



BP.401.4.2025.BW

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 17/2025
w dniu 28 kwietnia 2025 roku
w formie wideokonferencji**

Maciej Karaszewski otworzył posiedzenie o godzinie 10:34.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 7 osób):

1. Katarzyna Galas
2. Roman Junik
3. Maciej Karaszewski
4. Marcin Kołakowski
5. Ewa Obuchowicz
6. Jacek Rubik
7. Zbigniew Siudak
8. Anna Socha-Banasiak
9. Aleksandra Zasada

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Bellix (bilastinum) we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej).
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Mibrex (rivaroxabanum) we wskazaniu w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.
4. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Żaden z członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów. Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) przyjęła proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analitik Agencji zaprezentował dane z raportu w sprawie leku Bellix (bilastinum).

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Ewa Obuchowicz.

W doprecyzowaniu treści stanowiska udział wzięli: Maciej Karaszewski, Ewa Obuchowicz i Marcin Kołakowski.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analitik Agencji streścił raport dot. produktu leczniczego Mibrex (rivaroxabanum).

W dyskusji Rady udział wzięli: Ewa Obuchowicz, Marcin Kołakowski i Maciej Karaszewski.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Roman Junik, a w doprecyzowaniu jego treści uczestniczyli: Maciej Karaszewski, Aleksandra Zasada, Roman Junik i Anna Socha- Banasiak.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:28.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 48/2025 z dnia 28 kwietnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Bellix (bilastinum), we wskazaniu: objawowe
leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek oraz
pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej)**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bellix (bilastinum), tabletki, 20 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991496630, we wskazaniu: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Bilastyna należy do leków przeciwhistaminowych II generacji, które blokują selektywnie obwodowe rec. H1. Do leków tych należą cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, feksofenadyna, loratadyna i rupatadyna. Leki te są stosowane doustnie w terapii przewlekłej. Zarejestrowane wskazania kliniczne dla tej grupy leków obejmują m.in. objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (ANN) i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż.

Objawy ANN występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE. Połączenie się alergenu z IgE na powierzchni komórek immunokompetentnych powoduje uwolnienie histaminy i innych mediatorów zapalenia, które są przyczyną pojawienia się typowych objawów klinicznych (wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, kichanie, świąd, a nieco później zatkanie nosa). W efekcie toczącego się procesu zapalnego dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego oraz stanu nadreaktywności błony śluzowej nosa. Częstość występowania ANN zwiększa się wraz z wiekiem. W Polsce w grupie dzieci 13–14-letnich jest to odpowiednio 14% - 17% (dane sprzed 10 lat). Odpowiednie leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia.

Pokrzywka, dla której charakterystycznym objawem jest występowanie bąbli może mieć przebieg ostry lub przewlekły. Samoistne remisje zdarzają się często, ale u znacznego odsetka chorych objawy występują, przynajmniej okresowo,

przez wiele lat. Ostrej pokrzywki doświadcza w ciągu życia 10–25% osób, częściej z atopią. Pokrzywka przewlekła występuje rzadziej i dotyczy 0,5–5% populacji ogólnej. Częstość występowania pokrzywki u dzieci szacuje się na 2,1–6,7%. W Polsce pokrzywka ostra, występuje u 4,5–15% dzieci.

Podobne wnioski o refundację doustnych preparatów handlowych leków przeciwhistaminowych II generacji były wcześniej przez Agencję rozpatrywane. W 2012 r. Agencja uznała za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu bilastyny (Clatra) ze względu na skuteczność podobną do innych dostępnych terapii i wyższą cenę leku. Natomiast w 2013 r. Agencja wydała pozytywne stanowisko dla refundacji preparatu desloratadyny (Hitaxa), a w 2021 r. dla produktu leczniczego rupatadyny (Rupaller) we wspomnianym wskazaniu. We wniosku złożonym w lutym br. o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego bilastyny (Bellix) Wnioskodawca jako komparator wskazał inne leki przeciwhistaminowe II generacji refundowane w Polsce w grupie limitowej 207.1 (leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne), które są stosowane w identycznych wskazaniach jak wnioskowana technologia. Do leków tych należą: cetyryzyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna.

