



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Roteas (edoksaban)

we wskazaniu:

w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny.

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.202

1 Spis treści

1	Spis treści	2
2	WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW.....	3
3	Kluczowe informacje / podsumowanie	4
	Przedmiot analizy	4
	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	4
	Ocena wielkości populacji docelowej	4
	Ocena siły interwencji.....	4
	Ocena jakości dowodów naukowych.....	4
	Ocena niepewności wnioskowania.....	4
	Podsumowanie	4
5	Przedmiot analizy	5
	5.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	5
	5.2 Dodatkowe informacje.....	6
6	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	6
	6.1 Opis stanu klinicznego	6
	6.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD	7
	6.3 Technologie alternatywne	9
	6.4 Technologie alternatywne wg EMA.....	9
	6.5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	9
	6.6 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia	10
	6.7 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	10
7	Ocena populacji docelowej	11
8	Ocena siły interwencji.....	12
9	Szacowanie LYG.....	19
10	Zagraniczne rekomendacje refundacyjne.....	19
11	Ocena niepewności wnioskowania	20
12	Dodatkowe informacje	20
13	Piśmiennictwo	21

2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. Disability Adjusted Life-Years)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	Raport EMA (ang. European Public Assessment Report)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	Global Burden of Disease
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. Institute for Health Metrics and Evaluation
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LYG	Zyskane lata życia (ang. life years gained)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. Quality Adjusted Life Years)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Years Gained)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. Randomized Controlled Trial)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost)

3 Kluczowe informacje / podsumowanie

Przedmiot analizy

Roteas (edoksaban) we wskazaniu: zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny.

Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ocena wielkości populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano na [] osób.

Ocena siły interwencji

Badanie ENGAGE-AF dostarczyło dowodów na równoważność edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę w porównaniu z warfaryną w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, tj. wszystkich udarów i systemowych zdarzeń zakrzepowych oraz złożonego punktu końcowego, tj. udar niedokrwienny i systemowe zdarzenia zakrzepowe. Dodatkowo, w badaniu wykazano zmniejszenie wskaźników krwawień i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie stosującej edoksaban.

Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie ENGAGE-AF było dużym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy, przeprowadzonym metodą ślepej próby, które dostarczyło dowodów na równoważność edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę w porównaniu z warfaryną w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, tj. wszystkich udarów i systemowych zdarzeń zakrzepowych oraz złożonego punktu końcowego, tj. udar niedokrwienny i systemowe zdarzenia zakrzepowe. Dodatkowo, w badaniu wykazano zmniejszenie wskaźników krwawień i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie stosującej edoksaban. Wpływ dawki 60 mg edoksabanu był spójny w większości analizowanych podgrup. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu ENGAGE-AF zostało ocenione na niskie/niejasne. Niejasność wynikała z trudnością w określeniu wpływu innych czynników na wystąpienie błędu systematycznego.

Ocena niepewności wnioskowania

- -niepewność co do oszacowania populacji, dane zostały zaczerpnięte z AWA Eliquis z 2013 roku
- pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności jest punktem złożonym, co utrudnia interpretację otrzymanych wyników

Podsumowanie

5 Przedmiot analizy

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

5.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Roteas
Substancja czynna	edoksaban
Kod ATC	B01AF03
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2017-04-19
Zarejestrowane wskazanie	W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny.
Oceniane wskazanie	W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny.
Podmiot odpowiedzialny	Berlin-Chemie AG
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Droga podania	doustna
Dawkowanie	60 mg raz na dobę
Czas leczenia	terapia ciągła
Badania przy kwalifikacji	<ul style="list-style-type: none">-przed rozpoczęciem stosowania produktu Roteas należy przeprowadzić badania oceniające czynność wątroby.czynność nerek należy ocenić u wszystkich pacjentów poprzez obliczenie klirensu kreatyniny przed rozpoczęciem leczenia produktem Roteas. Czynność nerek należy również ocenić, jeśli podczas leczenia podejrzewa się zmianę w czynności nerek (np. hipowolemię, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania określonych produktów leczniczych).
Badania przy monitorowaniu	<ul style="list-style-type: none">należy monitorować klirens kreatyniny u wszystkich pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków na początku leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi;leczenie edoksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania. Działanie przeciwzakrzepowe może być ocenione za pomocą skalibrowanego, ilościowego testu anty-Xa, co może ułatwić decyzję kliniczną w określonych sytuacjach np. przedawkowania, czy ratującego życie zabiegu chirurgicznego.zaleca się okresowe kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów stosujących produkt Roteas przez okres dłuższy niż 1 rok;po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Roteas]

5.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	NIE
Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biobodobny	NIE
Lek generyczny	TAK

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

6 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

6.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: I48

Obszar terapeutyczny: Choroby układu krążenia

Migotanie przedsionków jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min) nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm serca.

