



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku:
Xarelto (rywaroksaban)
we wskazaniu:
Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz
profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-10/2013

Data ukończenia: lipiec 2013

Wykaz skrótów

ACCP – (ang. *American College of Chest Physicians*) - Amerykańskie Stowarzyszenie Lekarzy Klatki Piersiowej

ACTS - (ang. *Anti-Clot Treatment Scale*) – kwestionariusz oceny zadowolenia z leczenia przeciwzakrzepowego

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

EINSTEIN-PE- akronim badania klinicznego rywaroksabanu w terapii zatorowości płucnej

EMA - (ang. *European Medicine Agency*) – Europejska Agencja Leków

ESC – (ang. *European Society of Cardiology*) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

FDA - (ang. *Food and Drug Administration*) – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

HDcz - heparyna drobnocząsteczkowa

HNF – heparyna niefrakcjonowana

INR – (ang. *International Normalized Ratio*) – międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

PE - (ang. *pulmonary embolism*) – zatorowość płucna

RD - (ang. *risk difference*) – bezwzględna różnica ryzyka

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TSQM II - (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II*)-

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VKA – antagonisty witaminy K (ang. *Vitamin K antagonist*)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZP - Zatorowość płucna

ZŻG - Zakrzepica Żył Głębokich

ŻChZZ - Żyłna Choroba Zakrzepowo- Zatorowa

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer Sp. z o.o. 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Sp. z o.o.

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	8
2.4. Problem zdrowotny.....	8
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	27
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	31
Zadowolenie pacjentów z leczenia przeciwkrzepliwego	32
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	34
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	35
4. Ocena analizy ekonomicznej	35
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	35
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	35
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	38
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	38
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	38
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	40
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	40
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	40
5. Ocena analizy wpływu na budżet	41

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	41
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	46
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	46
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	50
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	51
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	52
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	52
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	52
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	53
9.1. Rekomendacje kliniczne	53
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	55
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	55
11. Opinie ekspertów.....	57
12. Kluczowe informacje i wnioski	59
13. Źródła.....	62
14. Załączniki	63

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

20.05.2013 MZ-PLR-460-18651-2/KB/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Xarelto (rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg, 14 szt.; 15 mg, 42 szt.; 20 mg, 14 szt.

Wnioskowane wskazanie: Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)



Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

1. Xarelto® - BAYER PHARMA AG, NIEMCY

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Clexane® - SANOFI AVENTIS FRANCE, FRANCJA
2. Fragmin® - PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
3. Fraxiparine® - GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA
4. Fraxodi® - GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA
5. Acenocumaroł WZF® - WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
6. Warfin® - ORION CORPORATION, FINLANDIA

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 10.06.2013 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 7.06.2013 r., znak: MZ-PLR-460-18651-3/KB/13, z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Xarelto (rywaroksaban), tabletki powlekane, 15 mg 14 szt., kod EAN: 5909990910601; tabletki powlekane, 15 mg 52 szt., kod EAN: 5909990910663; tabletki powlekane, 20 mg 14 szt., kod EAN: 5909990910700, we wskazaniu: „Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych”.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej. [REDAKTOWANE] Warszawa- kwiecień 2013.
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej. [REDAKTOWANE] Warszawa- kwiecień 2013.
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej. [REDAKTOWANE] Warszawa- kwiecień 2013.
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej. [REDAKTOWANE] Warszawa- kwiecień 2013.
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej. [REDAKTOWANE] Warszawa- kwiecień 2013.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 5.06.2013 r. znak: AOTM-OT-4350-10(12)/TI/2013, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 7.06.2013 r. znak: MZ-PLR-460-18651-3/KB/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 5.06.2013 r. znak: AOTM-OT-4350-10(12)/TI/2013.

Pismem otrzymanym dnia 24.06.2013 r., znak: MZ-PLR-460-18651-4/KB/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji, uzupełnione analizy HTA.

W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:

- [REDAKTOWANE] Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej. Uzupełnienie. [REDAKTOWANE] Warszawa - czerwiec 2013.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 6/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych rywaroksabanu (Xarelto®) w profilaktyce żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie: Rywaroksaban charakteryzuje się wyższą skutecznością od enoksaparyny i zadowalającym profilem bezpieczeństwa. W przeciwieństwie do heparyn drobnocząsteczkowych, stosowanych w iniekcjach podskórnych, rywaroksaban podawany jest doustnie, co ułatwia jego stosowanie w praktyce klinicznej i może zwiększać stosowanie się do zaleceń.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	Zalecenia: Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto® (rywaroksaban), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych”, jako świadczenia gwarantowanego. Uzasadnienie: 1. lek nie jest bardziej skuteczny niż dotychczas stosowane w wyżej wymienionych stanach, 2. jest mało przebadany, 3. jest bardzo drogi.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	Zalecenia: Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto® (rywaroksaban), we wskazaniu: „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 krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie”, jako świadczenia gwarantowanego Uzasadnienie: Rywaroksaban ma podobną skuteczność jak warfaryna, równocześnie jest lekiem dużo droższym niż obecnie dostępne terapie, mało przebadanym

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologie lekowe stosowane we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych, które mogłyby stanowić alternatywę wobec wnioskowanej technologii, nie były przedmiotem oceny Agencji.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

I00-I99 Choroby układu krążenia

I26-I28 Zespół sercowo-płuczny i choroby krążenia płucnego

I26 Zator płuczny

I26.0 Zator płuczny ze wzmianką o ostrym sercu płucnym

I26.9 Zator płuczny bez wzmianki o ostrym sercu płucnym

Zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism*) polega na zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy. Zatorowość płucna (ZP) i zakrzepica żył głębokich (ZŻG) są dwiema manifestacjami klinicznymi żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). W większości przypadków ZP jest następstwem ZŻG kończyn dolnych; niezakrzepowa zatorowość płucna występuje rzadko.

Epidemiologia

Szacuje się że w USA roczna zapadalność na zatorowość płucną wynosi >0,5 mln przypadków, natomiast liczba zgonów spowodowanych bezpośrednio przez ZP na ok. 50 000. Na podstawie badań autopsyjnych stwierdzono, że zatorowość płucna jest przyczyną ok. 7% zgonów szpitalnych, a w ok. 80% tych przypadków ZP nie została klinicznie rozpoznana jako przyczyna śmierci. Częstość występowania ŻChZZ zwiększa się wykładniczo z wiekiem. Dotyczy to zarówno postaci samoistnej, jak i związanej z czynnikami ryzyka. Szacuje się, że około 2/3 chorych z zatorowością płucną ma ≥ 60 lat, natomiast w grupie wiekowej > 80 lat ZP występuje 8-krotnie częściej niż u osób przez 50 r.ż.

Etiologia i patogeneza

Zatorowość płucna najczęściej spowodowana jest przemieszczeniem się do krążenia płucnego skrzeplin powstałych w żyłach głębokich kończyn dolnych lub miednicy mniejszej. Rzadziej skrzepliny pochodzą z żył górnej połowy ciała.

Materiałem zatorowym mogą być skrzepliny (najczęściej), a sporadycznie płyn owodniowy, powietrze, tkanka tłuszczowa, masa nowotworowa lub ciało obce. Czynniki predysponujące do zatorowości płucnej to żynniki ryzyka zakrzepicy żył głębokich.

ŻChZZ jest wynikiem interakcji predysponujących czynników osobniczych i związanych z określoną interwencją lub sytuacją kliniczną. Te pierwsze mają zwykle charakter stały, natomiast te drugie najczęściej przejściowy.

Czynniki predysponujące związane z określoną interwencją lub sytuacją kliniczną dzieli się na:

- 1) Silne (iloraz szans [OR] dla wystąpienia ŻChZZ >10) - złamanie kończyny (w tym bliższego odcinka kości udowej), duża operacja z zakresu chirurgii ogólnej, duży uraz, uszkodzenie rdzenia kręgowego
- 2) Umiarkowane (OR 2-9) - operacja artroskopowa stawu kolanowego, cewnik w żyłę centralnej, chemioterapia, okres okołoporodowy i połóg
- 3) Słabe (OR <2) - leżenie w łóżku (>3 dni), długotrwała pozycja siedząca (np. długa jazda samochodem lub lot samolotem), operacja laparoskopowa (np. usunięcie pęcherzyka żółciowego)

Osobnicze czynniki predysponujące dzieli się na:

- 1) Umiarkowane (OR 2-9) - przewlekła niewydolność oddechowa lub niewydolność serca, hormonalna terapia zastępcza, doustne środki antykoncepcyjne, nowotwór złośliwy, udar mózgu powodujący niedowład, przebyta ŻChZZ, trombofilia.
- 2) Słabe (OR <2) - wiek (ryzyko rośnie z wiekiem), otyłość, ciąża i zylaki.

W około 1/3 przypadków ZP nie udaje się znaleźć tych czynników (samoistna lub idiopatyczna ZP), jednak najczęściej stwierdza się jeden lub więcej (wtórna ZP).

Ryzyko ŻChZZ związane z operacją jest największe w ciągu 2-3 tygodni po zabiegu, ale może się utrzymywać przez 2-3 miesiące. Około 50% chorych z objawową ZŻG lub ZP, u których nie zastosowano leczenia przeciwkrzepliwego, ma nawrót zakrzepicy w ciągu 3 miesięcy.