Dowody naukowe

Zgodnie z obserwacjami klinicznymi bilastyna jest skuteczna w leczeniu objawowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (ANN) i spojówek (sezonowego i całorocznego). Pacjenci cierpiący na pokrzywkę mogą również odnieść korzyści ze stosowania bilastyny ze względu na jej skuteczność w łagodzeniu objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej, w tym uczucia swędzenia. Bilastyna jest dobrze tolerowana przez dorosłych pacjentów, a całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z jej stosowaniem u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, czy pokrzywką była generalnie podobna do tej obserwowanej w przypadku placebo. Wyniki analizy klinicznej wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa bilastyny, z tym że w większości są to dane krótkoterminowe. Niska częstość występowania senności w przypadku bilastyny może mieć duże znaczenie, ponieważ sam alergiczny nieżyt nosa może mieć działanie uspokajające i upośledzać funkcje psychomotoryczne u dotkniętych nim pacjentów. W badaniach przewlekłych u pacjentów cierpiących na pokrzywkę stwierdzono, że bardzo niskie ryzyko działań niepożądanych na poziomie placebo pozostaje niezmiennie w dłuższej perspektywie, bez dowodów na zwiększoną ospałość w czasie lub wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub funkcje psychomotoryczne.

W badaniach klinicznych randomizowanych u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek porównywano działanie bilastyny z działaniem cetyryzyny, lewocetyryzyny, desloratadyny i rupatadyny.

W przypadku większości porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla punktów końcowych dotyczących zmiany wyniku oceny nasilenia objawów (TSS/MTSS) oraz zmiany wyniku objawów nosowych (TNSS/NSS). Wyniki badań randomizowanych obejmujących pacjentów z pokrzywką (wyniki w zakresie MTSS, TSS, SIE) nie wykazały jednoznacznej przewagi bilastyny nad cetyryzyną i lewocetyryzyną. W związku z brakiem badań randomizowanych bezpośrednio porównujących bilastynę z desloratadyną, loratadyną i rupatadyną w populacji pacjentów z pokrzywką przeprowadzono porównanie pośrednie, które nie wykazało przewagi bilastyny nad komparatorami. Ponadto nie odnaleziono badań z zakresu efektywności praktycznej dla bilastyny we wskazaniu alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek spełniających założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Brakuje dobrze zaprojektowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wszystkich leków przeciwhistaminowych II generacji.

Problem ekonomiczny

Wg oszacowań wnioskodawcy wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Bellix spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 139 tys. zł w 1. roku refundacji i o ok. 225 tys. zł w 2. roku refundacji. Przeprowadzona analiza dopłat pacjentów wykazała, że rozpoczęcie refundacji bilastyny spowoduje redukcję wysokości dopłat pacjentów [REDAKTOWANO] w każdym miesiącu refundacji, co przełoży się na roczne oszczędności dla pacjentów [REDAKTOWANO]. Przy założeniu, że Bellix nie zostanie uwzględniony na liście D1 i D2, czyli będzie objęty refundacją na poziomie 30% zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym, oszczędności NFZ będą większe niż w scenariuszu podstawowym (ok. 0,6 mln zł w I roku i ok. 1 mln zł w II roku refundacji), ale niższe będą oszczędności dla pacjentów [REDAKTOWANO].

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy są korzystne dla budżetu płatnika publicznego, ale przedstawiona analiza ma pewne ograniczenia. Niepewne są dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku technologii wnioskowanej, które prognozowano na podstawie danych sprzedażowych leków dotychczas refundowanych w ramach grupy limitowej 207.1. Kolejną istotną kwestią jest to, że część leków z tej grupy jest refundowana także w innych wskazaniach off-label, co dodatkowo zwiększa niepewność oszacowań. Niepewność dotyczy również sposobu przejmowania udziałów przez bilastynę, ponieważ jeżeli udziały te będą przejmowane w większym stopniu od najtańszych lub najdroższych leków z grupy 207.1, wysokość wykazanych oszczędności może się zmienić. Wydaje się również, że przyjęty w analizie

BIA dwuletni horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku produktów przeciwhistaminowych dostępnych w ramach grupy 207.1. Odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych: dwie pozytywne i trzy negatywne z powodu braków formalnych lub decyzji o braku konieczności oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego bilastyny.