Migotanie przedsionków może być spowodowane przyczynami:

- sercowymi, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe nabyte, choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie, wady wrodzone serca, zapalenia mięśnia sercowego i osierdza, przebyte operacje serca, zespół chorego węzła zatokowego (zespół tachykardia-bradykardia), zespół preekscytacji, choroby układowe z zajęciem serca (sarkoidoza, skrobiawica, hemochromatoza), nowotwory serca (pierwotnych i przerzutowych);
- pozasercowymi, takimi jak: nadczynność tarczycy, ostre zakażenie, znieczulenie ogólne, choroby płuc, obturacyjny bezdech senny, guz chromochłonny, otyłość, cukrzyca, przewlekłe choroby nerek, substancje (alkohol, tlenek węgla, kofeina, niektóre leki, np. β 2-mimetyki). Wykazano istnienie migotania przedsionków uwarunkowanego genetycznie.

Migotanie przedsionków można podzielić na:

- napadowe (zazwyczaj ustępuje samoistnie \leq 48 godzinach);
- przetrwałe (> 7 dni lub konieczna kardiowersja);
- przetrwałe długotrwałe (> 1 rok);
- utrwalone (zaakceptowane).

Migotaniu przedsionków (szczególnie postaci napadowej) najczęściej towarzyszą nasilone objawy kliniczne, chociaż możliwy jest przebieg bezobjawowy (tzw. nieme migotanie przedsionków), wówczas arytmie rozpoznaje się przypadkowo.

Do objawów zalicza się: kołatanie serca, poty, osłabienie i upośledzona tolerancja wysiłkowa, omdlenia lub zawroty głowy (podmiotowe), niemiarną czynność serca o typie niemiarności zupełnej z towarzyszącym niemiarnym tętnem, ubytek tętna i objawy choroby podstawowej prowadzącej do migotania przedsionków, pobudzenia dodatkowe lub napady częstoskurczów (przedmiotowe). Klasyfikacja EHRA uwzględnia objawy związane z migotaniem przedsionków i tak w klasie: I nie występują objawy podmiotowe, w II mają miejsce objawy łagodne (nie ograniczające codziennej aktywności), w III są objawy ciężkie (ograniczona normalna codzienna aktywność) i w IV objawy uniemożliwiają funkcjonowanie.

U chorego pierwszy wykryty epizod migotania przedsionków może być jedynym napadem albo kolejnym nawrotem napadowego migotania przedsionków lub nawet długotrwałym przetrwałym migotaniem przedsionków. Rocznie ok. 18% przypadków migotania przedsionków napadowego i 30% przetrwałego ulega utraleniu. Migotanie przedsionków u osób z chorobą organiczną serca, obciąża rokowanie powodując 2-krotne zwiększenie śmiertelności. Migotanie przedsionków zwiększa również chorobowość (2-krotnie) i częstość hospitalizacji, ponadto często znacznie pogarsza jakość życia chorego, która może być gorsza niż u chorego po zawale serca lub z zaawansowaną niewydolnością serca. U chorych nieotrzymujących właściwego leczenia przeciwkrzepliwego ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu jest zwiększone średnio 5-krotnie. Przewlekła źle kontrolowana tachyarytmia może prowadzić do rozwój kardiomiopatii tachyarytmicznej i niewydolności serca.

6.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Roteas stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: migotanie i trzepotanie przedsionków I48-I48.92 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii I48. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 129,3 (98,1 - 166,6) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 1 963,2 (1 477,8 - 2 508,7) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 277,6 (216,3 - 352,4);
 - Kobiety: 293,4 (375,7 - 222,8);
 - Mężczyźni: 260,8 (338,4 - 195,2);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 125,2 (96,3 - 152,1);
 - Kobiety: 145,4 (181,5 - 103,3);
 - Mężczyźni: 103,6 (142,2 - 66,6);

Wykres trendu dla DALY i YLL:

