
1	24	22		23						
2	27	21		25						
3	20	12		17						
4	7	4		6						
5	1	1		1						
6										

Jos tietoja ei ole ollut käytettävissä, sarake on jätetty tyhjäksi.

<sup>a</sup>; lipidejä alentava lääkitys

<sup>b</sup>; viite de Vos ym. 2010

**Fimean rekisteritutkimus:**

\* Henkilöt (elossa 1.1.2010), joilla on voimassa oleva erityiskorvauskoitus 207 (krooniset sydämen rytmihäiriöt), jonka perusteena on eteisvärinä/-lepatuksen diagnoosikoodi I48 (ICD-10) tai 427.3 (ICD-9) ja jotka ovat

ostaneet varfariinia vuoden 2009 aikana

\*\* Henkilöt (elossa 1.1.2010), joilla on voimassa oleva erityiskorvauskoitus 207 (krooniset sydämen rytmihäiriöt), jonka perusteena on eteisvärinä/-lepatuksen diagnoosikoodi I48 (ICD-10) tai 427.3 (ICD-9)

<sup>1</sup> voimassa erityiskorvauskoitus 103 (diabetes) tai diabetelääkeostoja (A10)

<sup>2</sup> voimassa erityiskorvauskoitus 201 (krooninen sydämen vajaatoiminta)

<sup>3</sup> voimassa erityiskorvauskoitus 205 (krooninen verenpainetauti)

<sup>4</sup> voimassa erityiskorvauskoitus 206 (krooninen sepelvaltimotauti)

<sup>5</sup> voimassa erityiskorvauskoitus 123 (D-vitamiinin krooniset aineenvaihdintahäiriöt), 137 (dialyysihoitoa edellyttävä uremia), 138 (munuaisten vajaatoimintaan liittyvä vaikea anemia), 190 (lantaanikarbonaatti ja sevel-

meeri) tai 196 (sinakalseetti)

<sup>6</sup> voimassa oleva erityiskorvauskoitus: 137 tai 138, 196

<sup>7</sup> ATC-luokat B01.C01, C02, C03, C07, C08, C09, C10

<sup>8</sup> CHADS2-pistemäärän maksimi on 4, koska tietoa sairastetusta aivoinfarktista tai TIA-kohtauksesta ei ole käytettävissä (taulukko 2).

<sup>9</sup> CHA2DS2-VASc-pistemäärän maksimi on 6, koska tietoa sairastetusta aivoinfarktista, TIA-kohtauksesta tai perifeerisestä valtimotaudista ei ole käytettävissä (taulukko 2).

**Liitetaulukko 7.** Arviointielementit, joiden avulla osa-alueen "Arvioitavan menetelmän ja hoitovaihtoehdon kuvaus" tulokset raportoidaan.

ID	Aihe	Kysymys	Oleellinen Kyllä/Ei	Tutkimuskysymyksen selvennys/perustelu epärelevanssitudelle
B0001	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Mitä ovat arvioitava lääke ja vertailuhoidot?	Kyllä	Mitä ovat dabigatraani ja varfariini?
B0002	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Miksi arvioitavaa lääkettä käytetään?	Kyllä	Miksi dabigatraania käytetään? Kuinka dabigatraanihoito eroaa varfariinihoidosta?
B0003 (sis. F0001)	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Milloin arvioitava lääke ja vertailuhoidot on kehitetty tai otettu käyttöön terveydenhuollossa? Onko kyseessä uusi lääkeinnovaatio?	Ei	Ei kuulu lääkekohtaiseen arviointiin.
B0005	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Missä arvioitavaa lääkettä ja vertailuhoitoja käytetään?	Kyllä	Millä terveydenhuollon tasolla dabigatraania ja varfariinia käytetään?
B0012 (sis. G0003)	Koulutus ja informaatio	Millainen pätevyys, koulutus ja laadunvarmistus arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoidojen käytössä tarvitaan?	Kyllä	Millainen pätevyys, koulutus ja laadunvarmistus dabigatraanin ja varfariinin käytössä tarvitaan?
B0014 (sis. F0006, H0008)	Koulutus ja informaatio	Millaista koulutusta ja informaatiota arvioitavaa lääkettä tai vertailuhoitoja käyttävä potilas tai potilaan omaiset tarvitsevat?	Kyllä	Millainen pätevyys, koulutus ja laadunvarmistus dabigatraanin ja varfariinin käytössä tarvitaan?
B0015	Koulutus ja informaatio	Minkälaista informaatiota hoidon kohderyhmän ulkopuoliset potilaat tai väestö tarvitsevat arvioitavasta lääkkeestä ja vertailuhoidosta?	Ei	Ei kuulu lääkekohtaiseen arviointiin.

**Liitetaulukko 8. Arviointielementit, joiden avulla osa-alueen ”Kliininen vaikuttavuus” tulokset raportoidaan.**

ID	Aihe	Kysymys	Oleellinen Kyllä/Ei	Tutkimuskysymyksen selvitys/perustelu epäoleellisuudelle
FIN0001	Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset	Mitä tutkimuksia otettiin mukaan kliinisen vaikuttavuuden arviointiin?	Kyllä	Mitä tutkimuksia otettiin mukaan kliinisen vaikuttavuuden arviointiin?
FIN0002	Menelläään olevat tutkimukset	Onko menelläään arvioinnin kannalta merkityksellisiä tutkimuksia, joiden tuloksia on vielä julkaisematta?	Kyllä	Onko menelläään arvioinnin kannalta merkityksellisiä tutkimuksia, joiden tuloksia on vielä julkaisematta?
FIN0003	Validiteetti	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten validiteetti?	Kyllä	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten validiteetti?
FIN0004	Sovellettavuus	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten sovellettavuus?	Kyllä	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten sovellettavuus?
D0001	Kuolleisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa kokonaiskuolleisuuteen?	Kyllä	Miten dabigatraani vaikuttaa kokonaiskuolleisuuteen varfariiniin verrattuna?
D0002	Kuolleisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa kuolleisuuteen, joka liittyy arvioinnin kohteena olevaan sairauteen tai terveydentilaan?	Kyllä	Vähentääkö dabigatraani eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen aiheuttamaa kuolleisuutta? Miten dabigatraani vaikuttaa vaskulaarikuolleisuuteen varfariiniin verrattuna?
D0003	Kuolleisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa kuolleisuuteen, joka ei liity arvioinnin kohteena olevaan sairauteen tai terveydentilaan?	Ei	Dabigatraanin ei oleteta vaikuttavan muuhun kuin verisuonitautikuolleisuuteen. Turvallisuutta käsittelevässä osa-alueessa huomioidaan lääkkeen haittoihin mahdollisesti liittyvä kuolleisuus.
D0005	Sairaalloisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa hoitettavan sairauden tai terveydentilan oireiden ja löydösten voimakkuuteen ja esiintyvyyteen?	Ei	Dabigatraanin ei oleteta vaikuttavan eteisvärinän tai siihen liittyvän aivohalvauksen oireisiin.
D0006	Sairaalloisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa hoitettavan sairauden tai terveydentilan etenemiseen ja kliinisesti merkittävien seurannais tapahtumien ilmaantumiseen?	Kyllä	Miten dabigatraani vaikuttaa aivohalvauksen ja systeemisten veritulppien ilmaantumiseen varfariiniin verrattuna?
D0010	Vaikutus hoidon toteutukseen	Miten arvioitava lääke vaikuttaa sairaalahoidon tarpeeseen?	Kyllä	Kuinka dabigatraani vaikuttaa sairaalahoidon tarpeeseen varfariiniin verrattuna?
D0011	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus yleiseen toimintakykyyn?	Ei	Verrattaessa antikoagulanttien hoidollista ja taloudellista arvoa aivohalvauksen ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä tämä ei ole tarkoituksenmukainen tulosmuuttaja.
D0034	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus fyysiseen toimintakykyyn?	Ei	Verrattaessa antikoagulanttien hoidollista ja taloudellista arvoa aivohalvauksen ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä tämä ei ole tarkoituksenmukainen tulosmuuttaja.
D0033	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus sosiaaliseen toimintakykyyn?	Ei	Verrattaessa antikoagulanttien hoidollista ja taloudellista arvoa aivohalvauksen ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä tämä ei ole tarkoituksenmukainen tulosmuuttaja.
FIN0005	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus psyykkiseen toimintakykyyn?	Ei	Verrattaessa antikoagulanttien hoidollista ja taloudellista arvoa aivohalvauksen ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä tämä ei ole tarkoituksenmukainen tulosmuuttaja.
FIN0006	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kognitiiviseen toimintakykyyn?	Ei	Verrattaessa antikoagulanttien hoidollista ja taloudellista arvoa aivohalvauksen ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä tämä ei ole tarkoituksenmukainen tulosmuuttaja.
D0016	Toimintakyky	Mikä on lääkkeen vaikutus päivittäisiin toimintoihin?	Ei	Verrattaessa antikoagulanttien hoidollista ja taloudellista arvoa aivohalvauksen ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä tämä ei ole tarkoituksenmukainen tulosmuuttaja.

D0012	Terveeseen liittyvä elämälaatu	Mikä on lääkkeen vaikutus yleiseen terveyteen liittyvään elämälaatuun?	Kyllä	Mikä on dabigatraanin vaikutus varfariiniin verrattuna yleiseen terveyteen liittyvään elämälaatuun, kun elämälaatua mitataan validoiduilla mittareilla?
D0013	Terveeseen liittyvä elämälaatu	Mikä on lääkkeen vaikutus sairauskohtaiseen elämälaatuun?	Kyllä	Miten dabigatraani vaikuttaa eteisvärinään liittyvään elämälaatuun varfariiniin verrattuna?
D0014	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus työkykyyn jalkat työohjelmukseen?	Ei	Ei sisälly lääkekohtaiseen arviointiin.
D0015	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus aiempiin elinoloihin paluuseen?	Ei	Ei sisälly lääkekohtaiseen arviointiin.
D0017	Potilastyytyväisyys	Kokevatko potilaat hyötynsä arvioitavan lääkkeen käytöstä?	Kyllä	Kokevatko potilaat hyötynsä ja ovatko he tyytyväisiä dabigatraanin käyttöön varfariiniin verrattuna?
FIN0007	Näytön aste	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten perusteella saadun näytön aste?	Kyllä	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten näytön aste? (Arvioidaan erikseen jokaiselle arviointielementille.)