Klasyfikacja

Podstawę klasyfikacji ciężkości ZP stanowi krótkoterminowe ryzyko zgonu oceniane na podstawie występowania:

- 1) **Wstrząsu** lub **hipotensji** (skurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg lub jego spadek o ≥ 40 mm Hg trwający >15 minut, jeśli przyczyną nie jest świeże zaburzenie rytmu, hipowolemia lub sepsa)
- 2) **Cech dysfunkcji prawej komory** (powiększenie, hipokineza lub przeciążenie ciśnieniowe prawej komory w echokardiografii, powiększenie prawej komory w spiralnej tomografii komputerowej [TK], zwiększenie stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) lub NT-proBNP, podwyższone ciśnienie w prawej komorze podczas cewnikowania prawego serca)
- 3) **Markerów uszkodzenia mięśnia sercowego** (zwiększone stężenie troponiny T lub I)

Wyróżnia się następujące postacie zatorowości płucnej:

- 1) **ZP wysokiego ryzyka** (ryzyko zgonu >15%) - występują objawy wstrząsu lub hipotensja,
- 2) **ZP niewysokiego ryzyka:**
 - a. **ryzyka pośredniego** (3-15%) - występują cechy dysfunkcji prawej komory lub zwiększone stężenie markerów uszkodzenia mięśnia sercowego w osoczu,
 - b. **ryzyka niskiego** (<1%) - nie ma cech dysfunkcji prawej komory ani markerów uszkodzenia mięśnia sercowego.

Obraz kliniczny

W tych wytycznych i dla celów klinicznych pojęcie "**ZP potwierdzona**" odpowiada na tyle dużemu prawdopodobieństwu ZP, że wskazuje na konieczność zastosowania swojego leczenia. Określenie "**ZP wykluczona**" oznacza natomiast, że prawdopodobieństwo ZP jest dostatecznie małe, by pomimo klinicznego podejrzenia ZP powstrzymać się od swojego leczenia z dopuszczalnie niskim ryzykiem negatywnych skutków takiej decyzji. Z założenia terminy te nie mają wskazywać z całkowitą pewnością na obecność lub nieobecność skrzeplin w tętnicznym łożysku płucnym.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe nie są ani czułe, ani swoiste, i wraz z rutynowymi badaniami laboratoryjnymi nie pozwalają na potwierdzenie albo wykluczenie ostrej ZP; niemniej zwiększają one prawdopodobieństwo ZP. Zasadnicze znaczenie dla oceny prawdopodobieństwa ZP ma ocena czynników ryzyka.

Najczęstsze objawy:

- 1) Podmiotowe - duszność, ból opłucnowy, kaszel, omdlenie, ból zamostkowy i krwioplucie.
- 2) Przedmiotowe - *tachypnoë* ($\geq 20/\text{min}$) i tachykardia ($> 100/\text{min}$), objawy ZŻG, sinica i gorączka ($> 38,5^\circ\text{C}$).

Radiogram klatki piersiowej jest zwykle nieprawidłowy, ale najczęściej spotykane objawy: niedodma okrągła, płyn w jamie opłucnej, uniesienie kopuły przepony - są nieswoiste. Niemniej jest to badanie bardzo przydatne do wykluczenia innych przyczyn duszności i bólu w klatce piersiowej.

W ZP na ogół występuje hipoksemia, ale do 20% chorych ma prawidłowe ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej i prawidłowy gradient pęcherzykowo-tętniczny tlenu.

Elektrokardiograficzne cechy przeciążenia prawej komory: odwrócenie załamków T w odprowadzeniach V_1 - V_4 , QR w V_1 , klasyczny $S_1Q_{III}T_{III}$ i zupełny lub niezupełny blok prawej odnogi pęczka Hisa - mogą pomóc w rozpoznaniu, zwłaszcza jeśli nie były obecne we wcześniejszych elektrokardiogramach. Takie zmiany na ogół występują w cięższych postaciach ZP, ale mogą się też pojawiać w przeciążeniu prawej komory z innych przyczyn niż ZP.

Diagnostyka

Chorzy z podejrzeniem zatorowości płucnej wymagają szybkiej diagnostyki. W pierwszym etapie postępowania należy ocenić ryzyko wczesnego zgonu związanego z ZP, co pozwala na zakwalifikowanie chorego do grupy wysokiego/ niewysokiego ryzyka. Chorzy z wysokim ryzykiem wczesnego zgonu (we wstrząsie lub z hipotensją) wymagają innego postępowania. Prawdopodobieństwo kliniczne zatorowości płucnej u tych chorych jest zazwyczaj duże. U chorych z niewysokim ryzykiem (bez wstrząsu i hipotensji), postępowanie zależy od klinicznego prawdopodobieństwa ZP. Potwierdzenie zatorowości płucnej polega na uwidocznieniu zatorów w rozgałęzieniach tętnicy płucnej do poziomu tętnic segmentowych za pomocą angio-TK. Jeżeli skrzepliny jedynie w tętnicach podsegmentowych, konieczna jest dalsza diagnostyka.

Badania pomocnicze do diagnozy ZP obejmują:

- Badania laboratoryjne,
- EKG,
- RTG klatki piersiowej,
- Scyntygrafia perfuzyjna płuc,
- Spiralna tomografia komputerowa,
- Arteriografia płucna,
- Echokardiografia.

Leczenie

Leczenie ostrej zatorowości płucnej

U chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem ZP, którzy są we wstrząsie lub mają hipotensję, należy rozpocząć **leczenie objawowe zaburzeń hemodynamicznych i oddechowych**.

Leczenie trombolityczne jest leczeniem pierwszego rzutu u chorych z ZP wysokiego ryzyka (we wstrząsie lub z utrzymującą się hipotensją), a przeciwwskazania bezwzględne do jego zastosowania w takiej sytuacji są nieliczne. Nie zaleca się rutynowego stosowania trombolizy u chorych z ZP niewysokiego ryzyka, ale można ją rozważyć u chorych z ZP pośredniego ryzyka, po starannej analizie zagrożenia krwawieniem. Nie należy stosować trombolizy u chorych z ZP niskiego ryzyka.

Przeciwwskazania bezwzględne (dotyczą świeżego zawału serca; w razie bezpośredniego zagrożenia życia przez ZP większość z nich można uznać za przeciwwskazania względne):

- 1) Kiedykolwiek przeżyty udar krwotoczny mózgu lub udar mózgu o nieznannej przyczynie.

- 2) Udar niedokrwienny mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy.
- 3) Uszkodzenie lub nowotwór ośrodkowego układu nerwowego.
- 4) Niedawno przebyty duży uraz, zabieg operacyjny, uraz głowy (w ciągu ostatnich 3 tygodni).
- 5) Krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu ostatniego miesiąca.
- 6) Aktywne krwawienie.

Przeciwwskazania względne: przemijający napad niedokrwienia mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy, stosowanie doustnych antykoagulantów, ciąża i pierwszy tydzień połogu, nakłucie naczynia niedającego się ucisnąć, traumatyczna resuscytacja, oporne nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe >180 mm Hg), zaawansowana choroba wątroby, infekcyjne zapalenia wsierdza, czynny wrzód trawienny.

Dawkowanie:

- 1) Streptokinaza - dawka nasycająca 250 000 IU w ciągu 30 minut, następnie 100 000 IU/h w ciągu 12-24 godzin; schemat przyspieszony - 1,5 mln IU w ciągu 2 godzin.
- 2) Urokinaza - dawka nasycająca 4400 IU/kg mc. w ciągu 10 minut, następnie 4400 IU/kg/h w ciągu 12-24 godzin; schemat przyspieszony - 3 mln IU w ciągu 2 godzin.
- 3) RtPA (alteplaza) - 100 mg w ciągu 2 godzin albo 0,6 mg/kg w ciągu 15 minut (dawka maks. 50 mg).

Chirurgiczna embolektomia tętnicy płucnej jest wartościową opcją leczniczą dla chorych z ZP wysokiego ryzyka, u których tromboliza jest bezwzględnie przeciwwskazana lub była nieskuteczna.

Przezskórna embolektomia lub fragmentacja za pomocą cewnika **skrzeplin** w proksymalnych odcinkach tętnic płucnych można rozważyć jako alternatywę leczenia chirurgicznego, jeśli tromboliza jest bezwzględnie przeciwwskazana lub była nieskuteczna.

Leczenie przeciwkrzepliwie za pomocą heparyny niefrakcjonowanej (HNF), heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) lub fondaparinyksu należy rozpocząć bez opóźnienia u chorych z rozpoznaniem ZP, a także u chorych z podejrzeniem ZP, jeśli prawdopodobieństwo kliniczne jest duże lub pośrednie, a badania diagnostyczne są w toku. W leczeniu początkowym należy stosować raczej HDCz lub fondaparinyks niż HNF, z wyjątkiem chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia lub z ciężkim upośledzeniem czynności nerek.

Dawkowanie HNF i.v.: dawka nasycająca 80 U/kg, następnie wlew 18 U/kg i dostosowywanie dawki do wyniku oznaczenia czasu tromboplastyny częściowej po aktywacji (APTT) - pierwszy pomiar 4-6 godzin od wstrzyknięcia dawki nasycającej, kolejne po 3 godzinach od każdej zmiany dawki.