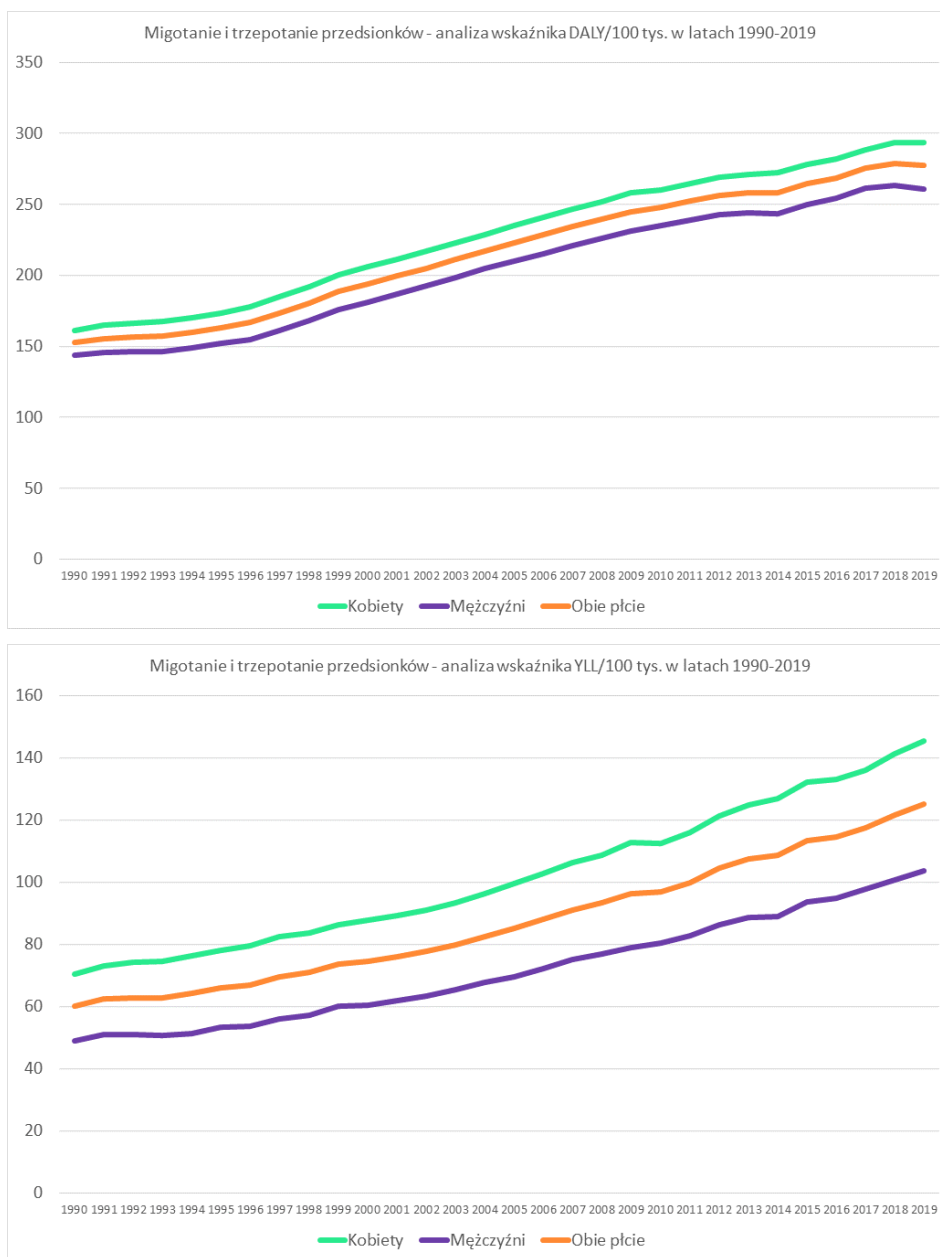


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Migotanie i trzepotanie przedsionków	Zaburzenia przewodzenia w sercu i arytmie serca	pacjent ma okresy szybkiego i nieregularnego bicia serca, zdarzają się sporadyczne omdlenia.	0.224 (0.151-0.312)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Migotanie i trzepotanie przedsionków

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	28 829,4 (35 987,7 - 20 481,9)	19 274,8 (26 461,7 - 12 394,3)	48 104,2 (37 017,2 - 58 466,2)
DALY	58 167,3 (74 492,7 - 44 178,4)	48 537,2 (62 970,8 - 36 329,7)	106 704,5 (83 133,3 - 135 428,6)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

6.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

6.4 Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Zapobieganie udarom mózgu obejmuje:

- zwalczanie czynników ryzyka (leczenie hipotensyjne, skuteczne leczenie cukrzycy i hipercholesterolemii, zaprzestanie palenia tytoniu, regularna aktywność fizyczna);
- leczenie przeciwzakrzepowe – przewlekłe leczenie p-zakrzepowe doustnym antykoagulantem w razie zwiększonego ryzyka zatorowości sercowopochodnej;
- VKA [acenokumarol, warfaryna], inhibitorem trombiny [dabigatran] lub inhibitorem czynnika Xa [rywaroksaban, apiksaban, edoksaban]), leczenie przeciwwłótkowe w przypadku przeciwwskazań do leczenia doustnymi antykoagulantami.
- zabiegowe zamknięcie otworu owalnego
- leczenie inwazyjne zwężenia tętnicy szyjnej

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii: acenokumarol, warfaryna, inhibitor trombiny (dabigatran) lub inhibitor czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban)