**Liite 9.** Eri tietokannoissa käytetyt hakustrategiat.

**1. Scopus-hakuprofiili**

TITLE-ABS-KEY(pradax\* OR dabigatran OR "dabigatran etexilate" OR "dabigatran etexilate mesylate" OR 211915-06-9 OR "BIBR 1048" OR bibr-1048)

AND

TITLE-ABS-KEY("heart atrium fibrillation" OR "atri\* fibrillation" OR "heart atrium flutter" OR "atri\* flutter" OR "auricular fibrillation" OR "auricular flutter") 534

**2. PubMed-hakuprofiili**

Search	Most Recent Queries	Time	Result
#11	Search #7 OR #8 OR #9 OR #10	02:19:59	186
#10	Search #6 AND "auricular flutter"	02:18:28	0
#9	Search #6 AND atrial flutter	02:17:53	1
#8	Search #6 AND "auricular fibrillation"	02:16:33	1
#7	Search #6 AND atrial fibrillation	02:15:58	185
#6	Search #5 OR "BIBR 1048"	02:15:14	419
#5	Search #4 OR 211915-06-9	02:14:27	418
#4	Search #3 OR "dabigatran etexilate mesylate"	02:13:24	418
#3	Search #2 OR "dabigatran etexilate"	02:12:51	418
#2	Search #1 OR dabigatran	02:12:06	418
#1	Search pradax*	02:11:38	19

**3. Cochrane-hakuprofiili**

(pradax\* OR dabigatran OR "dabigatran etexilate" OR "dabigatran etexilate mesylate" OR "BIBR 1048" OR BIBR-1048):ti,ab,kw and (atri\* OR auricul\*) AND (fibrillat\* OR flutter\*):ti,ab,kw 19

**4. Tutkimustietokannat**

Haku suoritettiin seuraaviin tietokantoihin: Clinical Trials, Current Controlled Trials (metaRegister) ja EU Clinical Trials Register. Hauissa käytettiin hakustrategiaa: dabigatran AND atrial fibrillation.

**Liite 10.** Luettelo kirjallisuudessa tunnistetuista, katsauksen kelpoisuus kriteerit (**taulukko 7**) täyttävistä abstrakteista ja esityksistä.

Lopulliseen katsaukseen otettiin mukaan ainoastaan alkuperäisartikkelit eikä abstraktien ja esitysten tietoja hyödynnetty arvioinnissa.

## RE-LY

Connolly SJ, Camm J. RE-LY study of stroke prevention in atrial fibrillation (Randomized Evaluation of Longterm anticoagulant therapy): dabigatran compared to warfarin in 18,113 patients with atrial fibrillation at risk of stroke (slide 181). European Society of Cardiology (ESC) Cong 2009, Barcelona, 29 Aug–2 Sep 2009 (Oral Presentation) (2009).

Connolly SJ. RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy. *Eur J Heart Fail* 2009;11(12):1215.

Diener HC, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and prior TIA or stroke: results of re-ly. 7th World Stroke Cong, Seoul, 13–16 Oct 2010 *Int J Stroke* 5 (Suppl 2), 40 (2010).

Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Pogue J, Wallentin L, Reilly PA, ym., RE-LY Steering Committee and Investigators. Reduced cerebral bleeding rates with dabigatran compared to warfarin in patients with atrial fibrillation: results of RE-LY. 62nd Ann Mtg of the American Academy of Neurology (AAN), Toronto, 10–17 Apr 2010. *Neurology* 74 (9) (Suppl 2), A281 (2010).

Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz M, Yusuf S, Wallentin L, Reilly P, ym., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and prior TIA or stroke: the RE-LY study. 20th Mtg of the European Neurological Society (ENS), Berlin, 19–23 Jun 2010. *J Neurol* 257 (Suppl 1), S31 (2010).

Diener HC, Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S, Wallentin L, Varrone J, ym., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and prior TIA or stroke: results of RE-LY. 35th Int Stroke Conf 2010, San Antonio, 23–26 Feb 2010 (2010).

Ezekowitz MD, Connolly S, Wallentin L, Yusuf S, Reilly P, RE-LY Investigators. A comparison of dabigatran and warfarin in anticoagulant naive and experienced patients: a pre-specified analysis. ESC 2009, 31st Cong of the

European Society of Cardiology (ESC), Barcelona, 29 Aug–2 Sep 2009 (Oral Presentation) (2009).

Ezekowitz M, Connolly S, Parekh A, Reilly P, Oldgren J, Themeles E, ym. Rationale and design of the RE-LY trial comparing dabigatran etexilate with warfarin for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. Mtg of the European Heart Rhythm Association, Berlin, 21–24 Jun 2009. *Europace* 11 (Suppl 2) (2009).

Flaker GC, Reilly P, Yusuf S, Ezekowitz M, Wallentin L, Brueckmann M, ym. Dabigatran etexilate versus warfarin in patients with different types of atrial fibrillation: a RE-LY subgroup analysis. ACC.11, 60th Ann Sci Sess and Expo and i2 Summit 'Innovation in Intervention' of the American College of Cardiology, New Orleans, 2–5 Apr 2011. *J Am Coll Cardiol* 57 (14) (Suppl 1), E62 (2011).

Flaker GC, Yusuf S, Ezekowitz M, Wallentin L, Noack H, Brueckmann M, ym. Dabigatran etexilate vs. warfarin in patients with different types of atrial fibrillation: a subgroup analysis from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY). ACC.11, 60th Ann Sci Sess and Expo and i2 Summit 'Innovation in Intervention' of the American College of Cardiology, New Orleans, 2–5 Apr 2011 (Poster) (2011).

Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, ym., RE-LY investigators. Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY trial. *AHA Scientific Sessions 2011, Orlando, Nov. 12–16, 2011* (Poster) (2011).

Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Reilly P, ym. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study. ACC.10, 59th Ann Sci Sess and i2 Summit 'Innovation in Intervention' of the American College of Cardiology, Atlanta, 14–16 Mar 2010. *J Am Coll Cardiol* 55 (10) (Suppl A), A4.E37 (2010).

Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, Oldgren J, Douketis J, Connolly SJ, ym. The risk of peri-operative bleeding with warfarin compared to two doses of dabigatran: results from the RE-LY trial. *Circulation* 2011;124 (Suppl 21):A12041.

Koti MJ, Parekh A, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, Yusuf S, ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation - an analysis of patients undergoing cardioversion. ACC.10, 59th Ann Sci Sess and i2 Summit



'Innovation in Intervention' of the American College of Cardiology, Atlanta, 14–16 Mar 2010. *J Am Coll Cardiol* 55 (10) (Suppl A), A4.E40 (2010).

Oldgren J, Alings M, Darius H, Eikelboom J, Ezekowitz M, Parekh A, ym., RE-LY Investigators. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate & high CHADS2 score - a RE-LY subgroup analysis. ACC.10, 59th Ann Sci Sess and i2 Summit 'Innovation in Intervention' of the American College of Cardiology, Atlanta, 14–16 Mar 2010 (Oral Presentation) (2010).

Oldgren J, Alings M, Darius H, Eikelboom J, Ezekowitz M, Parekh A, ym. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS2 score: a RE-LY subgroup analysis. ACC.10, 59th Ann Sci Sess and i2 Summit 'Innovation in Intervention' of the American College of Cardiology, Atlanta, 14–16 Mar 2010. *J Am Coll Cardiol* 55 (10) (Suppl A), A1.E2 (2010).

Oldgren J, Ezekowitz MD, Alings M, Diener HC, Reilly PA, Yusuf S, ym. Dabigatran versus warfarin and impact of CHAD2-VASc score on outcome in atrial fibrillation patients: a RE-LY subgroup analysis. ACC.11, 60th Ann Sci Sess and Expo and i2 Summit 'Innovation in Intervention' of the American College of Cardiology, New Orleans, 2–5 Apr 2011. *J Am Coll Cardiol* 57 (14) (Suppl 1), E7 (2011).

Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, ym. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in 18,113 patients with atrial fibrillation in the RE-LY trial. 82nd Sci Sess 2009 of the American Heart Association (AHA), Orlando, 14–18 Nov 2009. *Circulation* 120 (21): 2158 (2009).

Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, Young S, Pogue J, Connolly S, RELY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in 18,113 patients with atrial fibrillation in the RE-LY trial. 82nd Sci Sess 2009 of the American Heart Association (AHA), Orlando, 14–18 Nov 2009 (Oral Presentation) (2009).

## PETRO

Wallentin LC, Ezekowitz M, Simmers TA, Pedersen KE, Stangier J, Nehmiz G, ym., PETRO Investigators. Safety and efficacy of a new oral direct thrombin inhibitor dabigatran in atrial fibrillation: a dose-finding trial with comparison to warfarin. 27th Cong of the European Society of Cardiology (ESC), Stockholm, 3–7 Sep 2005. *Eur H Journal* 2005;26 Suppl:482–483.

Stangier J, Nehmiz G, Reilly P, Ezekowitz M, Petersen K-E, Simmers T, ym. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran in a dose finding trial in atrial fibrillation. XXth ISTH Congress, Oxford (UK), 6–12th Aug 2005. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2005;3 (Suppl 1):OR271 (2005).