Schemat zmiany dawki w zależności od APTT:

- 1) <35 s (<1,2 x wartość kontrolna) - wstrzyknięcie 80 U/kg, następnie przyspieszenie wlewu o 4 U/kg/h.
- 2) 35-45 s (1,2-1,5 x wartość kontrolna) - wstrzyknięcie 40 U/kg, następnie przyspieszenie wlewu o 2 U/kg/h.
- 3) 46-70 s (1,5-2,3 x wartość kontrolna) - bez zmian.
- 4) 71-90 s (2,3-3,0 x wartość kontrolna) - zmniejszenie prędkości wlewu o 2 U/kg/h 5) >90 s (>33,0 x wartość kontrolna) - zatrzymanie wlewu na 1 h, następnie zmniejszenie prędkości o 3 U/kg/h.

Dawkowanie HDCz s.c.:

- 1) Enoksaparyna 1,0 mg/kg co 12 godzin albo 1,5 mg/kg co 24 godzin.
 - 2) Dalteparyna 200 U/kg co 24 godziny (zarejestrowana do leczenia ZP u chorych na nowotwory złośliwe).
 - 3) Tinzaparyna (*aktualnie w Polsce niedostępna - przyp. red.*) 175 U/kg co 24 godziny
- Dawkowanie fondaparinyksu s.c.:** co 24 godziny, w zależności od masy ciała <50 kg - 5 mg, 50-100 kg - 7,5 mg, >100 kg - 10 mg.

Leczenie ZP wysokiego ryzyka

U chorych z ZP wysokiego ryzyka należy niezwłocznie zastosować HNF [I/A]; HNF i.v. jest preferowaną metodą początkowego leczenia przeciwkrzepliwego, ponieważ nie przeprowadzono badań klinicznych z HDCz i fondaparinyksem w tej grupie chorych. Powinno się wyrównać hipotensję, aby zapobiec postępującej niewydolności prawokomorowej i zgonowi z powodu ZP [I/C]. Zaleca się zastosowanie leków obkurczających naczynia krwionośne [I/C]. U chorych z ZP przebiegającą z małym rzutem serca i prawidłowym ciśnieniem tętniczym można stosować dobutaminę i dopaminę [IIa/B]. Nie zaleca się intensywnej płynoterapii [III/B]. u Chorym z hipoksemią należy podawać tlen [I/C]. U chorych z ZP wysokiego ryzyka należy zastosować leczenie trombolitycznie [I/A]. Chirurgiczną embolektomię zaleca się, gdy leczenie trombolityczne jest bezwzględnie przeciwwskazane lub było nieskuteczne [I/C]. Jako

alternatywę w przypadku skrzeplin położonych proksymalnie w tętnicach płucnych można rozważyć przeszskorną embolektomię lub fragmentację skrzepliny za pomocą cewnika [IIb/C].

Leczenie ZP niewysokiego ryzyka

U chorych z dużym lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym ZP leczenie przeciwkrzepliwe należy rozpocząć bezzwłocznie, nie czekając na wyniki badań diagnostycznych [I/C]. W leczeniu początkowym u większości chorych z ZP niewysokiego ryzyka zaleca się stosowanie HDCz lub fondaparynyksu [I/A]. U chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia lub z ciężką niewydolnością nerek w początkowym leczeniu ZP zaleca się HNF z docelowym APTT przekraczającym wartość kontrolną 1,5-2-krotnie [I/C]. Leczenie początkowe za pomocą HNF, HDCz lub fondaparynyksu należy kontynuować przez co najmniej 5 dni [I/A]. HNF, HDCz lub fondaparynyks można odstawić, pozostawiając samego antagonistę witaminy K (w Polsce dostępne są acenokumarol i warfaryna - przyp. red.), dopiero wówczas, gdy docelowa wartość INR (2,0-3,0) jest utrzymana przez 2 kolejne dni [I/C]. Nie zaleca się rutynowego stosowania leczenia trombolitycznego u chorych z ZP niewysokiego ryzyka, ale można je rozważyć u wybranych chorych z ZP o pośrednim ryzyku [IIb/B]. U chorych z ZP niskiego ryzyka nie należy stosować leczenia trombolitycznego [III/B]. Takich chorych można wcześniej wypisać ze szpitala, jeśli mają zapewnioną odpowiednią opiekę ambulatoryjną i leczenie przeciwkrzepliwe.

Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe i profilaktyka wtórna

U chorych z ZP związaną z przejściowym czynnikiem ryzyka zaleca się leczenie antagonistą witaminy K przez 3 miesiące [I/A]. U chorych z idiopatyczną ZP zaleca się leczenie antagonistą witaminy K co najmniej przez 3 miesiące [I/A]; u chorych obciążonych niskim ryzykiem krwawienia, ze stabilnymi wartościami INR, można rozważyć leczenie przewlekłe [IIb/B]. U chorych, którzy przebyli 2 epizody idiopatycznej ZP, zaleca się przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe [I/A]. U chorych z ZP i nowotworem złośliwym zaleca się leczenie za pomocą HDCz przez 3-6 miesięcy, a następnie za pomocą antagonisty witaminy K lub HDCz przewlekłe lub do czasu wyleczenia choroby nowotworowej [I/C]. Nowotwór złośliwy jest głównym czynnikiem ryzyka nawrotu ŻChZ, a częstość nawrotu wynosi około 20% w ciągu roku od jej pierwszego epizodu.

U chorych z ZP, niezależnie od czasu trwania leczenia, antagonistę witaminy K należy stosować w dawkach dostosowywanych, tak by INR wynosił 2,5 (przedział terapeutyczny 2,0-3,0) [I/A]. U chorych przewlekłe leczonych przeciwkrzepliwie zaleca się ocenę bilansu korzyści i ryzyka takiego leczenia w regularnych odstępach czasu [I/C]. Potencjalnymi kandydatami do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego są chorzy z pojedynczym epizodem samoistnej ŻChZ, u których występuje antykoagulant toczniowy, potwierdzony niedobór białka C lub białka S, homozygotyczna postać czynnika V Leiden lub mutacja genu protrombiny G20210A. Nie wykazano korzyści klinicznych z przedłużonej antykoagulacji w przypadku heterozygotycznej postaci czynnika V Leiden lub mutacji genu protrombiny PTG20210A. Czas trwania leczenia przeciwkrzepliwego powinien zależeć nie tylko od ryzyka nawrotu ZP, ale też od ryzyka krwawienia. Najistotniejszymi klinicznie czynnikami ryzyka poważnego krwawienia związanego z leczeniem przeciwkrzepliwym są: starszy wiek (zwłaszcza >75 lat), przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego, szczególnie gdy nie było związane z odwracalną przyczyną, przebyty udar mózgu o innej etiologii niż zatorowość sercowopochodna, przewlekła choroba nerek lub wątroby, jednoczesne leczenie przeciwplatekcyjne (należy go unikać, gdy to tylko możliwe), inna poważna ostra lub przewlekła choroba, słaba kontrola leczenia przeciwkrzepliwego i jego suboptymalne monitorowanie. Wszczepienie filtru do żyły głównej dolnej można rozważyć u chorego z bezwzględными przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego i wysokim ryzykiem nawrotu ŻChZ [IIb/B]. Nie zaleca się rutynowego wszczepiania filtrów do żyły głównej dolnej u chorych z ZP [III/B].

Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku nieleczonej zatorowości płucnej śmiertelność wynosi około 30 %. Większość zgonów (> 90%) prawdopodobnie występuje u chorych nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego, a w populacji leczonej <10 %. U około połowy chorych na ŻChZ, którzy nie byli leczeni środkami przeciwkrzepliwymi, choroba nawraca w ciągu 3 miesięcy. Prawidłowe rozpoznanie i leczenie ZP zmniejsza śmiertelność w ostrym epizodzie do około 3%. W zatorowości płucnej wysokiego ryzyka leczenie trombolityczne może zmniejszyć ryzyko zgonu. Rokowanie odległe zależy od przyczyny zatorowości płucnej i skuteczności długoterminowego leczenia przeciwkrzepliwego (profilaktyki wtórnej). Celem leczenia jest doprowadzenie do całkowitego rozpuszczenia skrzepliny a także prewencja nawrotu ZP. Po zaprzestaniu profilaktyki wtórnej ryzyko nawrotu zatorowości płucnej waha się od 3 do ponad 15% rocznie.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Xarelto, tabletki powlekane, 15 mg, 14 szt., kod EAN: 5909990910601 Xarelto, tabletki powlekane, 15 mg, 42 szt., kod EAN: 5909990910663 Xarelto, tabletki powlekane, 20 mg, 14 szt., kod EAN: 5909990910700
Kod ATC	B01AX06 (Krew i układ krwiotwórczy. Leki przeciwzakrzepowe. Inne leki przeciwzakrzepowe)
Substancja czynna	Rywaroksaban
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochoдную 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.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna									
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Lek Xarelto® 10 mg został dopuszczony do obrotu 30 września 2008 r. Lek w dawkach 15 mg i 20 mg został zarejestrowany w procedurze centralnej na terenie Unii Europejskiej w dniu 9 grudnia 2011 r.									
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.									
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Leczenie ZŻG, leczenie ZP i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP</u></p> <p>Zalecana dawka do początkowego leczenia ostrej ZŻG lub ZP to 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP, jak wskazano w tabeli poniżej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Schemat dawkowania</th> <th>Maksymalna dawka dobową</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dzień 1-21</td> <td>15 mg dwa razy na dobę</td> <td>30 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 22 i następne</td> <td>20 mg raz na dobę</td> <td>20 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia. Krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), dłuższy okres leczenia na stałych czynnikach ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.</p>		Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową	Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg	Dzień 22 i następne	20 mg raz na dobę	20 mg
	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową								
Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg								
Dzień 22 i następne	20 mg raz na dobę	20 mg								
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych 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 niedokrwienny w wywiadzie. 									
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym. Nieprawidłowości i stany znacznego ryzyka poważnych krwawień takie jak czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny, ostatnio przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, żyłno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne 									

	nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych. <ul style="list-style-type: none">• Jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyna niefrakcjonowana, heparyna o małej masie cząsteczkowej (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodne heparyny (fondaparynuks itp.), doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna, dabigatran, apiksaban, itp.) z wyjątkiem zmiany leczenia z lub na rywaroksaban (patrz punkt 4.2) lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic.• Choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym pacjenci z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh.• Ciąża i karmienie piersią
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych należą:

- heparyny drobnocząsteczkowe,
- heparyna niefrakcjonowana,
- antagoniści witaminy K,
- fondaparynuks,
- riwaroksaban.