Główne argumenty decyzji

- w dotychczas przeprowadzonych randomizowanych badaniach klinicznych wykazano porównywalną skuteczność bilastyny i większości komparatorów;*
- przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna ma szereg ograniczeń, dlatego trudno jednoznacznie określić skutek wprowadzenia wnioskowanej refundacji produktu leczniczego Bellix na budżet podatnika.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.5.2025 Wniosek o objęcie refundacją leku Bellix (bilastyna) we wskazaniu: Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek (sezonowego i całorocznego) oraz pokrzywki u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej); data ukończenia: 16 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AKL-Abello A/S



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 49/2025 z dnia 28 kwietnia 2025 roku
w sprawie oceny leku Mibrex (rivaroxabanum) we wskazaniu:
w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u
dorosłych chorych

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mibrex (rivaroxabanum), tabletki powlekane 2,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991440350 we wskazaniu: w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 15.01.2025 r., znak PLR.4500.4125.2024.4.DŻY (data wpływu do AOTMiT 15.01.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Mibrex (rivaroxabanum), tabletki powlekane 2,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991440350, we wskazaniu: w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Wnioskowana technologia: Produkt leczniczy: Mibrex (rivaroxabanum), tabletki powlekane 2,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991440350. Wnioskowane wskazanie: w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji): lek refundowany dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Deklarowany poziom odpłatności:

30%. Proponowana cena zbytu netto: 29,00 PLN – tabl. powł., 2,5 mg, 28 szt. Wniosek nie obejmuje instrumentów dzielenia ryzyka.

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano, żeby wpływał na płytki krwi.

Ponadto dla produktu leczniczego Mibrex dostępne są opakowania w dawce 10 mg, 15 mg, 20 mg rywaroksabanu (tabl. powł. i kaps. twarde).

Zarejestrowane wskazania do stosowania: produkt Mibrex, podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi. Produkt Mibrex, podawany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (Coronary Artery Disease, CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (Peripheral Artery Disease, PAD) obciążonych wysokim ryzykiem.

Choroba wieńcowa (ICD-10: I20- I25) powstaje wskutek нефизjologicznego, patologicznego procesu polegającego na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdżiowych. Blaszkі miażdżycowe zlokalizowane w tętnicach potencjalnie mogą prowadzić do ich zwężenia i/lub zamknięcia.

Charakter CAD wiąże się z różnorodnymi manifestacjami klinicznymi, które można podzielić na ostre zespoły wieńcowe (OZW) oraz przewlekłe zespoły wieńcowe (CCS). Stabilna choroba wieńcowa objawia się zazwyczaj bólem w klatce piersiowej.

Choroba tętnic obwodowych (PAD, ICD-10 I70.2, I70.9, I73.9, I74.3, I74.4.) to zaburzenie naczyniowe, charakteryzujące się ograniczeniem przepływu krwi przez naczynia dostarczające krew do obszarów ciała innych niż serce i mózg. Najczęściej jest powodowana pojawieniem się okluzji miażdżycowo-zakrzepowych bądź zwężeniem tętnic, ale może wystąpić także wskutek zapalenia naczyń. Chorzy na PAD najczęściej zgłaszają się z niespecyficznym dyskomfortem zlokalizowanym w okolicy pleców, pośladków lub nóg. Może pojawić się także przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynom, objawiające się obecnością niedokrwiennego bólu spoczynkowego, zgorzeli lub owrzodzenia kończyny dolnej.

Szacuje się, że częstość występowania dławicy piersiowej zwiększa się u obu płci z wiekiem i wynosi 5-14%. Zapadalność na dławicę piersiową wynosi 2-4/1000 osób, a chorobowość 20-40/1000 osób. Roczną zapadalność na niepowikłaną

dławicę piersiową szacuje się na 1,0% wśród mężczyzn i kobiet w wieku 45-65 lat, 4% wśród kobiet i mężczyzn w wieku 75-84 lat. Roczna śmiertelność z powodu dławicy piersiowej wynosi 1,2-3,8%. Roczna śmiertelność z przyczyn sercowych wynosi 0,6-1,4%.