## Liite 11 Tiedonkeruulomake.

### Tiedonkeruulomake

Arvioinnin nimi	Dabigatraanin hoidollinen ja taloudellinen arvo eteisvärinän antikoagulaatiohoitona varfariiniin verrattuna		
Tutkimuksen ID			
Viite	(Vancouver-tyyli, hyperlinkki, jos mahdollista)		
Arvioijan nimikirjaimet		Päivämäärä	

1. Rahoituslähteet ja (rahoituksen lähde ja tyyppi, esim. valtiollinen, yliopisto, terveysteollisuus jne.)	
2. Mahdolliset kilpailevat näkökulmat (ilmoitetut kilpailevat näkökulmat), mikäli näitä ei ole; ei ilmoitettu	
3. Asetelma	tutkimuskeskusten määrä: mukana olevat maat: terveydenhuollon asetelma (kaupunki, maaseutu jne.):
4. Menetelmät	
4. Menetelmät	
4.1. Tutkimusasetelma	<input type="checkbox"/> prospektiivinen <input type="checkbox"/> satunnaistettu vertaileva koe <input type="checkbox"/> poikkileikkaustutkimus <input type="checkbox"/> retrospektiivinen <input type="checkbox"/> kohorttitutkimus <input type="checkbox"/> tapaus-verrokkitutkimus <input type="checkbox"/> aikajaksotutkimus <input type="checkbox"/> ennen-jälkeen-tutkimus <input type="checkbox"/> muu, mikä
4.2. Sopivuskriteerit (sisäänottokriteerit ja poisjättökriteerit)	sisäänotto: poisjätö:
4.3. Interventiot (kaikille tutkimusryhmille: käytetyt lääkkeet, annostelu, seuranta-aika jne.)	arvioitava lääke: vertailulääke:
4.4. Ensisijaiset tulomuuttujat	
4.5. Toissijaiset tulomuuttujat	
4.6. Tutkimuksessa mukanaolevien potilaiden määrä	voimalaskelmat oli tehty voimalaskelmaan sitouduttiin
4.7. Satunnaistaminen	- satunnaistamismenetelmä: - sokkouttamismenetelmä: - salassapitomenetelmä:
5. Tulokset	

5.1. Tutkimushenkilöiden määrä		- onko tehty intention-to-treat-analyysi? kyllä <input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/>	
	arvioitava hoito	arvioitava hoito	vertailuhoito
	• tutkimusryhmiin allokoitujen potilaiden määrä		
	• analysoitujen potilaiden määrä		
	• "completed"		
	• keskeyttämisen syy • mikä? • muu, mikä?		
5.2. Tutkimuksen kesto		- tutkimuksen alkupäivä ja loppupäivä - sisältyykö tutkimuksen kestoan seurantavaihe? kyllä <input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/> - aktiivihoidon kesto - seurantavaiheen kesto	
5.3. Potilaiden ominaispiirteet (merkitse, koskeeko tieto allokoituja vai analysoituja potilaita?)			
ominaispiirre	arvioitava hoito	arvioitava hoito	vertailuhoito
ikä (ka, vaihteluväli)			
miesten osuus			
muu, mikä?			
muu, mikä?			
muu, mikä?			
5.4. Tulokset – ensisijaiset muuttajat (ilmoita muuttujan määre (keskiarvo, osuus)			
muuttuja	tulos	P-arvo, luottamusväli	
esim. vakava vuoto, % potilaista			
muu, mikä			
muu, mikä?			
Onko ensisijaisten tulosmuuttajien raportoinnissa havaittavissa puutteita?			
5.5. Tulokset – toissijaiset muuttajat (muuttujan määre)			
muuttuja	tulos	P-arvo, luottamusväli	
mikä?			
Onko toissijaisten tulosmuuttajien raportoinnissa havaittavissa puutteita?			
5.6. Haitat (määrittele ja kuvaile todetut haitat tutkimusryhmissä, keskiarvo, osuus)			

haitta	tulos	P-arvo, luottamusväli
mikä?		
Onko haittojen raportoinnissa havaittavissa puutteita?		
6. Tutkimuksen laadun arviointi		
6.1. Kirjoittajan konklusio:		
6.2. Tulosten validiteetti		
	Arvio Kyllä      Epäselvä      Ei	Siteeraa artikkelia:  Kommentti
Oliko satunnaistamismenetelmä riittävä? (selection bias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Oliko hoidon allokointi (ryhmiinjakko) salattu? (selection bias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Olivatko hoitoryhmät samankaltaisia lähtötilanteessa tärkeimpien ennustetekijöiden suhteen?(selection bias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Olivatko potilaat sokkoutettuja? (performance bias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Olivatko hoitajat ammattihenkilöt sokkoutettuja? (performance bias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Olivatko tulosmuuttajien arvioijat sokkoutettuja? (detection bias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Oliko tutkimuksen keskeyttäneiden määrä kuvattu ja hyväksyttävä? (attrition bias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Huomioitiinko puuttuva tulosmuuttajatieta asiaankuuluvasti? (attrition bias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Raportoitiinko tulokset kattavasti? (reporting bias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Vällettiinkö samanaikaisia muita interventioita? (performance bias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Oliko tehty intention-to-treat-analyysi?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Oliko havaittavissa muun harhan vaara?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Oliko tutkimuksessa sellaisia vakavia puutteita, jotka rajoittavat sen validiteettia?    kyllä <input type="checkbox"/> ei <input type="checkbox"/>		
Kommenteja:		
7. Lisäyksiä (arvioijan tekemät laskelmat tai oletukset):		
8. Artikkelin viitelistalta poimitut viitteet, joiden sopivuus on arvioitava:		

Ei relevantti; asia ei ole relevantti

Ei kuvattu; asia on relevantti, mutta artikkelissa ei ole siihen liittyvää tietoa

Kaikki tieto kirjataan kuten artikkelissa on ilmoitettu. Arvioijan tekemät ylimääräiset laskelmat tai arviot kirjataan kohtaan Lisäyksiä.

Täytetty lomake talletetaan Dorikseen kohtaan dabigatraaniarvio – aineistot ja analyysit – tiedonkeruulomakkeet: nimikirjaimet\_päivämäärä\_dabiarvio\_tutkimusid\_ensimmäinen kirjoittaja\_julkaisuvuosi

**Liitetaulukko 12. Artikkelit, jotka hylättiin kirjallisuuskatsauksesta alkuperäisartikkelin lukemisen jälkeen.**

Artikkeli	Syy hylkäämiselle
Anonymous: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial Fibrillation. N Engl J Med 2010;363:1877.	sopimaton tutkimusasetelma (ilmoitus korjauksesta (Connolly 2010), joka on julkaistu muualla)
Freeman J, Zhu R, Owens D, ym. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. Ann Intern Med 2011;154:1-11.	sopimaton tutkimusasetelma (kustannusvaikuttavuus-analyysi)
Gala A, Biron-Andréani C. Dabigatran versus warfarine chez les patients présentant une fibrillation auriculaire. Angéiologie 2010;62:65-7.	sopimaton tutkimusasetelma (katsaus)
Huisman M. Dabigatran bij atriumfibrilleren ter preventie van CVA. Hart Bulletin 2009;40:139-41.	sopimaton tutkimusasetelma (katsaus)
Koti MJ, Parekh A, Connolly s ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation – an analysis of patients undergoing cardioversion. JACC 2010;55:A4.E40.	abstrakti/esitys
Levi M. Dabigatran led to less major bleeding than warfarin in younger but not older patients with atrial fibrillation. Ann Intern med 2011;155:JC3-3.	sopimaton tutkimusasetelma (katsaus)
Liakishev A. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Results of the RE-LY study. Kardiologia 2001;49:75-6.	sopimaton tutkimusasetelma (katsaus)
Nakamura T, Uchiyama s. Secondary prevention of cardioembolic stroke. Respiration and Circulation 2008;56:801-8.	sopimaton tutkimusasetelma (katsaus)
Oldgren J, Alings M, Darius H. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS2 score: a RE-LY subgroup analysis. J Am Coll Cardiol 2010;55:A1.E2.	abstrakti/esitys
Panichpisal K, Szarek M, Sareen A. Dabigatran for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: does dose matter? Future Neurol 2011;6:155-8.	sopimaton tutkimusasetelma (katsaus)
Roskell N, Lip G, Noack H ym. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. Thromb Haemost 2010;104:1106-15.	sopimaton tutkimusasetelma (meta-analyysi)
Schirmer S, van der Laan, Böhm M, ym. Hotlines and clinical trial updates presented at the European Society of Cardiology Meeting 2009: data from RE-LY, PLATO, MADIT-CRT, PROTECT, SYNTAX, TRITON and more. Clin Res Cardiol 2009;98:691-9.	sopimaton tutkimusasetelma (katsaus)
Shah S, Gage B. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. Circulation 2011;123:2562-70.	sopimaton tutkimusasetelma (kustannusvaikuttavuus-analyysi)
Sorensen S, Kansal A, Connolly s, ym. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. Thromb Haemost 2011;105:908-19.	sopimaton tutkimusasetelma (kustannusvaikuttavuus-analyysi)
The Petro-ex Investigators. Safety and efficacy of extended exposure to several doses of a new oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in atrial fibrillation. Cerebrovasc Dis 2006;21 (suppl 4):2.	sopimaton tutkimusasetelma (ei vertailuhoitoa)
Turakhia M. Compared with warfarin, high-dose dabigatran was cost-effective for preventing stroke in older patients with nonvalvular AF. Ann Intern Med 2011;154:JC6-12.	sopimaton tutkimusasetelma (kustannusvaikuttavuus-analyysi)
Wallentin LC, Ezekowitz M, Simmers TA, Pedersen KE, Stangier J, Nehmiz G, Hettiarachchi R, Reilly P, PETRO Investigators. Safety and efficacy of a new oral direct thrombin inhibitor dabigatran in atrial fibrillation: a dose-finding trial with comparison to warfarin. Eur H Journal 2005;26 Suppl:482-3.	abstrakti/esitys