Wśród leków przeciwkrzepliwych, znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w leczeniu zatorowości płucnej, można wyróżnić:

- heparyny drobnocząsteczkowe: enoksaparyna (Clexane[®]), delteparyna (Fragmin[®]), nadroparyna (Fraxiparine[®], Fraxodi[®])
- antagoniści witaminy K: (Warfin[®]), acenokumarol (Acenocumarol WZF[®]).

Zalecany przez wytyczne fondaparynuks nie jest refundowany w chwili obecnej w przedmiotowym wskazaniu.

Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r.) refundacja substancji czynnej rywaroksabanum obejmuje 3 dawki: 10 mg, 15 mg i 20 mg.

Dawka 10 mg jest refundowana we wskazaniu: „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.”

Natomiast dawka 15 mg i 20 mg jest refundowana we wskazaniu: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia.”

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego Xarelto® (rywaroksaban) w ramach wykazu leków stosowanych we wskazaniu: Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	NGCC 2012	<p>Chorzy z ZP powinni być leczeni HDCz lub fundaparynuksiem, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania oraz koszty leków, z następującymi wyjątkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku osób z ciężką niewydolnością nerek oraz zaburzeniami czynności nerek (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) zalecane jest leczenie HNF z dostosowaniem dawki leku na podstawie testu anty-Xa; w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia należy rozważyć terapię HNF, w przypadku chorych z niestabilną hemodynamicznie zatorowością płucną zalecane jest leczenie HNF i rozważenie terapii trombolitycznej. <p>Opcją terapeutyczną, która powinna być rozważona w terapii zatorowości płucnej jest rywaroksaban. Rywaroksaban (Xarelto) jest rekomendowany w leczeniu zatorowości płucnej oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. W fazie początkowej leczenia ostrej zatorowości płucnej zalecaną dawką jest 15 mg dwa razy dziennie przez pierwsze 21 dni, a następnie 20 mg raz dziennie przez okres trwania leczenia i profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Zmniejszona dawka 15 mg dwa razy dziennie przez 21 dni, a następnie 15 mg/dobę, powinna być stosowana u chorych z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, jeśli ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko nawrotu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.</p>
USA	ACCP 2012	<p><u>Leczenie ostrej zatorowości płucnej</u> U pacjentów z ostrą ZP związaną z hipotonią, u których nie ma wysokiego ryzyka krwawienia zaleca się początkowe leczenie trombolityczne lub embolektomię. U pacjentów z wysokim lub umiarkowanym prawdopodobieństwem klinicznym ZP rekomenduje się początkowe pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe (HDCz, fondaparynuks, HFN). Preferowane jest leczenie HDCz lub fondaparynuksiem zamiast HFN. HNF zalecane jest w przypadku niewydolności nerek. Zaleca się wczesne leczenie inhibitorami witaminy K (np. tego samego dnia, gdy rozpoczynane jest pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe). Pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe powinno być kontynuowane, przez co najmniej 5 dni do momentu ustalenia wskaźnika INR ≥ 2,0 przez co najmniej dobę.</p> <p><u>Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe zatorowości płucnej</u> U pacjentów z ZP związaną zabiegiem chirurgicznym lub przejściowym czynnikiem ryzyka, oraz u których występuje niskie lub umiarkowane ryzyko krwawienia zaleca się 3 mies. leczenie przeciwkrzepliwe. U pacjentów z niesprowokowanym ZP, rekomenduje się długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe. Jeżeli występuje wysokie ryzyko krwawienia zaleca się skrócenie czasu terapii do 3 miesięcy. U pacjentów z ZP i chorobą nowotworową zaleca się długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe.</p> <p>Rekomendowane jest leczenie przeciwkrzepliwe antagonistami witaminy K zamiast HDCz w terapii długotrwałej. U pacjentów nieleczonych antagonistami witaminy K, preferuje się długotrwałe leczenie HDCz nad rywaroksabanem lub dabigatranem. U pacjentów z chorobą nowotworową preferowane jest leczenie HDCz zamiast antagonistami witaminy K. U pacjentów z chorobą nowotworową nieleczonych HDCz preferuje się długotrwałe leczenie antagonistami witaminy K nad dabigatranem lub rywaroksabanem.</p>
Polska	Konsensus Polski 2010	<p><u>Leczenie ostrej, hemodynamicznie stabilnej zatorowości płucnej</u> U chorych z ZP leczenie przeciwkrzepliwe można rozpocząć od dożylnego podania HNF w postaci ciągłego wlewu (początkowo nie mniej niż 1250 j.m. na godzinę) poprzedzonego podaniem bolusa HNF (nie mniej niż 5000 j.m.). Ze względu na konieczność hospitalizacji powyższe postępowanie jest obecnie rzadko stosowane. W dwóch próbach klinicznych wykazano, że nową możliwością leczenia ZP jest podawanie fondaparynuksu. Lek ten podaje się raz na dobę. Dawka VKA powinna być modyfikowana w celu utrzymania INR w przedziale 2–3 (docelowy INR 2,5). VKA można rozpoczynać w pierwszym dniu leczenia heparyną, z wyjątkiem pacjentów wymagających trombolizy,</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>operacji, a także w przypadku chorób współistniejących, które sprzyjają występowaniu poważnych krwawień.</p> <p>Przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe Zalecany, minimalny okres przyjmowania VKA powinien w przypadku ZP wynosić 6 miesięcy. Przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe indywidualnie dobieieranymi dawkami HDCz może być stosowane w szczególnych sytuacjach, takich jak ciąża, choroba nowotworowa, u chorych niewspółpracujących.</p>
Polska	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ – aktualizacja 2012	<p>U chorych z ZP niewysokiego ryzyka leczenie przeciwkrzepliwe należy rozpocząć podając HDCz, HNF lub fundaparynuks. Równocześnie podając VKA (zalecane są bardziej HDCz lub fundaparynuks niż HNF). Leczenie heparyną lub fundaparynuksiem należy zakończyć po ≥ 5 dniach ich stosowania, gdy INR wynosi $> 2,0$ przez kolejne 2 dni, a leczenie VKA należy kontynuować do 3 miesięcy lub powyżej 3 miesięcy w przypadku profilaktyki ŻChZZ.</p> <p>U chorych z ZP wysokiego ryzyka rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego HNF. Leczenie przeciwkrzepliwe można kontynuować HNF lub rozważyć zmianę na HDCz lub fundaparynuks. Jeśli nie ma przeciwwskazań do stosowania VKA, należy rozpocząć podawanie VKA. Leczenie heparyną lub fundaparynuksiem należy zakończyć po ≥ 5 dniach ich stosowania, gdy INR wynosi $> 2,0$ przez kolejne 2 dni.</p> <p>U chorych z ZP i współistniejącym nowotworem złośliwym zalecana jest terapia HDCz przez 3-6 miesięcy, a następnie VKA lub HDCz przewlekłe.</p>
Szkocja	SIGN 2010	<p>Pacjenci, u których podejrzewa się ZP powinni być leczeni heparyną lub fondaparynuksiem. Zaleca się równoległe rozpoczęcie stosowania antagonistów witaminy K. Leczenie heparyną lub fondaparynuksiem powinno być kontynuowane, przez co najmniej 5 dni do momentu uzyskania $INR \geq 2$. U pacjentów, po pierwszym epizodzie ZP zaleca się kontynuowanie leczenia antagonistami witaminy K, przez co najmniej 3 miesiące.</p>
Europa	ESC 2008	<p>Leczenie ostrej zatorowości płucnej U chorych z ZP wysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu należy niezwłocznie rozpocząć leczenie heparyną niefrakcjonowaną, jako początkowe leczenie przeciwkrzepliwe.</p> <p>W leczeniu ZP niewysokiego ryzyka zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe. W leczeniu początkowym zaleca się stosowanie HDCz lub fondaparynuksu. HNF zalecana jest w przypadku ryzyka dużego krwawienia lub niewydolności nerek. Leczenie początkowe należy kontynuować, przez co najmniej 5 dni. Zaleca się leczenie antagonistami witaminy K od pierwszego dnia leczenia heparyną lub fondaparynuksiem. Gdy wartości INR utrzymana jest w zakresie 2,0-3,0 przez dwa kolejne dni należy odstawić HNF, HDCz lub fondaparynuks, pozostawiając samego agonistę witaminy K. Leczenie heparynami powinno trwać, co najmniej przez 5 dni.</p> <p>Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe zatorowości płucnej U chorych z ZP związaną z przejściowym czynnikiem ryzyka lub z idiopatyczną postacią ZP zaleca się leczenie antagonistą witaminy K przez 3 miesiące.</p> <p>U chorych, którzy przebyli 2 epizody idiopatycznej ZP zaleca się przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe.</p> <p>U chorych z ZP i nowotworem złośliwym zalecane jest leczenie za pomocą HDCz przez 3–6 miesięcy, a następnie za pomocą antagonisty witaminy K lub HDCz przewlekłe lub do czasu wyleczenia choroby nowotworowej.</p>