6.5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono 2 wytyczne NICE 2021, EHRA 2018, które rekomendują stosowanie doustnych antykoagulantów nie będących antagonistami witaminy K (NOAC), które mogą być stosowane do zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka. Do tej grupy leków zalicza się apiksaban, dabigatran, rivaroksaban, edoksaban. Również w analizowanej populacji rekomendowana jest warfaryna (antagonista witaminy K). Antagoniści witaminy K (VKA) są obecnie leczeniem o ustalonym bezpieczeństwie u pacjentów z migotaniem przedsionków z reumatyczną chorobą zastawki mitralnej i/lub sztuczną zastawką serca i stosowane są w profilaktyce udarów mózgu. Na intensywność działania antykoagulacyjnego VKA ma wpływ wiele czynników, dlatego też u określonych pacjentów należy rozważyć stosowanie NOAC.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok, kraj/zasięg	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2021 Wielka Brytania NICE 2021</p>	<p>NICE zaleca w profilaktyce udarów u pacjentów z migotaniem przedsionków i wynikiem CHA2DS2-VASc 2 lub wyższym, oraz ryzykiem krwawienia leczenie doustnymi antykoagulantami. Apiksaban, dabigatran, edoksaban i rywaroksaban są zalecane jako opcje. Jeśli działające bezpośrednio doustne leki przeciwzakrzepowe są przeciwwskazane, nietolerowane lub nieodpowiednie u osób z migotaniem przedsionków, należy podać antagonistę witaminy K.</p> <p>1. Apixaban jest rekomendowany w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny; wiek \geq 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca. W przypadku osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z przejściem na apiksaban, biorąc pod uwagę ich poziom kontroli INR.</p> <p>2. Eteksylan dabigatranu jest zalecany jako opcja w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości systemowej u osób z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka: przebyty udar, przemijający napad niedokrwienny lub zatorowość systemowa, frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 40%, objawowa niewydolność serca klasy 2 lub wyższej według NYHA, wiek 75 lat lub wiek 65 lat lub powyżej z jednym z następujących objawów: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie. W przypadku osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z przejściem na eteksylan dabigatranu, biorąc pod uwagę ich poziom kontroli INR.</p> <p>3. W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu edoksaban jest zalecany jako opcja zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka, w tym: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, cukrzyca, wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny, wiek 75 lat lub starszy. W przypadku osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z przejściem na eteksylan dabigatranu, biorąc pod uwagę ich poziom kontroli INR.</p> <p>4. Riwaroksaban jest zalecany jako opcja w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości systemowej u osób z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, wiek 75 lat lub więcej, cukrzyca, wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny. W przypadku osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z przejściem na eteksylan dabigatranu, biorąc pod uwagę ich poziom kontroli INR.</p>
<p>EHRA 2018 Europa EHRA 2018</p>	<p>Doustne antykoagulanty nie będące antagonistami witaminy K (NOAC) są zatwierdzone w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Zalecane NOAC to rivaroksaban, edoksaban, apiksaban, dabigatran. NOAC wykazują trwałą skuteczność w porównaniu z VKA (antagonistami witaminy K) również w takich podgrupach wysokiego ryzyka jak pacjenci z wysokim wynikiem w skali CHA2DS2-VASc. Również w analizowanej populacji rekomendowana jest warfaryna (antagonista witaminy K). Antagoniści witaminy K są obecnie leczeniem o ustalonym bezpieczeństwie u pacjentów z migotaniem przedsionków z chorobą reumatyczną prowadzącą do choroby zastawki mitralnej i/lub sztuczną zastawką serca i stosowane są w profilaktyce udarów mózgu. Stosowanie VKA jest ograniczone przez wąski odstęp terapeutyczny, co wymaga częstego monitorowania INR i dostosowania dawki. Na intensywność działania antykoagulacyjnego VKA ma wpływ wiele czynników, dlatego też u określonych pacjentów należy rozważyć stosowanie NOAC.</p>

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu: dabigatran, rywaroksaban, apiksaban, warfaryna.

6.6 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii: wytyczne wskazują edoksaban jako rekomendowaną jedną z zatwierdzonych opcji w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i innymi czynnikami ryzyka.

6.7 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek \geq 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny.

1) Refundacja - katalog A1, grupy limitowe:

- 21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K: acenokumarol, warfaryna (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji)

- 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych: dabigatran, rywaroksaban, apiksaban
 - dabigatran: <1>Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna; <2>Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia;
 - rywaroksaban: Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna; <1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; <2>Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych;
 - apiksaban: <1>Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 38 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna; <2>Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

7 Ocena populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji
Zgodnie z AWA Eliquis nr: AOTM-OT-4350-11/2013 (apiksaban) w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, migotanie przedsionków występuje u 1-2% populacji.
Populacja docelowa
Zakres min-max
Źródła
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/120/AWA/120_AWA_4350_11_Eliquis_migotanie_przedsionkow_2013.07.26.pdf https://stat.gov.pl/index.php