**Liite 13.** Yksittäisten tutkimusten validiteetin arvio Cochrane-keskuksen Risk of Bias -työkalun mukaisesti.

RE-LY: Connolly ym. 2009		
	Arvio:	Arvion perustelut:
Satunnaistaminen (selection bias)	Harha epätodennäköinen	<b>Lainaus:</b> "all trial participants were randomly assigned to receive one of two doses of dabigatran, or to receive warfarin by means of a central, interactive, automated telephone system."
Ryhmiinjoon naamiointi (selection bias)	Harha epätodennäköinen	<b>Lainaus:</b> "The patients were randomized by a central randomization service, through an interactive voice response system (IVRS) located at the Coordinating Centre at Population Health Research Institute (PHRI) in Hamilton, Canada." (Ezekowitz ym. 2009)
Potilaiden ja henkilökunnan sokkouttaminen (päätetapahtumat kuten kuolleisuus, aivohalvaus tai systeeminen veritulppa) (performance bias)	Harha epätodennäköinen	<b>Lainaus:</b> "The trial is unblinded with respect to dabigatran or warfarin assignment." "The dose of dabigatran is blinded." (Ezekowitz ym. 2009) <b>Kommentti:</b> sokkouttaminen ei ole käytännöllistä johtuen eroista dabigatraani- ja varfariinihoidon annostelussa ja seurannassa. Lähtökohta on pragmaattinen ja RE-LY-tutkimus mittaa dabigatranin vaikutusta varfariini hoitoon (mukaan lukien esim. INR-mittaukset). Puutteet potilaiden ja henkilökunnan sokkouttamisessa saattaa aiheuttaa sen, että tutkimuksen kohteena olevan lääkehoidon lisäksi tutkimusryhmiä hoidetaan muutoinkin eri tavalla. Lisäksi tietoisuus käytössä olevasta lääkehoidosta saattaa vaikuttaa esimerkiksi potilaiden arvioon hoidon vaikutuksista (esim. terveyteen liittyvään elämänlaatuun), haitoista ja sairaalahoitoon hakeutumiseen. Vaikutus RE-LY-tutkimuksen päätulosmuuttajaan (aivohalvaus tai systeeminen veritulppa) sekä sekundaarisiin muuttujiin on todennäköisesti vähäinen, ja tutkimuksen tulokset valideja.
Potilaiden ja henkilökunnan sokkouttaminen (esim. potilaiden raportoimat tulostulokset) (performance bias)	Harha todennäköinen	Ks. edellä
Tulosmittauksen sokkouttaminen (detection bias)	Harha epätodennäköinen	<b>Lainaus:</b> "all investigators, members of the coordinating center, the operations committee, the steering committee, the event adjudication committee, and the sponsor remain blinded to treatment level analyses of efficacy and safety. Only the data and safety monitoring board (DSMB) and the DSMB-associated statistician have access to the randomization code and by-treatment event rates" (Ezekowitz ym. 2009)
Tulostapahtumaa koskeva puuttuva tieto (attrition bias)	Harha epätodennäköinen	<b>Lainaus:</b> "The median duration of follow-up period was 2.0 years, and complete follow-up was achieved in 99.9 % of patients, with 20 lost to follow-up." "All analyses were based on the intention-to-treat principle."
Valikoiva raportointi (reporting bias)	Harha epätodennäköinen	<b>Kommentti:</b> Kaikki tutkimusprotokollassa (clinicaltrials.gov) nimetyt alkupe- räiset tulostulokset on raportoitu RE-LY-tutkimuksen julkaisuissa. Näiden tulostulosten lisäksi RE-LY-tutkimukseen on liitetty osatutkimus, jonka tavoitteena on vertailla terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) dabigatranilla ja varfariinilla hoidettujen potilaiden välillä (Ezekowitz ym. 2009). Osatutkimuksen tuloksia ei ole julkaistu. Emme tunnista raporttia, jossa HRQoL-tulokset olisi raportoitu.
Muun harhan mahdollisuus	Harhan todennäköisyys epäselvä	<b>Kommentti:</b> Tutkimus oli teollisuuden rahoittama. Tutkimuslääkkeen käytön keskeyttäneiden potilaiden määrä oli merkittävä (yli 20 %).

PETRO: Ezekowitz ym. 2007		
	Arvio:	Arvion perustelut:
Satunnaistaminen (selection bias)	Harha epätodennäköinen	<b>Lainaus:</b> The treatment allocation was determined according to the randomisation code provided the sponsor using ClinPro/LBL version 6.0, release 5 software. Randomisation was stratified by country; each country received a multiple of all treatments, and corresponding treatment assignment envelopes, in the ratio 2:3:3:4. This resulted in a block size that is a multiple of 28 (the actual figure, unknown to the investigators, was 28); the number of treatment kits containing a combination of DBG and ASA was a multiple of 24 (again, the actual figure was 24). Note that these figures were unknown to the investigators in order to make calculations of the block size impossible. (Myyntiluvan haltijan submitio NICE:lle)

<b>Ryhmiinjoon naamiointi</b> (selection bias)	Harha epätodennäköinen	<b>Lainaus:</b> "Randomisation envelopes, with ID number on the outside, were distributed to each site. Each site also received a shipment of DBG medication boxes, as well as ASA and warfarin medications, packaged separately. DBG medication was double blind and was labelled with a medication number. When a new patient was randomised at visit 2, the investigator opened the randomisation envelope with the lowest available ID-number. All investigators were always unaware of the treatment group assignment of the next randomised patient. The unused randomisation envelopes had to be returned unopened as proof that the blind had not been broken." (Myyntiluvan haltijan submission NICE:lle)
<b>Potilaiden ja henkilökunnan sokkouttaminen</b> (performance bias)	Harha todennäköinen	<b>Lainaus:</b> The trial was double-blind with respect to dabigatran dose but open-label for concomitant aspirin treatment and for randomization between dabigatran and warfarin groups. <b>Kommentti:</b> Sokkouttaminen ei ole käytännöllistä johtuen eroista dabi-gatraani- ja varfariinihoidon annostelussa ja seurannassa. Lähtökohta on pragmaattinen. Puutteet potilaiden ja henkilökunnan sokkouttamisessa saattavat aiheuttaa sen, että tutkimuksen kohteena olevan lääkehoidon lisäksi tutkimusryhmiä hoidetaan muutoinkin eri tavalla. Lisäksi tietoisuus käytössä olevasta lääkehoidosta saattaa vaikuttaa esimerkiksi potilaiden arvioon hoidon vaikutuksista (esim. terveyteen liittyvään elämänlaatuun), haitoista ja sairaalahoitoon hakeutumiseen.
<b>Tulosmittauksen sokkouttaminen</b> (detection bias)	Harhan todennäköisyys epäselvä (kliininen vaikuttavuus osa-alueessa)	<b>Lainaus:</b> "An experienced and independent central committee of experts blinded to treatment assignments adjudicated all bleeding events, including classification into major bleeding, minor bleeding and clinically relevant bleeds." (Myyntiluvan haltijan submission NICE:lle)
	Harha epätodennäköinen. (turvallisuus osa-alueessa)	<b>Kommentti:</b> On epäselvää, oliko toissijaisten tulomuuttujien (iskeeminen aivohalvaus, TIA, systeeminen veritulppa, jne.) mittaus sokkoutettu.
<b>Tulostapahtumaa koskeva puuttuva tieto</b> (attrition bias)	Harhan todennäköisyys epäselvä (kliininen vaikuttavuus -osa-alue)	<b>Lainaus:</b> "All 502 randomised patients who received one dose of study drug were included in the safety analysis. This was appropriate, and only one patient was lost to follow up meaning missing data was not an issue." (Myyntiluvan haltijan submission NICE:lle)
	Harha epätodennäköinen (turvallisuus-osa-alue)	"Mean exposure to study drug was similar in all treatment groups (77–83 days). Discontinuation due to adverse events showed a dose-response trend, which was not unexpected". (Myyntiluvan haltijan submission NICE:lle)  <b>Kommentti:</b> On epäselvää, oliko toissijaisten tulomuuttujien (iskeeminen aivohalvaus, TIA, systeeminen veritulppa, jne.) mittaus sokkoutettu.
<b>Valikoiva raportointi</b> (reporting bias)	Harhan epätodennäköinen	<b>Kommentti:</b> Kaikki tutkimusprotokollassa (clinicaltrials.gov) nimetyt alkupe- räiset tulomuuttujat on raportoitu.
<b>Muun harhan mahdollisuus</b>	Harhan todennäköisyys epäselvä	<b>Kommentti:</b> Teollisuuden rahoittama tutkimus

NCT01136408		
	Arvio:	Arvion perustelut:
<b>Satunnaistaminen</b> (selection bias)	Harha epätodennäköinen	<b>Lainaus:</b> "The randomisation code was provided by Bell System (a registration centre) with validated software. Randomisation was based on permuted blocks with a block size of six. Eligible patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive DBG 110 mg bid, DBG 150 mg bid or warfarin. (Myyntiluvan haltijan submission NICE:lle)
<b>Ryhmiinjoon naamiointi</b> (selection bias)	Harha epätodennäköinen	<b>Lainaus:</b> After obtaining written consent on Visit 1, the investigator facsimiled a patient registration form to the registration centre, when the patient was eligible. Before Visit 2, the registration centre facsimiled a confirmation form including randomised treatment to the investigator. The investigator dispensed the study drug according to the randomised treatment"
<b>Potilaiden ja henkilökunnan sokkouttaminen</b> (performance bias)	Harha todennäköinen	<b>Lainaus:</b> "The study was open label to patients and investigators".  <b>Kommentti:</b> Sokkouttaminen ei ole käytännöllistä johtuen eroista dabi-gatraani- ja varfariinihoidon annostelussa ja seurannassa. Lähtökohta on pragmaattinen. Puutteet potilaiden ja henkilökunnan sokkouttamisessa saattavat aiheuttaa sen, että tutkimuksen kohteena olevan lääkehoidon lisäksi tutkimusryhmiä hoidetaan muutoinkin eri tavalla. Lisäksi tietoisuus käytössä olevasta lääkehoidosta saattaa vaikuttaa esimerkiksi potilaiden arvioon hoidon vaikutuksista (esim. terveyteen liittyvään elämänlaatuun), haitoista ja sairaalahoitoon hakeutumiseen.