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„Heparyny drobnocząsteczkowe w ostrej fazie zatoru płucnego. W profilaktyce nawrotu PE i ZŻG antagoniści witaminy K. Wszyscy chorzy z rozpoznaną ostrą zatorowością płucną powinni być aktywnie leczeni przeciwzakrzepowo. Biorą pod uwagę przeciwwskazania do stosowania rywaroksabanu, obecnie można szacować, że 30 % chorych nadal mogłoby być leczonych tradycyjnie.”	Enoksaparyna, drobnocząsteczkowa, fondaparynuks, witaminy K. heparyna antagoniści	Heparyny drobnocząsteczkowe, heparyna niefrakcjonowana, antagoniści witaminy K.	Heparyny drobnocząsteczkowe, heparyna niefrakcjonowana, antagoniści witaminy K.	Heparyny drobnocząsteczkowe, heparyna niefrakcjonowana, fondaparynuks, antagoniści witaminy K.
	„Jedyny dotychczas akceptowany sposób postępowania to: heparyna drobnocząsteczkowa przez 5-10 dni i „na zakładkę” doustne antyvitaminy K do osiągnięcia poziomu terapeutycznego (INR 2,0-3,0) przez okres co najmniej 3 miesięcy przy przejściowym czynniku ryzyka, a 6-12 mies. (czasem całe życie) przy samoistnej ŻChZZ.”	Jak obok- w odniesieniu do przeważającej części populacji. (...) W chwili obecnej decydować będzie poziom refundacji.	Heparyna drobnocząsteczkowa	Heparyna drobnocząsteczkowa	Heparyna drobnocząsteczkowa lub riwaroksaban
	„Obecnie w Polsce w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) (jednostki te stanowią żylną chorobę zakrzepowo- zatorową [ŻChZZ]) stosuje się heparyny (niefrakcjonowaną [UFH] i drobnocząsteczkowe [LMWH]) oraz antagonistów witaminy K (VKA) (acenokumarol, wafaryna). Heparyny zazwyczaj stosuje się w okresie ostrym, a VKA w terapii przewlekłej [wyjątek stanowi delteparyna stosowana w leczeniu przewlekłym ZŻG i ZP u pacjentów z chorobami nowotworowymi]. Leczenie takie stosuje się u wszystkich chorych z ŻChZZ (57 tysięcy osób z ZŻG i około 36 tysięcy z ZP).”	„Najpewniej w przeważającej części chorych z ŻChZZ u chorych z ZP niewysokiego ryzyka leczenie standardowe można będzie zastąpić riwaroksabanem. Co do chorych z ZP wysokiego ryzyka wydaje się, że potrzeba więcej badań (mały odsetek chorych w badaniu klinicznym). Jednak najpewniej chorych z ZP wysokiego ryzyka można leczyć riwaroksabanem w terapii przewlekłej.”	„Najtańszą terapią w leczeniu ZChZZ w chwili obecnej są VKA [wafaryna 100 tabl. a 3 mg 17 PLN, wafaryna 100 tabl. a 5 mg 28 PLN; acenokumarol 60 tabl. a 4 mg 12 PLN] (cena 100%)”	„Wydaje się, że w chwili obecnej najskuteczniejszymi lekami stosowanymi w leczeniu ŻChZZ są heparyny (UFH, LMWH) oraz fondaparynuks, gdyż dają stałe i stabilne zabezpieczenie przeciwkrzepliwe.”	„W leczeniu ZP zalecane leki to: rtPA (dla ZP wysokiego ryzyka), UFH, HNF, fondaparynuks, VKA W leczeniu ZŻG zalecane leki to: UFH, LMWH, VKA i riwaroksaban”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„Standardem w leczeniu przewlekłym jest warfaryna/acenokumarol, dopuszczalne jest także stosowanie heparyny małocząsteczkowej- ze szczególnym wskazaniem pacjentów z aktywną chorobą nawrotową.”	„Stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych i heparyn małocząsteczkowych, w grupie chorych o wartości GFR 30 ml/min.”	Acenokumarol	Heparyny małocząsteczkowe są najbardziej skuteczne u pacjentów z aktywną chorobą nowotworową; w pozostałych grupach chorych leki (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, heparyny małocząsteczkowe) wykazują podobną skuteczność w prewencji nawrotów ŻChZZ, terapia rywaroksabanem niesie mniejsze ryzyko poważnych krwawień.”	„Terapia z heparyną z leczeniem „na zakładkę” i kontynuacją acenokumarolem/ warfaryną
	“W Polsce, (...) w świeżej zakrzepicy i zatorowości płucnej stosuje się heparynę drobnocząsteczkową w około 95% przypadków, a w pozostałych głównie zatorowości płucnej dużego ryzyka lub zakrzepicy w ciężkiej niewydolności nerek stosowana jest we wlewie dożylnym heparyna niefrakcjonowana. W terapii po okresie ostrym choroby zakrzepowo-zatorowej stosuje się antagonistów witaminy K doustnie tj. acenokumarol i warfarynę (wg danych dla Małopolski, szacunki własne 50% acenokumarol, 35% warfaryna, 15% wbrew wytycznym stosuje się przedłużoną terapię podawanymi podskórnymi heparynami drobnocząsteczkowymi.”	„Rywaroksaban i w niedługiej przyszłości inne tzw. nowe doustne antykoagulanty zastąpią u części chorych przede wszystkim antagonistów witaminy K (i w Polsce wciąż często stosowane w profilaktyce wtórnej heparyny drobnocząsteczkowe) w leczeniu i profilaktyce wtórnej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej. W leczeniu okresu ostrego zatoru tętnicy płucnej i zakrzepicy proksymalnej udział nowego leku będzie mniejszy. Brak aktywnego leczenia nie jest alternatywą dla stosowania leków przeciwkrzepliwych w żylnych chorobach zakrzepowo-zatorowej poza przypadkami bezwzględnych przeciwwskazań do takiej terapii np. w aktywnym poważnym krwawieniu.”	Warfaryna tabletki po 3 i 5 mg wraz z koniecznym monitorowaniem INR. „Szacunek kosztów leczenia warfaryną powinien jednak uwzględniać nieistniejącą w Polsce systemową poradnię antykoagulacyjnych umożliwiających zapewnienie stabilnej antykoagulacji i małym ryzykiem nawrotu choroby, oraz możliwość finansowania aparatów do domowego oznaczania INR i odpowiednich pasków.”	„Warfaryna jest najlepiej przebadaną i najskuteczniejszą technologią, ale tylko gdy jest oparta o regularne oceny INR (...) Analizując czas w przedziale terapeutycznym Polska jest krajem o słabej jakości antykoagulacji średnio między 50-60%, zatem większość pacjentów jest leczona nie optymalnie warfaryną lub acenokumarolem (...). Rywaroksaban jak i inne nowe doustne antykoagulanty zmniejsza średnio 2 razy ryzyko krwawienia śródczaszkowego z 50 % ryzykiem zgonu, zatem terapia ta jest bezpieczniejsza.”	„Rywaroksaban jest alternatywą dla heparyn i antagonistów witaminy K w aktualnych polskich wytycznych leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej.”

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
rywaroksaban	Xarelto®	10 mg 10 tabl.	5909990658145	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	92,00	106,81	53,11	Żyłne powikłania zakrzepowozatorowe 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	ryczałt	56,90
rywaroksaban	Xarelto®	15 mg 14 tabl.	5909990910601	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	128,82	150,08	111,54	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia	30 %	72,00
rywaroksaban	Xarelto®	15 mg 42 tabl.	5909990910663	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	386,47	429,70	334,61	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia	30%	195,47
rywaroksaban	Xarelto®	20 mg 14 tabl.	5909990910700	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	128,82	151,76	148,72	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia	30%	47,66
enoksaparyna	Clexane®	100 mg/ml 10 amp.- strz.a 0,2 ml	5909990048328	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	47,97	60,14	53,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	10,23

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
enoksaparyna	Clexane®	100 mg/ml 10 amp.- strz.a 0,4 ml	5909990048427	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	96,41	115,48	106,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	12,45
enoksaparyna	Clexane®	100 mg/ml 10 amp.- strz.a 0,6 ml	5909990774821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	135,53	159,34	159,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	3,2
enoksaparyna	Clexane®	100 mg/ml 10 amp.- strz.a 1 ml	5909990774920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	265,39	299,79	265,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	39,55
enoksaparyna	Clexane®	100 mg/ml 10 amp.- strz.a 0,8 ml	5909990775026	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	175,12	202,92	202,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	4,27
enoksaparyna	Clexane®	120 mg/0,8ml 10 amp.- strz.a 0,8 ml	5909990891429	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	292,08	329,29	318,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	17,01
enoksaparyna	Clexane®	150 mg/ml 10 amp.- strz.a 1 ml	5909990891528	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	345,84	388,07	388,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	8,0
dalteparyna	Fragmin®	2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml 10 amp.- strz.a 0,2 ml	5909990776412	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	44,38	56,33	53,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	6,42
dalteparyna	Fragmin®	5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml 10 amp.- strz.a 0,2 ml	5909990776511	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	92,01	110,82	106,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	7,79