8 Ocena siły interwencji

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

Ocena siły interwencji		
Badanie 1		
Nazwa badania	ENGAGE AF-TIMI 48	
Ocena siły interwencji - typ badania	wiełosrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywną grupą kontrolną, III faza	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	warfaryna
	Okres obserwacji	2,8 lat
	Okres leczenia	2,5 lat
	Liczba pacjentów	Ogólnie: 21 105 Ramię: edoksaban 60 mg= 7012 Ramię: warfaryna= 7012
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem		
Punkt końcowy 1	Częstość występowania istotnie klinicznych krwawień innych niż duże	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.86
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.8
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.93
	wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 8.67
	wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 10.15
	Opis	Liczba pacjentów ze zdarzeniem: edoksaban 1214/7012 vs warfaryna 1396/7012 Wartości w ramieniu interwencji oraz komparatora dotyczą częstości zdarzeń (%/rok)
	Punkt końcowy 2	Śmiertelność całkowita (potwierdzone zgony)
Drugorzędowy		
Parametr statystyczny względny 1		HR
Wartość		0.91
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		0.83
Przedział ufności (95%CI) - górna granica		1.01
wartość w ramieniu interwencji		Wartość: 3.99
wartość w ramieniu komparatora		Wartość: 4.35
Opis		Wartości w ramieniu interwencji i komparatora odnoszą się do częstości. Liczba pacjentów: edoksaban 769 vs 836 warfaryna
Śmiertelność całkowita (potwierdzone zgony) w podgrupach wyodrębnionych na podstawie czynności nerek (edoksaban wobec warfaryny): klirens kreatyniny 30 do ≤ 50		

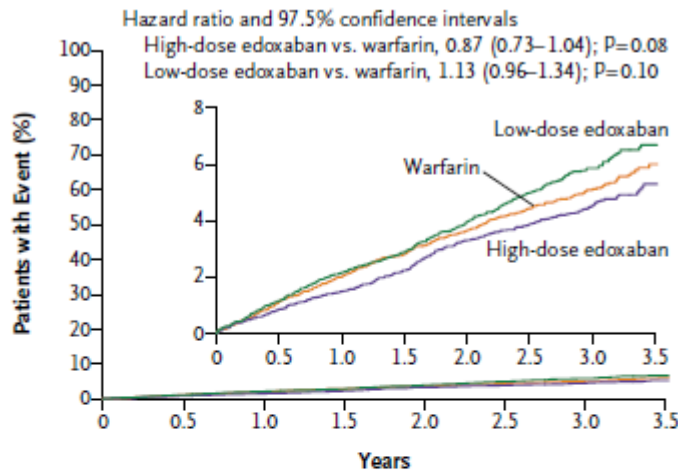
	ml/min [HR (95% CI): 0,81 (0,68, 0,97)]; klirens kreatyniny > 50 do < 80 ml/min [HR (95% CI): 0,87 (0,75, 1,02)]; klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,15 (0,95, 1,40)].	
Punkt końcowy 3	Częstość występowania dużych krwawień	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.8
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.707
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.914
	Wartość p	p=0,0009
	wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 2.75
	wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3.43
	Opis	hipoteza: superiority Liczba pacjentów ze zdarzeniem: edoksaban 418/7012 vs warfaryna 524/7012 Wartości w ramieniu interwencji oraz komparatora dotyczą częstości zdarzeń (%/rok)
Poważne zdarzenia związane z krwawieniem Liczba pacjentów ze zdarzeniem (edoksaban vs warfaryna): - poważne krwawienie: 418 vs 524 - poważne krwawienie wewnątrzczaszkowe: 61 vs 132 - krwawienie wewnątrzczaszkowe: 359 vs 398 - krwawienie zakończone śmiercią: 32 vs 59 - poważne krwawienie niezakończony śmiercią: 386 vs 466 - krwawienie zagrażające życiu: 62 vs 122 - klinicznie istotne inne niż poważne krwawienie: 1214 vs 1396 - poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienie: 1528 vs 1761 - mniejsze krwawienie: 604 vs 714 - wszystkie: 1865 vs 2114		
Punkt końcowy 4	Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.86
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.77
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.97
Potwierdzone dane dotyczące skuteczności w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w podgrupach wyodrębnionych na podstawie czynności nerek (edoksaban wobec warfaryny): klirens kreatyniny 30 do ≤ 50 ml/min [HR (95% CI): 0,80 (0,65, 0,99)]; klirens kreatyniny > 50 do < 80 ml/min [HR (95% CI): 0,75 (0,62, 0,90)]; klirens kreatyniny ≥ 80 ml/min [HR (95% CI): 1,16 (0,92, 1,46)]		
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Pierwszy udar lub systemowe zdarzenie zakrzepowe w okresie, w którym pacjent przyjmował badany lek i do 3 dni po jego ostatniej dawce.	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.79
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.63