<b>Tulosmittauksen sokkouttaminen</b> (detection bias)	Harha epätodennäköinen	<b>Lainaus:</b> "The DSMB adjudicated bleeding events without information on treatment assignment" (Myyntiluvan hallijan submitio NICE:lle)
<b>Tulostahtumaa koskeva puuttuva tieto</b> (attrition bias)	Harhan todennäköisyys epäselvä	<b>Kommentti:</b> Arviointiin tarvittavia tietoja ei ole raportoitu.
<b>Valikoiva raportointi</b> (reporting bias)	Harhan todennäköisyys epäselvä	<b>Kommentti:</b> Arviointiin tarvittavia tietoja ei ole raportoitu.
<b>Muun harhan mahdollisuus</b>	Harhan todennäköisyys epäselvä	<b>Kommentti:</b> Teollisuuden rahoittama tutkimus.



**Liitetaulukko 14. Tutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteerit.**

Tutkimus	Mukaanottokriteerit	Poissulkukriteerit
RE-LY (Ezekowitz ym. 2009)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. AF documented as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>• There is ECG documented AF on the day of screening or randomization.</li> <li>• The patient has had a symptomatic episode of paroxysmal or persistent AF documented by 12-lead ECG within 6 m before randomization.</li> <li>• There is documentation of symptomatic or asymptomatic paroxysmal or persistent AF on 2 separate occasions, at least 1 day apart, one of which is within 6 m before randomization. In this case, AF may be documented by 12 lead ECG, rhythm strip, pacemaker/implantable cardiac defibrillator electrogram, or Holter ECG. The duration of AF should be at least 30 s. Electrograms (not marker channels or mode switch episodes) from pacemakers and defibrillators can be used to document only 1 episode of paroxysmal or persistent AF.</li> </ul> </li> <li>2. In addition to documented AF, patients must have one of the following: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. history of previous stroke, TIA, or systemic embolism</li> <li>b. ejection fraction <math>\leq 40\%</math> documented by echocardiogram, radionuclide or contrast angiogram in the last 6 m</li> <li>c. symptomatic heart failure, New York Heart Association class 2 or higher in the last 6 m</li> <li>d. age <math>\geq 75</math> y</li> <li>e. age <math>\geq 65</math> y and one of the following: <ol style="list-style-type: none"> <li>i) diabetes mellitus on treatment</li> <li>ii) documented coronary artery disease (any of: prior myocardial infarction, positive stress test, positive nuclear perfusion study, prior CABG surgery or PCI, angiogram showing <math>\geq 75\%</math> stenosis in a major coronary artery)</li> <li>iii) hypertension requiring medical treatment</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>3. Age <math>\geq 18</math> y at entry</li> <li>4. Written, informed consent</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. History of heart valve disorders (ie, prosthetic valve or hemodynamically relevant valve disease)</li> <li>2. Severe, disabling stroke within the previous 6 m, or any stroke within the previous 14 d</li> <li>3. Conditions associated with an increased risk of bleeding: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. major surgery in the previous month</li> <li>b. planned surgery or intervention in the next 3 m</li> <li>c. history of intracranial, intraocular, spinal, retroperitoneal or atraumatic intra-articular bleeding</li> <li>d. gastrointestinal hemorrhage within the past year</li> <li>e. symptomatic or endoscopically documented gastroduodenal ulcer disease in the previous 30 d</li> <li>f. hemorrhagic disorder or bleeding diathesis</li> <li>g. need for anticoagulant treatment of disorders other than AF</li> <li>h. fibrinolytic agents within 48 h of study entry</li> <li>i. uncontrolled hypertension (systolic blood pressure <math>\geq 180</math> mm Hg and/or diastolic blood pressure <math>\geq 100</math> mm Hg)</li> <li>j. recent malignancy or radiation therapy (<math>\leq 6</math> m) and not expected to survive 3 y</li> </ol> </li> <li>4. Contraindication to warfarin treatment</li> <li>5. Reversible causes of atrial fibrillation (eg, cardiac surgery, pulmonary embolism, untreated hyperthyroidism).</li> <li>6. Plan to perform a pulmonary vein ablation or surgery for cure of the AF</li> <li>7. Severe renal impairment (estimated creatinine clearance <math>\leq 30</math> mL/min)</li> <li>8. Active infective endocarditis</li> <li>9. Active liver disease, including but not limited to <ol style="list-style-type: none"> <li>a. persistent ALT, AST, Alk Phos <math>\geq 2 \times</math> ULN</li> <li>b. known active hepatitis C (positive HCV RNA)</li> <li>c. active hepatitis B (HBs antigen +, anti HBc IgM+)</li> <li>d. active hepatitis A</li> </ol> </li> <li>10. Women who are pregnant or of childbearing potential who refuse to use a medically acceptable form of contraception throughout the study</li> <li>11. Anemia (hemoglobin level <math>\leq 100</math>g/L) or thrombocytopenia (platelet count <math>\leq 100 \times 10^9</math>/L)</li> <li>12. Patients who have developed transaminase elevations upon exposure to ximelagatran.</li> <li>13. Patients who have received an investigational drug in the past 30 d</li> <li>14. Patients considered unreliable by the investigator or have a life expectancy less than the expected duration of the trial because of concomitant disease, or has any condition which in the opinion of the investigator, would not allow safe participation in the study (eg, drug addiction, alcohol abuse).</li> </ol> <p>(ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartame aminotransferase; Alk phos, alkaline phosphatase; HCV, hepatitis C virus; HBs, hepatitis B surface; HBc, hepatitis B core; IgM, immunoglobulin M.)</p>

Tutkimus	Mukaanottokriteerit	Poissulkukriteerit
<b>PETRO (Ezekowitz ym. 2007)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Non-rheumatic atrial fibrillation</li> <li>2. Coronary artery disease (CAD), documented by previous myocardial infarction (MI), angina, positive stress test, previous coronary intervention or bypass surgery, or atherosclerotic lesion(s) diagnosed by coronary angiography) is only considered as one of several possible qualifying risk factors. After recruitment of ca. 30%, a protocol amendment 4 was issued so that CAD was only considered as one of several possible qualifying risk factors, 2. see (3 f) below.</li> <li>3. An additional risk factor for stroke, i.e. one or more of the following conditions/events: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypertension (defined as systolic bloodpressure (SBP) &gt; 140 mmHg and/or diastolic bloodpressure (DBP) &gt; 90 mm Hg) requiring antihypertensive medical treatment</li> <li>• diabetes mellitus (type I and II)</li> <li>• symptomatic heart failure or left ventricular dysfunction (ejection fraction (EF) &lt; 40%)</li> <li>• a previous ischemic stroke or transient ischemic attack</li> <li>• age greater than 75 years</li> <li>• history of coronary artery disease (by amendment 4)</li> </ul> </li> <li>4. Treatment with warfarin or other vitamin K dependent anticoagulants for at least 8 weeks prior to inclusion. International normalised ratio (INR) should be within therapeutic range (i.e. INR 2.0 - 3.0) at visit 1 otherwise the visit should be rescheduled.</li> <li>5. Age &gt; = 18 years at entry</li> <li>6. Written, informed consent</li> </ol>	<p>Valvular heart disease Planned cardioversion Recent (&lt; 1 month) myocardial infarction, stroke or transient ischemic attack (TIA), or patients who have received a coronary stent within the last 6 months Intolerance or contraindications to acetylsalicylic acid (ASA) Any contraindication to anticoagulant therapy Major bleeding within the last 6 months (other than gastrointestinal (GI) hemorrhage) Severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate (GFR) =&lt; 30 mL/min) Uncontrolled hypertension (SBP &gt; 180 mmHg and/or DBP &gt; 100 mmHg) Abnormal liver function as defined by aspartat-aminotransferase (AST), alanin-aminotransferase (ALT), serum bilirubin or alkaline phosphatase (AP) above the reference range, or history of liver disease Women who are pregnant or of childbearing potential who refuses to use a medically acceptable form of contraception throughout the study Patients who have received an investigational drug within the last 30 days Patients scheduled for major surgery or invasive procedures which may cause bleeding, or those who have had major surgery or percutaneous coronary intervention (PCI) within 6 weeks Patients considered unreliable by the investigator Another indication for anticoagulant treatment Patients suffering from anemia Patients suffering from thrombocytopenia Any other condition which, in the discretion of the investigator, would not allow safe participation in the study Concomitant treatment with antiplatelet agents other than ASA Recent malignancy or radiation therapy (&lt;= 6 month)</p>
<b>NCT01136408</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients with non-valvular atrial fibrillation (paroxysmal, persistent or permanent)</li> <li>2. Patients who had additional risk factor for thromboembolism; one or more of the following conditions/events: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypertension</li> <li>• diabetes mellitus</li> <li>• left-side heart failure</li> <li>• a previous ischemic stroke or transient ischemic attack</li> <li>• age 75 years or older</li> <li>• a history of coronary artery diseases</li> </ul> </li> </ol>	<p>Patients diagnosed as having a valvular heart disease by echocardiography, or patients who had a history of prosthetic valve replacement or valve surgery Patients who were to receive electric defibrillation or pharmacological defibrillation during the study period Patients who developed stroke or transient ischemic attack within 30 days before the date of informed consent Patients who developed myocardial infarction or were admitted to hospital due to acute coronary syndrome or for percutaneous transluminal coronary angioplasty within 3 months before the date of informed consent or patients underwent coronary stenting within 6 months before the date of informed consent Patients with atrial myxoma or left ventricular thrombosis Patients with contraindication to anticoagulant therapies Patients scheduled for major surgery or invasive procedure Patients having major bleeding from non-gastrointestinal organs within 6 months before the date of informed consent Patients with uncontrolled hypertension</p>