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
dalteparyna	Fragmin®	10000 j.m. (anty-Xa)/ml 10 amp.a 1 ml	5909990776610	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	175,13	202,93	202,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	4,27
dalteparyna	Fragmin®	10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml 10 amp.a 4 ml	5909990776719	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	175,13	202,93	202,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	4,27
dalteparyna	Fragmin®	7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml 10 amp.-strz.a 0,3 ml	5909990949410	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	137,89	161,84	159,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	5,7
dalteparyna	Fragmin®	12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml 5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990949519	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	113,38	134,67	132,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	5,09
dalteparyna	Fragmin®	15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml 5 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990949618	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	137,89	161,84	159,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	5,7
dalteparyna	Fragmin®	18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	156,11	182,29	182,29	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	3,84

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
dalteparyna	Fragmin®	10000 j.m. (anty-Xa)/ 0,4 ml 5 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990958818	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	82,95	101,22	101,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	3,2
nadroparyna	Fraxiparine®	2850 j.m Axa/0,3ml 10 amp.-strz.a 0,3 ml	5909990075621	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	47,97	60,14	53,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	10,23
nadroparyna	Fraxiparine®	5700 j.m. Axa/0,6ml 10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990075720	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	103,47	122,97	106,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	19,94
nadroparyna	Fraxiparine®	9500 j.m. Axa/ml 10 amp.-strz.a 1 ml	5909990075829	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	160,54	186,65	177,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	13,17
nadroparyna	Fraxiparine®	3800 j.m. Axa/0,4ml 10 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990716821	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	64,39	79,13	70,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	11,51
nadroparyna	Fraxiparine®	7600 j.m. Axa/0,8ml 10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990716920	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	128	150,57	141,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	12,13
nadroparyna	Fraxodi®	11400 j.m. Axa/0,6ml 10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990836932	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	183,88	212,2	212,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	4,27

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
nadroparyna	Fraxodi®	15200 j.m. AXa/0,8ml 10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990837038	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	263	297,67	283,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	20,09
nadroparyna	Fraxodi®	19000 j.m. Axa/ml 10 amp.-strz.a 1 ml	5909990837137	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	307,17	346,08	346,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	7,11
acenokumaro I	Acenocumarol WZF®	4 mg 60 tabl.	5909990055715	21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	8,32	11,97	11,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,12
warfaryna	Warfin®	3 mg 100 tabl.	5909990622368	21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	14,02	17,57	9,98	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,86
warfaryna	Warfin®	5 mg 100 tabl.	5909990622382	21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	22,47	27,78	16,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	18,26

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

*Zakres wskazań pozarejestrycyjnych enoksaparyny, deltaparyny i nadroparyny objętych refundacją: zaburzenia krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, w leczeniu poronień nawykowych - jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego; leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia; profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi; diagnostyka niedoboru białka C i białka S; diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego; zespół antyfosfolipidowy ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe – w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadawalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej); profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze). Ponadto enoksaparyna refundowana jest we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy w ciąży.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Enoksaparyna (heparyna drobnocząsteczkowa) i warfaryna lub acenokumarol (antagoniści witaminy K).	<ul style="list-style-type: none"> Według wytycznych praktyki klinicznej schemat leczenia zastosowany w badaniu EINSTEIN-PE jest zgodny ze standardami postępowania w przypadku zatorowości płucnej. Zalecenia dotyczące leczenia ZP dotyczą całej grupy leków tj. nie wyróżniają żadnej z heparyn drobnocząsteczkowych, co wskazuje na ich porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo. Zasadnym jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu z enoksaparyną i warfaryną lub acenokumarolem w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej. 	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej Stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. Finansowane w Polsce ze środków publicznych

Wnioskodawca wybrał dwie technologie lekowe mogące stanowić komparator dla wnioskowanej technologii – Enoksaparyna (heparyna drobnocząsteczkowa) i warfaryna lub acenokumarol (antagoniści witaminy K).

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy spełniający kryteria włączenia do raportu (Cohen 2012¹). Celem badania wtórnego Cohen 2012 było przedstawienie wyników z dostępnych badań RCT nowszych doustnych leków przeciwzakrzepowych, takich jak rywaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban, w leczeniu i wtórnej profilaktyce ŻChZZ. Powyższy przegląd napisany został przez jednego badacza co stanowi ograniczenie badania. W badaniu wtórnym Cohen 2012 w wyniku przeszukania baz PubMed oraz ClinicalTrials.gov odnaleziono jedno badanie kliniczne rywaroksabanu w terapii zatorowości płucnej (EINSTEIN-PE).

Wnioski z badania Cohen 2012

Rywaroksaban okazał się nie mniej skuteczny od standardowej terapii w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (nawrót objawowej ŻChZZ) w badaniu EINSTEIN-PE (2,1% vs 1,8%; HR=1,12; 95%CI: 0,75-1,68; p=0,003). Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa (poważne krwawienie i mniejsze krwawienie istotne klinicznie) wystąpił u 10,3% pacjentów w grupie z rywaroksabanem i u 11,4% u pacjentów w grupie z terapią standardową (HR=0,90; 95%CI: 0,76-1,07; p=0,23).

Przyjmowanie rywaroksabanu wiązało się z mniejszym ryzykiem poważnych krwawień, w tym krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień do przestrzeni zaotrzewnowej, w porównaniu z terapią standardową (1,1% vs 2,2%; HR=0,49; 95%CI: 0,31-0,79; p=0,003). U pacjentów z grupy z rywaroksabanem zaobserwowano trend w kierunku poprawy klinicznej korzyści netto (nawrót ŻChZZ lub poważne krwawienie) w porównaniu z terapią standardową (3,4 vs 4,0%; HR=0,85; 95%CI: 0,63-1,14; p=0,28). Podsumowując, badanie to wykazało, że rywaroksaban jest skuteczną, jednodawkową propozycją leczenia ostrej zatorowości płucnej w porównaniu z enoksaparyną/VKA.

Badania kliniczne III fazy wykazały, że nowe doustne leki przeciwzakrzepowe: rywaroksaban i dabigatran są co najmniej tak samo skuteczne jak standardowa terapia w doraźnym leczeniu ŻChZZ, z podobną częstością poważnych krwawień. Przedłużenie leczenia tymi lekami w porównaniu z placebo spowodowało znamiennej redukcję nawrotu ŻChZZ z niskim ryzykiem krwawienia.

Rywaroksaban i dabigatran były na ogół dobrze tolerowane. Wygodna metoda podania leków oraz szybki początek działania terapeutycznego w porównaniu z VKA, może przekonać lekarzy do ich przepisania a pacjentów do systematycznego przyjmowania leków. W szczególności rywaroksaban, który nie wymaga wstępnego podania HDCz, może uprościć leczenie ŻChZZ, co zmniejszy częstość występowania powikłań i obciążeń społeczno-ekonomicznych z nią związanych.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących rywaroksabanu oraz wytycznych praktyki klinicznej w terapii zatorowości płucnej:

- MEDLINE (PubMed): 1966 –05.04.2013,
- EMBASE: 1980 –05.04.2013,
- Cochrane Library: do 05.04.2013.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment (HTA) Database, Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
 - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
 - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
 - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
 - FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
 - HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials*: <http://www.controlled-trials.com/>).
- wyszukiwarek internetowych,

Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego.

Analitik AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dorośli pacjenci z zatorowością płucną	-
Interwencja	rywaroksaban;	-
Komparatory	standardowa terapia (heparyna drobnocząsteczkowa i/lub antagonista witaminy K);	-
Punkty końcowe	-	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją;	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe;
Inne kryteria	badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub formie abstraktów konferencyjnych; publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2006 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych), listy do redakcji.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>EINSTEIN-PE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer Health-Care and Janssen Pharmaceuticals</p>	<p>263 ośrodki w 38 państwach w Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Europie (także w Polsce), Australii, Afryce i Azji</p> <p>Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą otwartą</p> <p>Podtyp badania wg Wytycznych AOTM IIA</p> <p>Typ analizy skuteczność: ITT, bezpieczeństwo: ITT/ACA</p> <p>Hipoteza zerowa Non-inferiority</p>	<p>Rywaroksaban w dawce 15 mg dwa razy dziennie przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz dziennie (N=2419)</p> <p>Vs</p> <p>Standardowa terapia: enoksaparyna w dawce 1,0 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie nie krócej niż 5 dni, aż INF wyniesie co najmniej 2,0 przez kolejne 2 dni, następnie warfaryna lub acenokumarol w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0; podawanie AWK rozpoczynano w ciągu pierwszych 48 h leczenia (N=2413)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek powyżej 18 lat, potwierdzona ostra, objawowa zatorowość płucna z lub bez zakrzepicy żył głębokich,</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Stosowanie terapeutycznej dawki heparyny dorobnocząsteczkowej, fundaparynuksu lub heparyny niefrakcjonowanej dłużej niż 48 godzin, przyjęcie więcej niż jednej dawki antagonisty witaminy K przed randomizacją; trombektomia, umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej, terapia fibrynolityczna trwającego epizodu choroby; przeciwwskazanie do leczenia enoksaparyną, warfaryną lub acenokumarolem; inne wskazania do stosowania antagonisty witaminy K; klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min; istotne klinicznie choroby wątroby (np.: ostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby) lub trzykrotne przekroczenie dopuszczalnego poziomu aminotransferazy alaninowej, bakteryjne zapalenie wsierdza, czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia, ciśnienie skurczowe powyżej 180 mm Hg lub rozkurczowe powyżej 110 mm Hg, przyjmowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P-450; przewidywana długość życia poniżej 3 miesięcy</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 4832</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> 3, 6 lub 12 miesięcy (śr. 31 tygodni)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZChZZ) (tj. zatorowość płucna zakończona bądź niezakończona zgonem lub zakrzepica żył głębokich)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • klinicznie istotne krwawienie (tj. poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie), • złożony punkt końcowy: objawowa, nawracająca zakrzepica żylna lub poważne krwawienie; • zatorowość płucna niezakończona zgonem (potwierdzona za pomocą spiralnej TK, angiografii, scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej lub autopsji); • zakrzepica żył głębokich (potwierdzona za pomocą USG lub flebografii); • poważne krwawienie (tj. klinicznie jawne i związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/l lub wymagające przetoczenia co najmniej 2 j. KKCz, lub krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej, krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie w ważnym dla przeżycia obszarze lub narządzie, albo krwawienie zakończone zgonem); • klinicznie istotne mniejsze krwawienie (tj. jawne krwawienie niespełniające kryteriów poważnego krwawienia, ale wymagające interwencji medycznej, nieplanowanej konsultacji lekarskiej, czasowego lub trwałego odstawienia badanego leku albo powodujące ból lub upośledzenie codziennych aktywności), • zdarzenia naczyniowe (tj. ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny, napad przemijającego niedokrwienie mózgu lub inny zator w krążeniu dużym) • zdarzenia niepożądane <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkt złożony: poważne krwawienie lub mniejsze