	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.99
	Wartość p	<0,0001
	wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 1.18
	wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 1.5
	Opis	- parametr HR z 97,5% CI; - hipoteza: non-inferiority. Dwustronna wartość p opiera się na granicy równoważności= 1,38
	Liczba pacjentów ze zdarzeniem:edoksaban 182/7012 vs warfaryna 232/7012 Wartości w ramieniu interwencji oraz komparatora dotyczą częstości zdarzeń (%/rok)	
Punkt końcowy 2	Pierwszy udar lub systemowe zdarzenie zakrzepowe w okresie, w którym pacjent przyjmował badany lek i do 3 dni po jego ostatniej dawce.	
	Pierwszorządowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.87
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.709
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.068
	Wartość p	p= 0,081
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	- parametr HR z 99% CI; - hipoteza: superiority. Dwustronna wartość p opiera się na granicy równoważności= 1,38
	Liczba pacjentów ze zdarzeniem:edoksaban 292/7035 vs warfaryna 336/7036 Wartości w ramieniu interwencji oraz komparatora dotyczą częstości zdarzeń (%/rok)	
Punkt końcowy 3	Punkt złożony: udar, systemowe zdarzenie zakrzepowe i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.87
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.786
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.959
	Wartość p	p=0,0053
	Opis	- hipoteza: superiority. Dwustronna wartość p opiera się na granicy równoważności= 1,38
	Liczba pacjentów ze zdarzeniem:edoksaban 728/7035 vs warfaryna 831/7036	
	Punkt końcowy 4	MACE (ang. major adverse cardiac event)- poważne niepożądane zdarzenie sercowe: złożony punkt końcowy z zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem, systemowego zdarzenia zakrzepowego i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub krwawienia
Drugorzędowy		
Parametr statystyczny względny 1		HR
Wartość		0.89

	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.806
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.972
	Wartość p	p=0,0109
	Opis	- hipoteza: superiority
	Liczba pacjentów ze zdarzeniem: edoksaban 827/7035 vs warfaryna 926/7036	
Punkt końcowy 5	Częstość występowania pierwszego udaru niedokrwiennego	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.94
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.75
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.19
	wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.87
	wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 0,93
	Opis	Liczba pacjentów ze zdarzeniem: edoksaban 135/7012 vs warfaryna 144/7012 Wartości w ramieniu interwencji oraz komparatora dotyczą częstości zdarzeń (%/rok)
Punkt końcowy 6	Częstość występowania pierwszego udaru krwotocznego	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.53
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.36
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.78
	wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.26
	wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 0.49
	Opis	Liczba pacjentów ze zdarzeniem: edoksaban 40/7012 vs warfaryna 76/7012 Wartości w ramieniu interwencji oraz komparatora dotyczą częstości zdarzeń (%/rok)
Punkt końcowy 7	Częstość występowania pierwszego systemowego zdarzenia zakrzepowego	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.62
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.26
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.5
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.05	

	wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 0.08
	Opis	Liczba pacjentów ze zdarzeniem: edoksaban 8/7012 vs warfaryna 3/7012 Wartości w ramieniu interwencji oraz komparatora dotyczą częstości zdarzeń (%/rok)

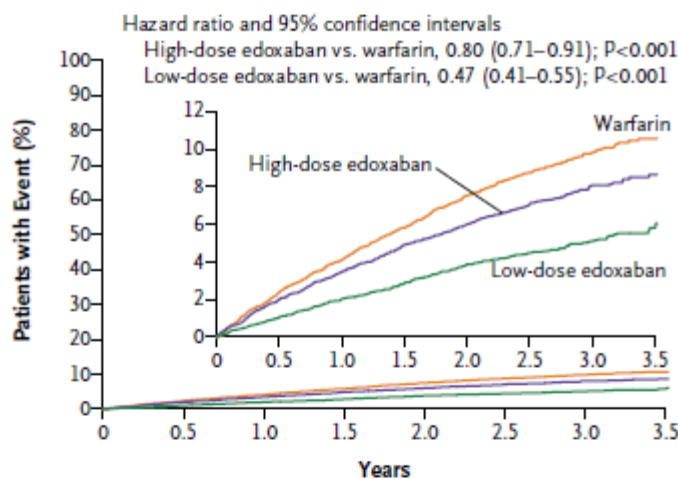
A Stroke or Systemic Embolic Event



No. at Risk

Warfarin	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536
High-dose edoxaban	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Low-dose edoxaban	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534

B Major Bleeding



No. at Risk

Warfarin	7012	6116	5630	5278	4941	3446	1687	370
High-dose edoxaban	7012	6039	5594	5232	4910	3471	1706	345
Low-dose edoxaban	7002	6218	5791	5437	5110	3635	1793	386

Figure 1. Kaplan–Meier Curves for the Primary Efficacy and Principal Safety End Points.