**Liitetaulukko 15.** Lopputulostapahtumien määrittely arvioinnin alkuperäistutkimuksissa.

Lopputulos-tapahtuma	RE-LY (Ezekowitz ym. 2009)	PETRO (Ezekowitz ym. 2007)	NCT01136408
<b>Aivohalvaus</b>	Lainaus: "Stroke is an acute onset of a focal neurologic deficit of presumed vascular origin lasting for $\geq 24$ hours or resulting in death. Stroke is categorized as ischemic or hemorrhagic or cause unknown (based on computed tomographic or magnetic resonance scanning or autopsy). Fatal stroke is defined as death from any cause within 30 days of stroke. Severity of stroke will be assessed by modified Rankin score at discharge from hospital and at 3 to 6 months later."	Ischemic stroke: Occurrence of an ischemic stroke (fatal or non-fatal)	Ischemic or haemorrhagic stroke: ischemic or haemorrhagic stroke (fatal or non-fatal)
<b>Systeeminen veritulppa</b>	Lainaus: "Systemic embolism is an acute vascular occlusion of the extremities or any organ (kidneys, mesenteric arteries, spleen, retina or grafts) and must be documented by angiography, surgery, scintigraphy, or autopsy."	Systemic thromboembolism: occurrence of a systemic thromboembolism	Systemic embolism: systemic embolism
<b>Sydäninfarkti</b>	Lainaus: "Myocardial infarction: depending on whether percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft (CABG) has been performed, a myocardial infarction end point is defined as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>• In patients not undergoing PCI or CABG, a patient had to fulfill at least 2 of the following 3 criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Typical prolonged severe chest pain or related symptoms or signs (eg, ST changes of T-wave inversion in the electrocardiogram [ECG]) suggestive of myocardial infarction.</li> <li>◦ Elevation of troponin or creatine kinase-MB (CKMB) to more than upper limit of normal (ULN) or, if CK-MB was elevated at baseline, re-elevation to N50% increase above the previous level.</li> <li>◦ Development of significant Q waves in at least 2 adjacent ECG leads.</li> </ul> </li> <li>• After percutaneous coronary intervention (within 24 hours), elevation of troponin or CK-MB to N 3<math>\times</math> ULN or, if CK-MB was elevated at baseline, re-elevation to N3<math>\times</math> ULN and a N50% increase above the previous level, and/or development of significant Q waves in at least 2 adjacent ECG leads.</li> <li>• After coronary artery bypass grafting (within 72 hours), elevation of CK-MB to N5<math>\times</math> ULN or, if CK MB was elevated at baseline, re-elevation to N5<math>\times</math> ULN and a N50% increase above the previous level, and/ or development of significant Q waves in at least 2 adjacent ECG leads.</li> <li>• Silent myocardial infarction will be retrospectively diagnosed by the appearance of significant new Q waves between study visits. In such cases, the date of the event is recorded as the midpoint between the 2 study visits.</li> <li>• Myocardial infarction may also be demonstrated at autopsy."</li> </ul>	Myocardial infarction: occurrence of myocardial infarction	Myocardial infarction (fatal or non-fatal)
<b>Kuolema</b>	Deaths will be classified as being vascular (including bleeding) or nonvascular due to other specified causes (eg, malignancy) or of unknown etiology.	Death: Occurrence of death by all causes	Death

**Liitetaulukko 16.** Tutkimuksissa käytetyt menetelmät, joiden avulla tieto haittatapahtumista kerättiin (Connolly ym. 2009, Connolly ym. 2010, Ezekowitz ym. 2007, Ezekowitz ym. 2009).

Haitta	Tutkimus	Kuinka tieto haitoista kerättiin (metodi, frekvenssi, raportijataho, spontaanisuus, ajankohta)	Standardoidut menetelmät
<b>Vuodot</b>			
<b>Vakava verenvuoto</b>	RE-LY	ei raportoida yksityiskohtaisesti, sisältää oirekyselyn tutkimuskäynneillä, joka oli toisen käynnin jälkeen 3–4 kk välein	• hemoglobiinitason lasku 20 g/l tai enemmän, kahden yksikön punasolusiirto, kriittisen alueen tai elimen oireinen vuoto
	PETRO	ei raportoida yksityiskohtaisesti	• fataali tai henkeäuhkaava vakava vuoto: retroperitoneaalinen, kallonsisäinen, silmänsisäinen tai selkäydinvuoto, vuoto joka edellyttää kirurgista hoitoa tai johtaa kahden punasolun siirtoon tai hemoglobiinitason laskuun vähintään 20 g/l
	NCT01136408	ei raportoida yksityiskohtaisesti	”major bleeding”
<b>Verenvuotoon liittyvät aivohalvaukset</b>	RE-LY	ks. yllä	• luokittelu perustuu kuvantamistutkimukseen tai ruumiinavaukseen • ei sisällä hapenpuutteesta johtuvan (iskeemisen) aivohalvauksen muuntumista verenvuodosta johtuvaksi (hemorragiseksi)
<b>Kallonsisäiset vuodot</b>	RE-LY	ks. yllä	• sisältää verenvuodosta johtuvan (hemorragisen) aivohalvauksen, lukinkalvon tai kovakalvon alaisen vuodon
<b>Suolistokanavan vakavat vuodot</b>	RE-LY	ks. yllä.	• ei raportoida
<b>Henkeä uhkaavat vakavat vuodot</b>	RE-LY	ks. yllä	• vakava vuoto, jossa vähintään yksi seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fataali, oireinen kallonsisäinen vuoto</li> <li>• hemoglobiinin lasku vähintään 50 g/l</li> <li>• vähintään neljän punasoluyksikön siirto</li> <li>• vuotoon liittyy hypotensio, joka edellyttää laskimonsisäisten inotrooppisten lääkeaineiden käyttöä tai</li> <li>• tarvitaan kirurginen interventio</li> </ul>
<b>Kaikki vuodot</b>	RE-LY	ks. yllä	• vakavat ja vähäiset vuodot
<b>Lievät vuodot</b>	RE-LY	ks. yllä	• kliiniset vuodot, jotka eivät ole vakavia
<b>Lievät/kliinisesti relevantit vuodot</b>	PETRO	ei raportoida yksityiskohtaisesti	• hematuria, peräsuolivuoto, ienvuoto, ihon hematooma (vähintään 25 cm <sup>2</sup> ), yli 5 min kestävä nenäverenvuoto, sairaalahoidon tarve, yhden punasoluyksikön siirto tai mikä tahansa muu kliinisesti relevantiksi arvioitu vuoto
<b>Kliinisesti relevantit vuodot</b>	NCT 01136408	ei raportoida	”clinically relevant bleeding”
<b>Häiritsevät vuodot</b>	PETRO	ei raportoida yksityiskohtaisesti	kaikki vuototapahtumat, jotka eivät ole vakavia tai lieviä/kliinisesti relevantteja
	NCT 01136408	ei raportoida	”nuisance bleeding”
<b>Muut haitat</b>			
<b>Dyspepsia</b>	RE-LY	ks. taulukko 18	• ylävatsakipu, vatsakipu, vatsan epämukavuus, dyspepsia
<b>Sydäninfarktit</b>	RE-LY, korjatut tulokset	ks. yllä	• rintakivun yhteydessä vähintään kaksi seuraavista: tyypillinen rintakipu tai ekg-muutokset, sydänlihassensyymien nousu yli viitealueen tai Q-aaltojen kehittyminen ekg:hen • lisäksi kriteerit sydäninfarktin diagnosoille sepelvaltimotimenpiteiden yhteydessä, • ekg-muutokset tai ruumiinavauslöydökset
<b>Maksa-arvojen nousu</b>	RE-LY	ks. yllä	• alaniiniaminotransferaasin tai aspartaattiaminotransferaasin nousu yli 3-kertaisesti yli viitealueen ylärajan
<b>Huimaus (dizziness)</b>	RE-LY	ks. yllä	ei raportoida
<b>Hengenahdistus</b>	RE-LY	ks. yllä	ei raportoida
<b>Perifeerinen turvotus</b>	RE-LY	ks. yllä	ei raportoida
<b>Väsymys (fatigue)</b>	RE-LY	ks. yllä	ei raportoida