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
				<p>krwawienie istotne klinicznie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poważne krwawienie, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ poważne krwawienie zakończone zgonem ○ poważne krwawienie niezakończony zgonem, w miejscu krytycznym: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wewnątrzczaszkowe ▪ zaotrzewnowe ▪ wewnątrzgałkowe ▪ doosierdziowe ▪ w nadnerczach ▪ w opłucnej ▪ wewnątrzbrzuszne z niestabilnością hemodynamiczną ▪ poważne krwawienie związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl i/lub transfuzji ≥ 2 jednostek • Mniejsze krwawienie istotne klinicznie • Zgon z jakiegokolwiek przyczyny • Zdarzenie niepożądane podczas stosowania leku • Poważne zdarzenie niepożądane podczas stosowania leku • Trwałe odstawienie leku z powodu zdarzenia niepożądanego • Zdarzenie niepożądane powodujące lub wydłużające hospitalizację • Rezygnacja z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych • Ostre zespoły wieńcowe • Zdarzenie naczyniowo-mózgowe • Zespół zakrzepowo-zatorowy w krążeniu dużym

Tabela 11. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie EINSTEIN-PE	
Pierwszorzędowe punkty końcowe	
Nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)	Zatorowość płucna zakończona bądź niezakończona zgonem lub zakrzepica żył głębokich
Drugorzędowe punkty końcowe	
Klinicznie istotne krwawienie	Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie
Złożony punkt końcowy	Objawowa, nawracająca zakrzepica żylna lub poważne krwawienie
Zatorowość płucna niezakończona zgonem	Potwierdzona za pomocą spiralnej TK, angiografii, scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej lub autopsji
Zakrzepica żył głębokich	Potwierdzona za pomocą USG lub flebografii
Poważne krwawienie	Klinicznie jawne i związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/l lub wymagające przetoczenia co najmniej 2 j. KKCz, lub krwawienie do przestrzeni zaotrzewnowej, krwawienie wewnątrzczaszkowe, krwawienie w ważnym dla przeżycia obszarze lub narządzie, albo krwawienie zakończone zgonem
Klinicznie istotne mniejsze krwawienie	Jawne krwawienie niespełniające kryteriów poważnego krwawienia, ale wymagające interwencji medycznej, nieplanowanej konsultacji lekarskiej, czasowego lub trwałego odstawienia badanego leku albo powodujące ból lub upośledzenie codziennych aktywności
Zdarzenia naczyniowe	Ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwieny, napad przemijającego niedokrwienia mózgu lub inny zator w krążeniu dużym

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Włączone badanie było poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją i uzyskało 3 punkty w skali Jadad. Umiarkowana jakość badania nie wynika z błędów w metodyce lecz z braku zaślepienia w badaniu. W badaniu EINSTEIN-PE założono, że rywaroksaban jest nie mniej skuteczny niż leczenie standardowe (non-inferiority).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakościowa oraz ilościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby.

Wyniki badań prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Wyniki poszczególnych badań klinicznych prezentowano przy pomocy wartości względnych i bezwzględnych. Przyjęto poziom istotności statystycznej $p=0,05$.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). Gdy było to możliwe, obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy punkt końcowy (ang. *number needed to treat, NNT*) lub liczbę pacjentów, których poddanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *Number Needed-to-Harm, NNH*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W badaniu EINSTEIN-PE nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między terapią rywaroksabanem a terapią standardową pod względem częstości występowania nawrotu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, nawrotu zatorowości płucnej, nawrotu zakrzepicy żył głębokich oraz złożonego punktu końcowego: nawrót ŻChZZ lub poważne krwawienie.

Tabela 12 Porównanie skuteczności rywaroksabanu ze standardową terapią w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej na podstawie danych z badania EINSTEIN-PE

Punkt końcowy	Rywaroksaban			Standardowa terapia			p
	n	N	%	n	N	%	
Nawrót żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), w tym:	50	2419	2,1	44	2413	1,8	0,6028* **
Zatorowość płucna zakończona zgonem	2	2419	0,1	1	2413	0,0	>0,999**
Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny	8	2419	0,3	5	2413	0,2	0,5805**
Zatorowość płucna niezakończona zgonem	22	2419	0,9	19	2413	0,8	0,7542**
Nawrót zakrzepicy żył głębokich i zatorowość płucna	0	2419	0,0	2	2413	0,1	0,2493**
Nawrót zakrzepicy żył głębokich	18	2419	0,7	17	2413	0,7	>0,999**
Punkt złożony: nawrót ŻChZZ lub poważne krwawienie (tzw. korzyść kliniczna netto)	83	2419	3,4	96	2413	4,0	0,28

* Zgodnie z publikacją EINSTEIN-PE wartość P dla hipotezy non-interferiority wynosi 0,003; natomiast dla hipotezy superiority 0,57 ** Wartości obliczone przez Wnioskodawcę

Po 3, 6 lub 12 miesiącach leczenia w grupie rywaroksabanu, w porównaniu z grupą leczenia standardowego, stwierdzono podobne ryzyko wystąpienia nawrotowej żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, nawrotu zatorowości płucnej zakończonej zgonem bądź nie, nawrotu zakrzepicy żył głębokich oraz złożonego punktu końcowego: nawrotu ŻChZZ lub poważnego krwawienia (Tabela 13).

Tabela 14 Analiza danych dotyczących skuteczności rywaroksabanu w porównaniu z standardową terapią w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej na podstawie badania EINSTEIN-PE

Punkt końcowy	RR (95%CI) p value*	RD (95%CI) p value
Nawrót żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ), w tym:	1,13 (0,76; 1,69) p=0,5403	-
Zatorowość płucna zakończona zgonem	2,00 (0,18; 21,99) p=0,5727	-
Zgon, w przypadku którego nie można wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny	1,60 (0,52; 4,87) p=0,4116	-
Zatorowość płucna niezakończona zgonem	1,16 (0,63; 2,13) p=0,6440	-
Nawrót zakrzepicy żył głębokich i zatorowość płucna	0,20 (0,01; 4,15) p=0,2980	-
Nawrót zakrzepicy żył głębokich	1,06 (0,55; 2,04) p=0,8711	-
Punkt złożony: nawrót ŻChZZ lub poważne krwawienie (tzw. korzyść kliniczna netto)	0,86 (0,65; 1,15) p=0,3144	-

* wartości obliczone przez Wnioskodawcę

Zadowolenie pacjentów z leczenia przeciwkrzepliowego

W ramach badania EINSTEIN-PE przeprowadzono analizę zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwkrzepliowego, której wyniki opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego (Prins 2012). W tym celu przygotowano nowy i zwalidowany kwestionariusz oceny zadowolenia z leczenia przeciwzakrzepowego ACTS (ang. *Anti-Clot Treatment Scale*). Ocenie poddano 2 397 pacjentów, którzy otrzymali kwestionariusz 15. dnia terapii, a następnie w trakcie 1., 2., 3., 6. i 12. miesiąca leczenia. Kwestionariusz ASCT składał się z dwóch skal: ACTS Obciążenia (12 podpunktów, łączna ocena w zakresie 12-60) i ACTS Korzyści (3 podpunkty, łączna ocena w zakresie 3-15). Skala ACTS Obciążenia odnosiła się do negatywnych doświadczeń pacjentów w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego (kłopot/niedogodność, zmartwienie/frustracja i ograniczenie aktywności), natomiast skala ACTS Korzyści odnosiła się do pozytywnych aspektów leczenia (zaufanie, komfort, zadowolenie). Dla każdej skali, wyższe wyniki oznaczają większą akceptację terapii.

Ponadto pacjenci wypełnili kwestionariusz TSQM II (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version II*) w 1., 3., 6. i 12. miesiącu terapii, jako punkt odniesienia wiarygodności skal ACTS. Skala TSQM II składała się z 4 podskal (Skuteczność, Skutki uboczne, Udogodnienie, Ogólne zadowolenie) ocenianych w zakresie 0-100.