Częstość występowania choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych wzrasta w kontekście starzejącej się populacji i czynników ryzyka, takich jak otyłość i cukrzyca. Badania populacyjne szacują, że jest trzy razy więcej bezobjawowych chorych z PAD kończyn dolnych niż chorych objawowych. Choroba tętnic obwodowych charakteryzuje się wysokim ryzykiem zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn, w tym ostrego niedokrwienia kończyn i poważnej amputacji, a także poważnych zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych. Standaryzowany względem wieku globalny wskaźnik zachorowalności związany z PAD w roku 2019 wyniósł 127,1 na 100 tys. osób. obserwowano wyższe wskaźniki zachorowalności wśród kobiet w porównaniu do mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych. Według różnych danych populacja jest szacowana od 1 do 2 mln osób.

Zalecana dawka rywaroksabanu to 2,5 mg dwa razy na dobę.

Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o regularne dokonywanie oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia.

U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanych procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwplatek, należy przeanalizować, czy stosowanie rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwplatekowego.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwplatekową badano jedynie u pacjentów po niedawno przebyłym OZW w skojarzeniu z ASA plus kłopidogrelem/tyklopidyną oraz po niedawno przebyłym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD w skojarzeniu z ASA i, w razie potrzeby, krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu.

Lek referencyjny to Xarelto, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008 r. Pozwolenie we wnioskowanym wskazaniu: 23.08.2018 r.

Rywaroksaban w dawce 10 mg posiada rejestrację we wskazaniach: Profilaktyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Rywaroksaban w dawkach 15 mg i 20 mg posiada rejestrację we wskazaniach: Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Aktualnie w Polsce spośród wskazanych w wytycznych leków przeciwplatek z grupy antagonistów receptora P2Y₁₂ objęty refundacją jest tylko kłopidogrel, przy czym we wskazaniu odmiennym od rozpatrywanego w niniejszym wniosku (m.in. stan po zawale bez uniesienia odcinka ST maksymalnie do 12 miesięcy stosowania). Pozostałe wymienione w wytycznych opcje terapeutyczne tj. tikagrelor i prasugrel nie są objęte w Polsce finansowaniem ze środków publicznych.

Produkt leczniczy Mibrex nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT, natomiast ocenie podlegał lek Xarelto, zawierający tę samą substancję czynną w dawce 2,5 mg, w ramach wniosku o objęcie refundacją we wskazaniu węższym niż oceniane, tj.: leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies. Xarelto uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2019 z dnia 1 lipca 2019 r. Jako główne argumenty decyzji wymieniono: brak przekonujących danych, iż korzyści ze stosowanej technologii nie zostaną zniwelowane przez działania uboczne pod postacią krwawień, brak wpływu na przeżycie i zbyt wysoka cena leku, nie odpowiadająca jego małej dawce. Z kolei rekomendacja Prezesa Agencji nr 51/2019 z dnia 4 lipca 2019 r. była pozytywna pod warunkiem zaproponowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) opartego o wolumen sprzedaży.

Ponadto Xarelto podlegał ocenie również w innych zarejestrowanych wskazaniach. W 2013 r. przeprowadzono ocenę zasadności finansowania ze środków publicznych Xarelto (rywaroksaban) w dawce 15 i 20 mg w leczeniu zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i ZP u dorosłych. Zarówno Rekomendacja Prezesa, jak i Stanowisko Rady Przejrzystości były negatywne. Jednocześnie Rekomendacja Prezesa oraz Stanowisko Rady Przejrzystości były pozytywne dla wskazania: Xarelto (rywaroksaban) u chorych z zatorowością płucną (ZP) oraz w profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) u dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia.

Dowody naukowe

Komparatorem dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu jest kwas acetylosalicylowy.