**Liitetaulukko 17. Arviointielementit, joiden avulla raportoidaan osa-alueen "Turvallisuus" tulokset.**

ID	Aihe	Kysymys	Oleellinen Kyllä/Ei	Tutkimuskysymyksen selvennys/perustelu epäoleellisuudelle
C0001	Potilas-turvallisuus	Minkälaisia haittoja arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa potilaille? Mikä on haittojen ilmaantuvuus, vakavuus ja kesto?	Kyllä	Minkälaisia haittoja dabigatraanihoitoon voi liittyä varfariiniin verrattuna, mikä on näiden haittojen ilmaantuvuus, vakavuus ja kesto?
C0002	Potilas-turvallisuus	Onko haitta riippuvainen käytetystä annoksesta?	Kyllä	Mikä on haittojen ilmaantuvuus eri dabigatraaniannoksilla (mukaan lukien tavanomaisesti käytetty annos) ja pitkäaikaisessa käytössä varfariiniin verrattuna?
C0003	Potilas-turvallisuus	Mikä on haitan alkamisen ajankohta?	Kyllä	Alkavatko dabigatraanihoitoon liittyvät haitat välittömästi, pian vai myöhään lääkkeen aloituksen jälkeen varfariinihoitoon verrattuna? Onko haittoja, jotka ilmaantuvat vasta dabigatraanin käytön lopettamisen jälkeen?
C0005	Potilas-turvallisuus	Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia arvioitavan lääkkeen haitoille?	Kyllä	Onko eri potilasryhmissä eroa dabigatraanihoidon haittojen ilmaantuvuuden suhteen (esimerkiksi iäkkäät, lapset, raskana olevat, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat tai potilaat, joilla on muita sairauksia tai alkoholiongelma) varfariiniin verrattuna? Tarvitaanko potilasvalintaa ennen käyttöä esim. geneettisillä tms. testeillä?
C0007	Potilas-turvallisuus	Liittyykö arvioitavan lääkkeen käyttöön erityispiirteitä, jotka voivat vaikuttaa lääkitysturvallisuuteen?	Kyllä	Liittyykö dabigatraanin käyttöön varfariiniin verrattuna erityispiirteitä, jotka voivat vaikuttaa lääkitysturvallisuuteen? Tarvitaanko turvallisen käytön varmistamiseksi erityistä seurantaa?
C0008	Potilas-turvallisuus	Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	Kyllä	Onko eroja dabigatraanin ja varfariinin välillä lääke- ja lääkitysturvallisuudessa yksilön, hoidon kohderyhmän ja väestön näkökulmasta?
Cxx1	Potilas-turvallisuus	Onko arvioitavalla lääkkeellä todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?	Kyllä	Onko dabigatraanilla todettu haitallisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa varfariiniin verrattuna? Ovatko nämä suhteellisia tai ehdottomia kontraindikaatioita lääkkeen käytölle?
C0040	Ympäristö-turvallisuus	Mitä ympäristöriskejä arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa?	Ei	Ei sisälly lääkekohtaiseen arviointiin.
C0060	Turvallisuus-riskien hallinta	Riippuuko arvioitavan lääkkeen turvallisuus lääkemuodosta tai lääkkeen antotavasta?	Kyllä	Liittyykö dabigatraanihoitoon lääkemuodosta tai lääkkeen antotavasta riippuvia turvallisuusriskejä varfariiniin verrattuna?
C0061	Turvallisuus-riskien hallinta	Onko näyttöä eroista haittojen ilmaantumisessa erilaisilla terveydenhuollon organisaatioitasoilla?	Kyllä	Riippuuko dabigatraanilääkkeeseen liittyvien haittojen ilmaantuminen siitä, millä terveydenhuollon tasolla lääkettä käytetään? Onko lääkkeen määräämistä tai antamista rajoitettu tietyille erikoisaloille tai toimintatasoille? Tarvitaanko erityistä koulutusta?
C0062	Turvallisuus-riskien hallinta	Millä keinoilla potilasturvallisuutta voidaan parantaa?	Ei	Ei sisälly lääkekohtaiseen arviointiin.
C0063	Turvallisuus-riskien hallinta	Millä keinoilla lääkityksen parissa työskentelevien terveydenhuollon ammattilaisten työturvallisuutta voidaan parantaa?	Ei	Ei sisälly lääkekohtaiseen arviointiin.
C0064	Turvallisuus-riskien hallinta	Millä keinoilla ympäristöön kohdentuvia terveysriskejä voidaan vähentää (mukaan lukien lääkkeeseen ja lääkkeen käyttöön liittyvät tekijät)?	Ei	Ei sisälly lääkekohtaiseen arviointiin.

**Liitetaulukko 18. Dabigatranin yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa (lähde: valmisteyhteenveto).**

<p><b>Vaikutusta voimistavat lääkkeet (vuotoriskiä lisäävät)</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antikoagulantit ja trombosyyttien aggregaatioon vaikuttavat aineet: Seuraavia hoitoja ei ole tutkittu, ja ne voivat suurentaa verenvuotoriskiä, jos niitä käytetään samanaikaisesti dabigatranin kanssa: fraktioimaton hepariini, pienimolekyylinen hepariini ja hepariinijohdannaiset (fondaparinuxi, desirudiini), trombolyyttiset aineet, GPIIb/IIIa reseptoriantagonistit, tiklopidiini, prasugreeli, dekstraani, sulfiinipyratsoni, rivaroksabaani, ja Kvitamiiniantagonistit.</li> <li>2. Klopidoigreeli: Vaiheen I tutkimuksessa nuorilla terveillä vapaaehtoisilla miehillä dabigatranieteksilaaatin ja klopidoigreelin samanaikainen käyttö ei pidentänyt kapillaarista vuotoaikaa verrattuna pelkkään klopidoigreeliin. 300 mg tai 600 mg klopidoigreelikyllästysannoksella dabigatranin AUC<sub>T,ss</sub>- ja C<sub>max,ss</sub>-arvot suurenevät noin 30–40 %.</li> <li>3. ASA: ASAn ja 150 mg x 2 dabigatranieteksilaaatin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa minkä tahansa verenvuodon riskiä 12 prosentista 18 prosenttiin ASA-annoksen 81 mg yhteydessä ja 24 prosenttiin ASA-annoksen 325 mg yhteydessä.</li> <li>4. ASAn tai klopidoigreelin ja 110 mg x 2 tai 150 mg x 2 dabigatranieteksilaaatin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa merkittävän verenvuodon riskiä.</li> <li>5. Tulehduskipulääkkeet: lyhytaikaiseen perioperatiiviseen kivunlievitykseen käytettävä NSAID-hoito ei suurena verenvuotoriskiä, kun sitä käytetään yhdessä dabigatranieteksilaaatin kanssa. RE-LY-tutkimuksessa pitkäaikainen NSAID-hoito suurensi verenvuotoriskiä noin 50 %.</li> <li>6. Voimakkaiden P-gp:n estäjien (esim. amiodaroni, verapamiili, kinidiini, ketokonatsoli ja klaritromysiini) samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti plasman dabigatranipitoisuuksia (systemisesti käytetty ketokonatsoli, siklosporiini, itrakonatsoli ja takrolimuusi ovat vasta-aiheisia, muita voimakkaita P-gp:n inhibiittoreita kuten amiodaroni, kinidiini tai verapamiili on käytettävä varoen).</li> </ol>
<p><b>Vaikutusta vähentävät lääkkeet</b></p>	<p>Samanaikainen käyttö voimakkaan P-gp-indusoijan (kuten rifampisiinin, mäkikuisman (<i>Hypericum perforatum</i>), karbamatsapiinin tai fenytoiinin) kanssa pienentää todennäköisesti dabigatranin pitoisuuksia, ja sitä pitää välttää.</p>
<p><b>Muut P-gp-toimintaan vaikuttavat lääkkeet</b></p>	<p>Proteaasineestäjät, mukaan lukien ritonaviiri ja sen yhdistelmät muiden proteaasineestäjien kanssa, vaikuttavat P-gp-toimintaan (joko inhiboivat tai indusoivat). Niitä ei ole tutkittu ja siksi niiden samanaikaista käyttöä Pradaxan kanssa ei suositella.</p>

**Liitetaulukko 19. Varfariinin yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa (lähde: valmisteyhteenvedo).**

<p><b>Vaikutusta voimistavat lääkkeet</b></p>	<p>allopurinoli, amiodaroni, amoksisilliini, argatrobaani, asetyylisalisyylihappo, atsapropatsoni, atsitromysiini, A-vitamiini, betsafibraatti, dekstropoksifeeni, digoksiini, disulfiraami, doksisykliini, erytromysiini, etoposidi, E-vitamiini, fenofibraatti, fenyliibutatsoni, fepratsoni, flukonatsoli, fluorourasiili, flutamidi, fluvastatiini, fluvoksamiini, gatifloksasiini, gemfibrotsiili, grepafloksasiini, ifosfamidi, influenssarokote, interferoni alfa ja beeta, isoniatsidi, itrakonatsoli, kabesitabiini, karboksuriidiini, kefamandoli, kefaleksiini, kefmetatsoli, kefmenoksiimi, kepperatsoni, kefuroksiimi, ketokonatsoli, kinidiini, kiniini, klaritromysiini, klofibraatti, kloraalihydraatti, kodeiini, latamoksefi, leflunomidi, lepirudiini, levofloksasiini, lovastatiini, metolatsoli, metotreksaatti, metronidatsoli, mikonatsoli (myös oraaligeeli), moksalataami, moksifloksasiini, nalidiksiinihappo, norfloksasiini, ofloksasiini, oksifenbutatsoni, omepratsoli, parasetamoli (vaikutus ilmenee 1 - 2 viikon yhtäjaksoisen käytön jälkeen), proguaniili, propafenoni, propranololi, rofekoksibi, roksitromysiini, selekoksibi, simetidiini, simvastatiini, siprofloksasiini, sulfafenatsoli, sulfafuratsoli, sulfametitsoli, sulfametoksatsoli-trimetopriimi, sulfiinipyratsoni, sulfofenuuri, sulindaakki, (anaboliset ja androgeeniset) steroidihormonit, syklofosfamidi, tamoksifeeni, tegafuuri, tetrasykliini, tolmentiini, tramadoli, trastutsumabi, troglitatsoni, tsafirlukasti, tulehduskipulääkkeet (NSAID) (kuten ibuprofeeni, ketoprofeeni, naprokseeni, diklofenaakki, indometasiini ja piroksikaami), (dekstro)tyroksiini, valproaatti</p> <p>Noskapiinin tai glukosamiinin (kondroitiinisulfaatin kanssa tai ilman) samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu INR-arvojen suurenemista.</p>
<p><b>Vaikutusta heikentävät lääkkeet</b></p>	<p>atsatiopriini, (barbituraatit), C-vitamiini, dikloksasilliini, disopyramidi, fenobarbitaali, griseofulviini, karbamatsepiini, kloksasilliini, klooritalidoni, klordiatsepoksidi, merkaptopuriini, mesalatsiini, mitotaani, nafsilliini, nevirapiini, primidoni, rifampisiini, siklosporiini, spironolaktoni, tratsodoni</p>
<p><b>Rohdosvalmisteet</b></p>	<p>Neidonhiuspuu-uute (Ginkgo biloba), valkosipuliuute (Allium sativum), dong quai- valmiste (Angelica sinensis), papaijauute (Carica papaya) ja danshen (Salvia miltiorrhiza) voivat voimistaa varfariinin vaikutusta. Ginseng (Panax spp.) ja mäkikuismauute (Hypericum perforatum) voivat heikentää varfariinin vaikutusta. Karpalomehu ja muut karpaloa sisältävät valmisteet saattavat voimakkaasti lisätä varfariinin vaikutusta, joten yhteiskäyttöä tulee välttää.</p>