Panel A shows the cumulative event rates for stroke or systemic embolism in the intention-to-treat population (all patients who underwent randomization) during the overall study period (i.e., beginning from the time of randomization to the end of the double-blind treatment period); data from the overall study period, rather than the treatment period only, were used in the superiority analyses of efficacy. Panel B shows the principal safety outcome of major bleeding, defined according to the criteria of the International Society on Thrombosis and Haemostasis,¹⁰ in the safety population during the treatment period. The Kaplan–Meier curve was drawn without interval censoring for treatment interruptions. The inset in each panel shows the same data on an enlarged segment of the y axis.

Komentarz	Wykresy Kaplana-Meiera dla pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa.	
Ograniczenia badania		
Opis ograniczeń	- pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności jest punktem złożonym, co utrudnia interpretację otrzymanych wyników;	
Dodatkowe informacje dot. badania		
Badanie było trzyramienne: Dwie grupy eksperymentalne: 1) edoksaban 60 mg 2) edoksaban 30 mg oraz jedna kontrolna: 3) warfaryna W obydwu grupach otrzymujących edoksaban dawka leku została zmniejszona o połowę, jeśli wystąpił jeden lub więcej spośród następujących czynników klinicznych: umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 50 ml/min), mała masa ciała (≤ 60 kg) lub jednoczesne stosowanie specyficznego inhibitora P-gp (werapamil, chinidyna, dronedaron). W punkcie Ocena siły interwencji zostały przedstawione wyniki dotyczące porównania ramienia 1 (edoksaban 60 mg) z ramieniem kontrolnym (warfaryną); zgodnie z zalecanym dawkowaniem przedstawionym z ChPL.		
Ocena jakości badania		
Skala oceny	Cochrane	
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Randomizacja	niskie
	Ukrycie kodu alokacji	niskie
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
	Zaślepienie oceny wyników	niskie
	Kompletność danych	niskie
	Selektywne raportowanie wyników	niskie
	Inne czynniki	niejasne
Wynik oceny	Badanie rejestracyjne produktu Roteas zostało ocenione na niskie/niejasne. Niejasność wynikała z trudnością w określeniu wpływu innych czynników na wystąpienie błędu systematycznego.	
Podsumowanie siły interwencji		
Badanie ENGAGE-AF dostarczyło dowodów na równoważność edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę w porównaniu z warfaryną w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, tj. wszystkich udarów i systemowych zdarzeń zakrzepowych oraz złożonego punktu końcowego, tj. udar niedokrwienny i systemowe zdarzenia zakrzepowe. Dodatkowo, w badaniu wykazano zmniejszenie wskaźników krwawień i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie stosującej edoksaban.		
Ocena jakości dowodów naukowych		
Badanie ENGAGE-AF było dużym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem III fazy, przeprowadzonym metodą ślepej próby, które dostarczyło dowodów na równoważność edoksabanu w dawce 60 mg raz na dobę w porównaniu z warfaryną w odniesieniu do złożonego punktu końcowego, tj. wszystkich udarów i systemowych zdarzeń zakrzepowych oraz złożonego punktu końcowego, tj. udar niedokrwienny i systemowe zdarzenia zakrzepowe. Dodatkowo, w badaniu wykazano zmniejszenie wskaźników krwawień i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie stosującej edoksaban. Wpływ dawki 60 mg edoksabanu był spójny w większości analizowanych podgrup. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu ENGAGE-AF zostało ocenione na niskie/niejasne. Niejasność wynikała z trudnością w określeniu wpływu innych czynników na wystąpienie błędu systematycznego.		
Dodatkowe informacje na podstawie ChPL		
Profil bezpieczeństwa edoksabanu oparto na dwóch badaniach III fazy (21 105 pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz 8 292 pacjentów z ŻChZZ (zakrzepica żył głębokich oraz zatorowość płucna)), a także na doświadczeniu ze stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane z leczeniem edoksabanem to: krwawienie z nosa (7,7%), krwimocz (6,9%) i niedokrwistość (5,3%). Krwawienie może wystąpić w dowolnym miejscu. Krwawienie może być ciężkie a nawet prowadzić do śmierci.		