Istnieją 4 badania pierwotne, w tym trzy badania RCT oceniające skuteczność RYW w dawce 2,5 mg w skojarzeniu z ASA (75-100 mg):

- badanie obejmujące populację dorosłych chorych z CAD i/lub PAD (COMPASS oraz jego przedłużoną otwartą fazę - LTOLE) z czynnikami ryzyka w postaci niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, cukrzycy, udaru niedokrwinnego innego niż lakunarny, palenia tytoniu oraz nadciśnienia;
- badanie obejmujące chorych z PAD po rewaskularyzacji (VOYAGER PAD) z czynnikami ryzyka w postaci niewydolności serca, poziomu eGFR < 60 ml/min/1,73m² cukrzycy, nadciśnienia, palenia tytoniu, objawowej CAD, zawału mięśnia sercowego, znanej choroby tętnicy szyjnej, hiperlipidemii;
- badanie obejmujące populację chorych z przewlekłą niewydolnością serca, frakcją wyrzutową lewej komory serca ≤ 40%, CAD oraz z podwyższonym stężeniem peptydów natriuretycznych w osoczu, przy braku migotania przedsionków, po leczeniu epizodu zaostrzenia niewydolności serca (COMMANDER HF) z czynnikami ryzyka w postaci nadciśnienia, cukrzycy, przebytego udaru oraz przebytego zawału mięśnia sercowego
- oraz badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne obejmujące populację chorych z CAD i/ lub PAD oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej (rejestr XATOA).

Ponadto istnieją wyniki badań wtórnych, w tym metaanalizy sieciowe:

- Al Hennawi 2024, Bucci 2024, Cappato 2021, Khan 2020, Liu 2023, Navarese 2023, Sibbing 2024, Willems 2022a, Anand 2022 porównującą wyniki z badania COMPASS i VOYAGER PAD dla chorych z PAD;
- Przegląd systematyczny CADTH 2019, oceniający skuteczność RYW + ASA w zapobieganiu udarowi, zawałowi mięśnia sercowego i zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w zapobieganiu niedokrwieniu kończyn i zgonom u chorych na CAD z/ bez PAD (na podstawie badania COMPASS).

COMMANDER HF (mediana okresu obserwacji wynosiła 21,1 mies. [zakres: 12,9; 32,8])

W badaniu COMMANDER HF IS różnicę na korzyść interwencji RYW + ASA vs PLC + ASA wykazano dla punktu końcowego obejmującego zdarzenia związane z udarem (2,0% vs 3,0%, HR (95% CI): 0,66 (0,47; 0,95), p=0,025), nie raportowano natomiast IS różnic dla zdarzeń związanych z zawałem mięśnia

sercowego (3,9% vs 4,7%, HR (95% CI): 0,83 (0,63; 1,08), p = nie obliczono). Nie obserwowano IS różnic pomiędzy RYW + ASA vs PLC + ASA również dla zgonów z dowolnej przyczyny, a także zgonów z przyczyn CV. Dodatkowo, w badaniu COMMANDER HF, w przypadku pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, udar, zawał mięśnia sercowego nie odnotowano IS różnicy pomiędzy RYW + ASA vs PLC + ASA. Zgony w badaniu COMMANDER-HF były zdominowane przez niewydolność skurczową serca i nagły zgon sercowy, przy których nie oczekiwano by poprawy przy leczeniu przeciwzakrzepowym. Zgodnie z tym wnioskiem, analiza post-hoc, która wykluczała niewydolność serca i nagły zgon sercowy, sugerowała, że rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie był skuteczny w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym.

COMPASS (średni okres obserwacji wynosił 23 miesiące (maksymalnie 47))
W badaniu COMPASS dla populacji CAD i/ lub PAD odnotowano IS różnice na korzyść RYW + ASA vs. PLC + ASA w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia I-rzędowego złożonego punktu końcowego MACE, (IS zmniejszenie ryzyka MACE (populacja ITT): 4,1% vs 5,4% odpowiednio dla RYW + ASA vs ASA, HR= 0,76 (0,66; 0,86), $p<0,0001$ (pierwsze zdarzenia) oraz 4,7% vs 6,4%, HR=0,75 (0,66; 0,85), $p<0,0001$ (wszystkie zdarzenia)). Występowanie II rzędowego punktu końcowego złożonego z: 1) udaru niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego, ostrego niedokrwienia kończyn lub zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca 2) udaru niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego, ostrego niedokrwienia kończyn lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych raportowano także IS rzadziej w grupie RYW + ASA vs. PLC + ASA.