**Liitetaulukko 20.** Arviointielementit, joita käytetään taloudellisessa arvioinnissa.

	Aihe	Kysymys	Oleellinen Kyllä/Ei	Tutkimuskysymyksen selvennys/perustelu epärelevanssitudelle
FIN001	Aiemmat taloudelliset arvioinnit	Onko arvioitavan lääkkeen taloudellista arvoa arvioitu aiemmin?	Kyllä	Onko dabigatraanin taloudellista arvoa arvioitu aiemmin?
FIN002	Kustannukset	Mitkä ovat arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut kustannukset?	Kyllä	Mitkä ovat dabigatraani- ja varfariinihoidon odotetut kustannukset?
FIN003	Terveysvaikutukset	Mitkä ovat arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut terveysvaikutukset?	Kyllä	Mitkä ovat dabigatraanin odotetut terveysvaikutukset varfariiniin verrattuna?
E0006	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus	Mikä on arvioitavan lääkkeen inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin?	Kyllä	Mikä on dabigatraanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) varfariiniin verrattuna?
FIN004	Parametripävarmuus	Miten mallin parametreihin liittyvä epätarkkuus vaikuttaa kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?	Kyllä	Miten mallin parametreihin liittyvä epätarkkuus vaikuttaa kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?
FIN005	Parametripävarmuus	Miten muutokset päätösanalyttisen mallin muuttujien arvoissa, tiedonlähteissä tai jakaumaoletuksissa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?	Kyllä	Miten muutokset päätösanalyttisen mallin muuttujien arvoissa, tiedonlähteissä tai jakaumaoletuksissa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?
FIN006	Rakenteellinen epävarmuus	Miten muutokset päätösanalyttisen mallin rakenteessa tai käytetyissä tilastomenetelmissä vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?	Kyllä	Miten muutokset päätösanalyttisen mallin muuttujien arvoissa, tiedonlähteissä tai jakaumaoletuksissa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?
FIN007	Menetelmäepävarmuus	Miten muutokset analyysin menetelmällisissä ratkaisuisissa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?	Kyllä	Miten muutokset päätösanalyttisen mallin muuttujien arvoissa, tiedonlähteissä tai jakaumaoletuksissa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?
FIN009	Alaryhmäanalyysi	Onko arvioitavan lääkkeen kustannusvaikuttavuus erilainen eri potilasryhmissä?	Kyllä	Onko arvioitavan lääkkeen kustannusvaikuttavuus erilainen eri potilasryhmissä?
FIN010	Mallin paikkansapitävyys	Millä tavoin mallin sisäinen johdonmukaisuus on varmistettu?	Kyllä	Millä tavoin mallin sisäinen johdonmukaisuus on varmistettu?
FIN011	Mallin paikkansapitävyys	Kuinka hyvin mallin tuottamat arviot vastaavat todellisuutta?	Kyllä	Kuinka hyvin mallin tuottamat arviot vastaavat tutkimusnäyttöä tai todellisuutta?
FIN012	Tutkimusnäytön tarve	Onko lisänäytön keräämiselle merkittävää tarvetta?	Ei	Ei sisälly lääkekohtaiseen arviointiin.
FIN013	Tutkimusnäytön tarve	Millaista lisänäyttöä tarvittaisiin päätöksen tueksi?	Ei	Ei sisälly lääkekohtaiseen arviointiin.



**Liitetaulukko 21.** Arviointielementit, joita käytetään eettisessä arvioinnissa.

ID	Aihe	Kysymys	Oleellinen Kyllä/Ei	Tutkimuskysymyksen selvennys/perustelu epäoleellisuudelle
F0002	Periaatteellisia kysymyksiä lääkkeen eettisistä ulottuvuuksista	Haastaako lääke joitakin uskonnollisia, kulttuurisia tai moraalisia arvoja tai vakauksia? Muuttaako se olemassa olevia sosiaalisia suhteita?	Ei	Arvioinnin kohteena olevien lääkkeiden käyttöön ei liity uskonnollisia, kulttuurisia tai moraalisia arvoihin tai vakauksiin tai näihin näkökulmiin liittyviä muutoksia sosiaalisiin suhteisiin.
F0003	Periaatteellisia kysymyksiä lääkkeen eettisistä ulottuvuuksista	Minkälaisia tunnistamattomia tai tahattomia seurauksia lääkkeellä ja sen käyttöön otolla voi olla eri osapuolille?	Ei	Arvioitavien lääkkeiden käyttöön ei liity tahattomia tai kätkeytyä eettisiä seurauksia.
F0004	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Uhkaako lääkkeen käyttöönotto tai käyttö potilaiden itsemääräämisoikeutta?	Ei	Arvioitavien lääkkeiden käyttöön ei liity eroavaisuuksia potilaiden itsemääräämisoikeuden suhteen.
F0005	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Käytetäänkö lääkettä potilaille, jotka ovat erityisen haavoittuvaisia itsemääräämisoikeuden suhteen?	Ei	Arvioitavilla lääkehoidoilla ei ole tässä suhteessa eroa arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä.
F0007	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Haastaako tai muuttaako lääkkeen käyttöönotto ammatillisia arvoja, ammattietiikkaa tai perinteisiä ammattirooleja?	Ei	Arvioitavilla lääkehoidoilla ei ole tässä suhteessa eroa arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä.
F0008	Ihmisarvon kunnioitus (Digniteetti)	Vaikuttaako lääkkeen käyttöönotto tai käyttö ihmisarvon kunnioitukseen?	Ei	Arvioitavan lääkkeen käyttöönotto tai käyttö ei vaikuta ihmisarvon kunnioitukseen.
F0017	Vaikuttavuus	Mitkä lääkkeen käytön päämäärät ja tulosmuuttujat ovat tärkeimpiä ja miten niitä tulisi arvioida?	Kyllä	Mitkä dabigatranin käytön päämäärät ja tulosmuuttujat ovat tärkeimpiä potilaan ja yhteiskunnan näkökulmasta ja miten niitä tulisi arvioida?

**Liitetaulukko 22.** Arviointielementit, joita käytetään organisatoristen tekijöiden arvioinnissa.

ID	Aihe	Kysymys	Oleellinen Kyllä/Ei	Tutkimuskysymyksen selvennys/perustelu epäoleellisuudelle
G0001	Prosessi	Minkälaisia vaikutuksia lääkkeellä on työnkulkuun ja potilasvirtaan?	Kyllä	Minkälaisia vaikutuksia dabigatraanihoidolla on työnkulkuun ja potilasvirtaan varfariiniin verrattuna?
G0002	Prosessi	Minkälainen on potilaan ja omaisten osuus hoidon toteuttamisessa?	Ei	Ei sisälly lääkekohtaiseen arviointiin.
G0004	Prosessi	Minkälaista yhteistyötä ja tiedotusta toimenpiteistä tarvitaan?	Ei	Ei sisälly lääkekohtaiseen arviointiin.
G0005 (sis. F0012)	Rakenne	Mitä seuraamuksia lääkkeen käyttöönotosta on hoidon hajauttamiseen tai keskittämiseen?	Kyllä	Mitä seuraamuksia dabigatraanin käyttöönotosta on hoidon hajauttamiseen tai keskittämiseen varfariiniin verrattuna?
G0006 (sis. B0007, B0008)	Rakenne	Mitä investointeja tarvitaan (tarvikkeita tai tiloja)?	Kyllä	Tarvitaanko dabigatraanin käytössä erillisiä investointeja?
G0009 (sis. I0011, I0012)	Johtaminen	Kuka päättää, ketkä potilaat saavat uuden lääkkeen ja millä perusteella? Onko lääke yhtäläisesti saatavilla kaikille kansalaisille? Onko lääke korvattava?	Kyllä	Kuka päättää, ketkä potilaat saavat uuden lääkkeen ja millä perusteella? Onko lääke yhtäläisesti saatavilla kaikille kansalaisille? Millainen korvattavuus dabigatraanilla on eteisvärinän antikoagulaatiohoitona?
GXXY (sis. B0010, B0011)	Rakenne	Minkälaisia valvonta- ja seurantajärjestelmiä tarvitaan?	Kyllä	Valvotaanko tai seurataanko dabigatraanihoidon käyttöä?

**Liitetaulukko 23.** Arviointielementit, joita käytetään sosiaalisten tekijöiden arvioinnissa.

ID	Aihe	Kysymys	Oleellinen Kyllä/Ei	Tutkimuskysymyksen selvennys/perustelu epäoleellisuudelle
H0002	Tärkeät elämän osa-alueet	Kuka potilaan lisäksi on tärkeä osapuoli, johon lääkkeen käyttö saattaa vaikuttaa?	Ei	Ei kuulu lääkekohtaiseen arviointiin.
H0004 (sis. H0001)	Tärkeät elämän osa-alueet	Mihin potilaan elämän tärkeisiin osa-alueisiin lääkkeen käyttöönotto voi aiheuttaa muutoksia ja miten?	Kyllä	Mihin elämän osa-alueisiin dabigatranin käyttö vaikuttaa ja kuinka? Kuinka vaikutus eroaa varfariinihoidon vaikutuksesta?
H0005	Tärkeät elämän osa-alueet	Minkälaisia muutoksia lääkkeen käyttöönotto ja käyttö aiheuttaa potilaan fyysiseen ja psyykkiseen toimintakykyyn elämän tärkeillä osa-alueilla?	Ei	Ei kuulu lääkekohtaiseen arviointiin.
H0006	Yksilö	Miten potilaat ja muut tärkeät osapuolet reagoivat lääkkeen käyttöönottoon?	Ei	Ei kuulu lääkekohtaiseen arviointiin.
H0009	Kommunikaatio	Mitkä tekijät vaikuttavat potilaan päätöksentekoon hoitoa valittaessa?	Ei	Ei kuulu lääkekohtaiseen arviointiin.



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

Postiosoite: PL 55, 00301 Helsinki | Käyntiosoitteet: Mannerheimintie 103b, Helsinki |  
Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Mikrokatu 1, Kuopio

ISBN 978-952-5624-25-0