9 Szacowanie LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy.

10 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj	Wynik oceny	Uzasadnienie
SMC 2015 Szwecja	pozytywna	W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu edoksaban jest zalecany jako opcja w zapobieganiu udarowi i zatorowości ogólnoustrojowej u dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka, w tym: zastoinową niewydolnością serca; nadciśnieniem; cukrzycą; wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym; wiek 75 lat lub więcej
G-BA 2016 Niemcy	pozytywna	G-BA rekomenduje refundację edoksabanu w celu zapobiegania udarom mózgu i zatorowości systemowej.
TLV 2016 Szwecja	pozytywna	Lixiana to czwarty zatwierdzony produkt w grupie NOAK. NOAK to bezpośrednio działający antykoagulant (lek rozrzedzający krew) i alternatywa dla warfaryny. Wobec braku bezpośrednich badań porównawczych TLV ocenia, że główny efekt i profil bezpieczeństwa są porównywalne z innymi NOAK. Kiedy oceniamy, czy preparat powinien otrzymać dotację, dokonuje się porównania z najbardziej opłacalną odpowiednią alternatywą porównawczą. Uważamy, że odpowiednią alternatywą porównawczą dla Lixiana jest reszta NOAK. Wnioskowana cena za Lixiana nie jest wyższa niż za resztę NOAK. W tym kontekście decydujemy, że Lixiana powinna zostać dotowana i objęta ochroną przed wysokimi kosztami (szw. Mot denna bakgrund beslutat vi att Lixiana ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet).
CADTH 2017 Kanada	pozytywna warunkowa	Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) zaleca refundację edoksabanu w celu zapobiegania udarom mózgu i systemowym incydentom zatorowym (SEE) w niezastawkowym migotaniu przedsionków, jeśli spełnione są następujące warunki i kryteria: Kryterium kliniczne: Zestawienie z podobnymi bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (DOAC) refundowanymi w niezastawkowym migotaniu przedsionków. Warunek: Koszt planu lekowego leczenia badanym lekiem nie powinien przekraczać kosztu planu lekowego leczenia z najmniej kosztowną alternatywą DOAC.

Zorginstituut Nederland 2015, Holandia	pozytywna	ZiN rekomenduje refundację edoksabanu w celu zapobiegania udarom mózgu i zatorowości systemowej.
HAS 2016 Francja	neutralna	<p>Świadczona usługa medyczna (SMR) Rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu LIXIANA jest znacząca we wskazaniu „Zapobieganie incydentom mózgowo-naczyniowym (udarowi) i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (VAFF) i wykazujących jeden lub więcej czynników ryzyka, takich jak: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek = 75 lat, cukrzyca, przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienny (TIA)</p> <p>Poprawa rzeczywistej korzyści (ASMR) Biorąc pod uwagę : - równorzędność i brak wyższości edoksabanu nad warfaryną pod względem skuteczności (zapobieganie udarom i zatorowości systemowej) wykazanej w badaniu ENGAGE AF-TIMI, - brak solidnego wykazania wyższości nad warfaryną w zakresie ryzyka krwawienia, - porównania pośrednie, wykonane na podstawie badań z inną metodologią i uwzględnionymi populacjami, które nie pozwalają na wyciągnięcie solidnych wniosków z porównań między edoksabanem a innymi bezpośrednimi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban),</p> <p>Komisja uważa, że LIXIANA nie zapewnia poprawy rzeczywistej korzyści w strategii terapeutycznej zapobiegania incydentom naczyniowo-mózgowym (udarowi) i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) i mającymi jeden lub więcej czynników ryzyka), która obejmuje leki przeciwzakrzepowe VKA i leki przeciwzakrzepowe inne niż VKA.</p>
NICE 2015 Anglia	pozytywna	<p>W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu edoksaban jest zalecany jako opcja w zapobieganiu udarowi i zatorowości ogólnoustrojowej u dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka, w tym: zastoinową niewydolnością serca; nadciśnieniem; cukrzycą; wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym; wiek 75 lat lub więcej.</p> <p>Decyzja o rozpoczęciu leczenia edoksabanem powinna nastąpić po rozmowie z pacjentem na temat związanych z nim zagrożeń i korzyści w porównaniu z warfaryną, apiksabanem, eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem. W przypadku osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z przejściem na edoksaban, biorąc pod uwagę ich poziom kontroli międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR)</p>

11 Ocena niepewności wnioskowania

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Roteas (edoksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny. zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych dot. głównie niepewności co do oszacowania populacji, ponieważ dane zostały zaczerpnięte z AWA Eliquis z 2013 roku;

12 Dodatkowe informacje

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono komunikat z 20.05.2019 roku, w którym nie zaleca się stosowania apiksabanu (Eliquis), eteksylanu dabigatranu (Pradaxa), edoksabanu (Lixiana/Roteas), rywaroksabanu (Xarelto) u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym (APS) z powodu możliwego zwiększonego ryzyka nawrotów zdarzeń

zakrzepowych. Na stronach Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), nieodnaleziono informacji o bezpieczeństwie stosowania substancji leczniczej edoksabanu. Informacje odnalezione na portalu Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) są zgodne z zawartymi w ChPL.

13 Piśmiennictwo

Tabela 14 Źródła danych

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roteas
https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1310907?articleTools=true,
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lixiana-epar-public-assessment-report_en.pdf