VOYAGER PAD (mediana okresu obserwacji wynosiła 28 miesięcy (IQR: 22; 34))
IS różnice na korzyść RYW + ASA vs. PLC + ASA odnotowano dla populacji ogółem (ITT oraz OnT) oraz dla chorych poniżej 75 r.ż. dla pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego wystąpienie któregośkolwiek zdarzenia spośród ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

IS różnice na korzyść rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym obserwowano w populacji ogółem dla zdarzenia związanego z ostrym niedokrwieniem kończyn. IS różnic nie obserwowano w przypadku poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego oraz udaru niedokrwiennego mózgu. W ramach drugorzędowych punktów końcowych, w ramieniu RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA odnotowano IS mniejszą częstość ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego mózgu lub zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca, nieplanowanej

rewaskularyzacji kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny (populacja ogółem i chorzy < 75 r.ż.), hospitalizacji z powodu zdarzenia wieńcowego lub obwodowego o charakterze zakrzepowym, zgonu z dowolnej przyczyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych.

Jakość przeglądów oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook oraz na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy Bucci 2024, Cappato 2021, Khan 2020, Navarese 2023, Sibbing 2024 i Willems 2022a, CADTH 2019 uzyskały ocenę bardzo niską (AMSTAR 2) oraz 5/5 punktów wg kryteriów Cook, natomiast jakość przeglądu Liu 2023 określono jako niską (kryteria Cook: 5/5 punktów).

Wyniki badań wtórnych

Analiza 9. opracowań wtórnych wykazała m.in., że niska dawka rywaroksabanu nie zmniejsza ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ani zgonu z dowolnych przyczyn w porównaniu z grupą kontrolną u chorych z chorobą niedokrwinną serca (Khan 2020). W związku ze zwiększonym ryzykiem krwawienia RYW powinien być przepisywany z ostrożnością i wyłącznie chorym, u których ryzyko zdarzeń niedokrwiniowych jest wyższe niż ryzyko krwawień. Dodatkowo, nie jest pewne, czy rywaroksaban/ASA przynosi jakiegokolwiek dodatkowe korzyści w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia lub codziennego funkcjonowania w porównaniu z samym ASA, ponieważ dowody były ograniczone lub nie istniały wcale (CADTH 2019). W profilaktyce wtórnej u chorych z PAD, kłopidogrel, tykagrelor, ASA + tykagrelor i ASA z niską dawką rywaroksabanu są skuteczniejsze od monoterapii ASA i równie skuteczne w zapobieganiu MACE u chorych z PAD. Z tych czterech terapii tylko ASA z niską dawką RYW wiązała się z większym ryzykiem poważnych krwawień (Willems 2022a).

Jakość życia (COMPASS): Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami RYW + ASA vs. PLC + ASA w zakresie zmiany średniego wyniku EQ-5D względem wartości wyjściowej podczas wizyty po 2 latach ani wizyty końcowej. Dodatkowo, brak zdarzeń głównych wiązał się z najwyższą jakością życia we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Wystąpienie zdarzenia głównego prowadziło do obniżenia jakości życia we wszystkich podgrupach.

Bezpieczeństwo: IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA raportowano poważne krwawienia (w tym zarówno ciężkie jak i umiarkowane i łagodne), poważne krwawienia prowadzące do hospitalizacji (ciężkie, umiarkowane i łagodne) oraz poważne lub niewielkie krwawienia, od łagodnego do ciężkiego stopnia nasilenia. W przypadku poważnych krwawień odnotowano IS różnice na niekorzyść RYW + ASA vs PLC+ASA - zarówno w przypadku poważnych krwawień ogółem, innych poważnych krwawień, krwawień wymagających

hospitalizacji, krwawień wymagających hospitalizacji z noclegiem, poważnych krwawień zgodnie z kryteriami ISTH oraz transfuzji w czasie 48h po krwawieniu. Najczęściej obserwowaną lokalizacją poważnych krwawień, były krwawienia żołądkowo-jelitowe występujące IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA. Niewielkie krwawienia raportowano również IS częściej w grupie chorych stosujących rywaroksaban i kwas acetylosalicylowy vs placebo i ASA (w tym niewielkie krwawienia w obrębie skóry lub miejscu wkłucia, krwawienia żołądkowo-jelitowe, w obrębie nosa oraz w obrębie układu moczowego).

W badaniu COMPASS, VOYAGER PAD i COMMANDER HF nie odnotowano IS różnicy między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

W badaniu VOYAGER PAD ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem i prowadzące do przerwania leczenia także występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów.

W XATOA zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8,4% chorych stosujących RYW, a ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem RYW u 1,9% chorych. Przerwanie leczenia RYW z powodu TEAE raportowano dla 11,5% chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 2,0% chorych. Krwawienia w czasie leczenia wystąpiły u 6,5% chorych, a ciężkie krwawienia u 1,1% chorych. TEAE ogółem wystąpiły u 34% chorych stosujących RYW, natomiast ciężkie TEAE u 17% chorych.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać, niezgodność populacji wnioskowanej względem populacji uwzględnionej w badaniach pierwotnych włączonych do AKL. Wnioskowane wskazanie nie precyzuje czynników ryzyka, które definiowałyby włączenie chorych z CAD lub objawowym PAD do leczenia rywaroksabanem w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym.

Wytyczne kliniczne

Terapia kwasem acetylosalicylowym (ASA) jest standardowym leczeniem (ESC 2021, ESC 2024a, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023) u pacjentów z chorobą wieńcową (CAD). W przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niedokrwienych oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia w przypadku długoterminowej profilaktyki wtórnej zalecane jest w CAD dodanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg (ESC 2021, ESC 2024a, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023), według ESC 2024a alternatywnie można też zastosować kłopidogrel, prasugrel, bądź tikagrelor.

Pojedyncza terapia przeciwplatekowa ASA jest też standardowym leczeniem w objawowej chorobie tętnic obwodowych (PAD) w celu zmniejszenia częstości występowania MACE (ESC 2024b, ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS 2024, CCS 2022, ESVS 2023), alternatywnie zaleca się kłopidogrel

(ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS 2024, CCS 2022), jedynie wytyczne ESVS 2023 wskazują kłopidogrel jako lek pierwszego wyboru w tej populacji chorych. Terapia skojarzona rywaroksabanem 2,5 mg i ASA jest zalecana w PAD w przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia, a także u pacjentów z PAD bez dużego ryzyka krwawienia po rewaskularyzacji kończyny dolnej (ESC 2024b, ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS 2024, CCS 2022, ESVS 2023). Dodatkowo CCS 2022 zaleca leczenie skojarzone rywaroksabanem +ASA także w przypadku PAD z niskim ryzykiem krwawienia w przypadku braku chorób kończyn wysokiego ryzyka lub chorób współistniejących wysokiego ryzyka.

Problem ekonomiczny

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Mibrex będzie on dostępny dla pacjentów za odpłatnością 30% w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Mibrex ma być refundowana w ramach Istniejącej grupy limitowej 22.1., Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa.

Instrument dzielenia ryzyka. Nie zaproponowano.

Produkt leczniczy Mibrex tabletki powlekane 2,5 mg, 28 tabl. jest dostępny w obrocie na terenie Polski. Według danych na stronie www.gdziepolek.pl (stan na 15.04.2025 r.) zakres cen wynosi od 27,89 zł do 49,99 zł (50 aptek). Z kolei lek referencyjny Xarelto (rivaroxabanum), 2,5 mg, 28 tabl. zgodnie z informacjami na stronie www.gdziepolek.pl jest dostępny w cenie detalicznej od 59,00 PLN.

W celach poglądowych przedstawiono zestawienie cen zbytu netto obecnie refundowanych prezentacji leku Mibrex (na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ) w porównaniu do zaproponowanej ceny zbytu netto dla leku Mibrex 2,5 mg. CZN za mg rywaroksabanu w postaci tabletek powlekanych wynosi 0,09 PLN/mg, natomiast w postaci kapsułek twardych 0,13 PLN/mg.

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania rywaroksabanu (Mibrex) przyjmowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w porównaniu

z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych z PAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 93 449 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 93 324 PLN/QALY z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych na CAD+PAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 178 249 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 177 602 PLN/QALY z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych na CAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 173 633 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 173 008 PLN/QALY z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

[redacted] Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Mibrex wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej w każdej z wnioskowanych subpopulacji chorych.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy mieszczą się w zakresie (w zależności od uwzględnionej populacji i perspektywy) od 36,36 PLN do 70,35 PLN.

Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia analizy ekonomicznej, w tym brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 47 miesięcy). W AE wnioskodawcy ryzyko zdarzeń głównych oraz zgonów sercowo-naczyniowych oszacowano przy uwzględnieniu wzrostu ryzyka zgodnie z danymi z publikacji Wilson 2012 ($HR=1,03$ dla zdarzeń głównych i $HR=1,05$ dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych). Przyjęcie takich założeń, a w szczególności stałego w czasie współczynnika HR dla porównania wnioskowanej interwencji z terapią referencyjną stanowi bardzo duże

uproszczenie analizy i wiąże się ze znacznym ograniczeniem wiarygodności długoterminowych wyników zdrowotnych analizy. Ponadto w przypadku subpopulacji CAD+PAD uwzględniono wyniki z badania COMPASS dla całkowitej populacji z badania COMPASS, ze względu na to, iż wyniki w ramach analizy klinicznej dotyczące subpopulacji CAD+PAD raportowano wyłącznie dla złożonych punktów końcowych.

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mibrex (rywaroksaban, RYW) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Mibrex w wariantach podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku refundacji. Spośród [redacted] pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w I roku refundacji, [redacted] to pacjenci z CAD, [redacted] to pacjenci z PAD, a [redacted] to pacjenci z CAD+PAD. W II roku refundacji, spośród [redacted] pacjentów [redacted] to pacjenci z CAD, [redacted] to pacjenci z PAD a [redacted] to pacjenci z CAD+PAD.

W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Mibrex w populacji ogólnej (tj.: CAD bez PAD, CAD+PAD oraz PAD bez CAD) nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 37,3 mln PLN w I. roku refundacji i 64,9 mln PLN w II. roku refundacji. Uwzględniając podział na poszczególne subpopulacje, w populacji pacjentów z CAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 5,12 mln PLN i 9,18 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji. W populacji pacjentów z PAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 31,57 mln PLN i 54,58 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji. W populacji pacjentów z CAD+PAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 0,61 mln PLN i 1,11 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej i przyjętych udziałów w rynku. Oszacowania przeprowadzono [redacted]

[redacted] Ilość zastosowanych przez wnioskodawcę założeń oraz wykorzystanie danych na [redacted] budzi niepewność co do uzyskanych wyników. Należy jednocześnie podkreślić, iż opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję nie były spójne w zakresie liczebności populacji, jak i udziałów rywaroksabanu w scenariuszu nowym. Z tego samego względu

brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

Rekomendacje refundacyjne

NICE 2019 pozytywna, SMC 2019 pozytywna warunkowo, tylko chorzy bez podwójnej terapii przeciwplatekowej, HAS 2019 negatywna, CDA-AMC 2018 pozytywna warunkowa tylko u chorych ze współistniejącą CAD i PAD, RYW nie powinien być refundowany u chorych, u których występuje wyłącznie CAD lub PAD, ani u chorych z którąkolwiek z poniższych cech: z wysokim ryzykiem krwawienia; udar mózgu przebyty w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek udar krwotoczny/lakunarny w wywiadzie; ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową <30% lub objawami klasy III lub IV zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); eGFR <15 ml/min; konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, terapii przeciwplatekowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej.

Główne argumenty decyzji

- Brak dowodów na długotrwały efekt i bezpieczeństwo ocenianej terapii we wnioskowanej populacji;*
- Rekomendacje kliniczne wskazują zawężoną populację w stosunku do wnioskowanej;*
- Wysokie obciążenie dla budżetu płatnika.*

Uwaga Rady

Rada uważa za zasadną refundację Mibrex 2,5 mg we wskazaniu u chorych ze współistniejącą CAD i PAD, z wyłączeniem chorych z którąkolwiek z poniższych cech: z wysokim ryzykiem krwawienia; udar mózgu przebyty w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek udar krwotoczny/lakunarny w wywiadzie; ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową <30% lub objawami klasy III lub IV zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); eGFR <15 ml/min; konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, terapii przeciwplatekowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.4.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Mibrex (rivaroxabanum) we wskazaniu: w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych”; data ukończenia: 17 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A..

¹ podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)