Wyniki kwestionariusza ACTS wykazały mniejsze obciążenia i większe postrzegane korzyści wynikające z terapii przeciwzakrzepowej rywaroksabanem w porównaniu do terapii enoksaparyną/VKA (wyższe wyniki dla rywaroksabanu w skali ACTS Obciążenia i ACTS Korzyści; $p < 0,001$ dla skal). Wyniki skali TSQM II potwierdziły większą satysfakcję z leczenia rywaroksabanem w porównaniu z terapią enoksaparyną/VKA (wyższe wyniki w gr. z rywaroksabanem dla wszystkich 4 podskal). Największą różnicę między grupami wykazano w podskali Udogodnienie.

Tabela 15 Wyniki zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwzakrzepowego w podgrupach badania EINSTEIN-PE

	Rywaroksaban		Enoksaparyna/VKA		Istotność statystyczna
	Śr. wynik	N	Śr. wynik	N	
ACTS Obciążenia	55,4	1149	51,9	1134	<0,0001
ACTS Korzyści	11,9	1149	11,4	1134	<0,0001
TSQM Skuteczność	73,3	1125	69,6	1107	<0,0001
TSQM Skutki uboczne	86,6	816	82,3	809	<0,0001
TSQM Udogodnienie	81,6	1129	71,8	1111	<0,0001
TSQM Ogólne zadowolenie	80,7	1126	73,0	1109	<0,0001

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu EINSTEIN-PE w grupie pacjentów leczonych rywaroksabanem odnotowano mniejszą częstość występowania poważnego krwawienia w porównaniu z grupą leczonych terapią standardową, 1,1% vs 2,2%,

$p=0,003$. Istotna różnica w częstości poważnego krwawienia wynikała głównie z mniejszego rejestrowania w grupie z rywaroksabanem poważnych krwawień niezakończonych zgonem (0,3% vs 1,1%, $p=0,0008$), w tym: krwawień wewnątrzczaszkowych (0,0% vs 0,4%, $p=0,0062$) oraz krwawień zaostrzewnowych (0,0% vs 0,3%, $p=0,0387$), w porównaniu z grupą z terapią standardową. Częstość występowania pierwszorzędownego punktu końcowego bezpieczeństwa (poważne krwawienie lub mniejsze krwawienie istotne klinicznie) nie różniła się istotnie między grupami (10,3% vs 11,4%, $p=0,23$). Terapia rywaroksabanem i terapia standardowa nie różniły się znamienne pod względem innych punktów końcowych bezpieczeństwa. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 16 Porównanie bezpieczeństwa rywaroksabanu z standardową terapią w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej na podstawie danych z badania EINSTEIN-PE

Punkt końcowy	Rywaroksaban			Standardowa terapia			p
	n	N	%	n	N	%	
Pierwsze poważne krwawienie lub krwawienie istotne klinicznie inne niż poważne, które wystąpiło podczas leczenia	249	2412	10,3	274	2405	11,4	0,23
Poważne krwawienie, w tym:	26	2412	1,1	52	2405	2,2	0,003
Poważne krwawienie zakończone zgonem	2	2412	0,1	3	2405	0,1	0,6869*
Poważne krwawienie niezakończone zgonem, w miejscu krytycznym:	7	2412	0,3	26	2405	1,1	0,0008*
Wewnątrzczaszkowe	1	2412	0,0	10	2405	0,4	0,0062*
Zaostrzewnowe	1	2412	0,0	7	2405	0,3	0,0387*
Wewnątrzgałkowe	2	2412	0,1	2	2405	0,1	>0,999*
Doosierdziowe	0	2412	0,0	2	2405	0,1	0,2492*
Śródstawowe	0	2412	0,0	3	2405	0,1	0,1244*
W nadnerczach	1	2412	0,0	0	2405	0	>0,999*
W opłucnej	1	2412	0,0	1	2405	0	>0,999*
Wewnątrzbrzuszne z niestabilnością hemodynamiczną	1	2412	0,0	2	2405	0,1	0,6244*
Poważne krwawienie związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl i/lub transfuzji ≥ 2 jednostek	17	2412	0,7	26	2405	1,1	0,1717*
Krwawienie istotne klinicznie inne niż poważne	228	2412	9,5	235	2405	9,8	0,7323*
Wszystkie zgony do końca zamierzonego okresu leczenia	58	2412	2,4	50	2405	2,1	0,53
Dowolne zdarzenie podczas stosowania leku	1941	2412	80,5	1903	2405	79,1	0,24
Dowolne poważne zdarzenie podczas leczenia	476	2412	19,7	470	2405	19,5	0,86
Dowolne zdarzenie będące przyczyną trwałego przerwania podawania badanego leku	123	2412	5,1	99	2405	4,1	0,10
Dowolne zdarzenie prowadzące do hospitalizacji lub powodujące jej przedłużenie	475	2412	19,7	430	2405	17,9	0,82
Rezygnacja z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	111	2412	4,6	92	2405	3,8	0,07**
Ostre zespoły wieńcowe	15	2412	0,6	21	2405	0,9	0,3215**
Zdarzenie naczyniowo-mózgowe	12	2412	0,5	13	2405	0,5	0,8444**
Zespół zakrzepowo-zatorowy w krążeniu dużym	5	2412	0,2	3	2405	0,1	0,7263**

* wartości obliczone przez Wnioskodawcę

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa wykazała o 50% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wśród pacjentów leczonych rywaroksabanem w porównaniu z leczonymi standardową terapią (RR=0,50; 95%CI: 0,31; 0,80, $p=0,0035$). Stwierdzono również o 90% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wewnątrzczaszkowego (RR=0,10; 95%CI: 0,01; 0,78, $p=0,0279$) oraz o 73% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych krwawień niezakończonych zgonem (RR=0,27; 95%CI: 0,12, 0,62; $p=0,0020$) w trakcie terapii rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem standardowym. Leczenie 92

pacjentów rywaroksabanem przez śr. 31 tygodni zapobiega wystąpieniu poważnego krwawienia u jednego pacjenta (NNT=92), natomiast leczenie 267 pacjentów przez ten sam czas zapobiega jednemu krwawieniu wewnątrzczaszkowemu niezakończonemu zgonem (NNT=267). Grupy pacjentów leczonych rywaroksabanem i terapią standardową nie różniły się znamienne pod względem innych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 17. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa rywaroksabanu w porównaniu z standardową terapią w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej na podstawie badania EINSTEIN-PE

Punkt końcowy	RR (95%CI) p value *	RD (95%CI) p value*	NNT*
Pierwsze poważne krwawienie lub krwawienie istotne klinicznie inne niż poważne, które wystąpiło podczas leczenia	0,91 (0,77; 1,07) p=0,2331	-	-
Poważne krwawienie, w tym:	0,50 (0,31; 0,80) p=0,0035	-0,011 (-0,018; -0,004) p=0,0029	92 (56; 269)
Poważne krwawienie zakończone zgonem	0,66 (0,11; 3,97) p=0,6545	-	
Poważne krwawienie niezakończone zgonem, w miejscu krytycznym:	0,27 (0,12; 0,62) p=0,0020	-0,008 (-0,013; -0,003) p=0,0009	126 (80; 308)
Wewnątrzczaszkowe	0,10 (0,01; 0,78) p=0,0279	-0,004 (-0,006; -0,001) p=0,0065	267 (155; 956)
Zaotrzewnowe	0,14 (0,02; 1,16) p=0,0682	-	-
Wewnątrzgałkowe	1,00 (0,14; 7,07) p=0,9977	-	-
Doosierdziowe	0,20 (0,01; 4,15) p=0,2979	-	-
Śródstawowe	0,14 (0,01; 2,76) p=0,1973	-	-
W nadnerczach	2,99 (0,12; 73,40) p=0,5022	-	-
W opłucnej	1,00 (0,06; 15,93) p=0,9984	-	-
Wewnątrzbrzuszne z niestabilnością hemodynamiczną	0,50 (0,05; 5,49) p=0,5697	-	-
Poważne krwawienie związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl i/lub transfuzji ≥ 2 jednostek	0,65 (0,35; 1,20) p=0,1684	-	-
Krwawienie istotne klinicznie inne niż poważne	0,97 (0,81; 1,15) p=0,7076	-	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	1,16 (0,80; 1,68) p=0,4457	-	-
Dowolne zdarzenie podczas stosowania leku	1,02 (0,99; 1,05) p=0,2448	-	-
Dowolne poważne zdarzenie podczas leczenia	1,01 (0,90; 1,13) p=0,8668	-	-
Dowolne zdarzenie będące przyczyną trwałego przerwania podawania badanego leku	1,24 (0,96; 1,60) p=0,1045	-	-
Dowolne zdarzenie prowadzące do hospitalizacji lub powodujące jej przedłużenie	1,10 (0,98; 1,24) p=0,1073	-	-
Rezygnacja z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych	1,20 (0,92; 1,58) p=0,1805	-	-
Ostre zespoły wieńcowe	0,71 (0,37; 1,38) p=0,3137	-	-
Zdarzenie naczyniowo-mózgowe	0,92 (0,42; 2,01) p=0,8354	-	-
Zespół zakrzepowo-zatorowy w krążeniu dużym	1,66 (0,40; 6,95) p=0,4864	-	-

* wartości obliczone przez Wnioskodawcę

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa rywaroksabanu przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Nie odnaleziono ostrzeżeń dotyczących stosowania

rywaroksabanu ani informacji o niespodziewanych, poważnych zdarzeniach niepożądanych zgłaszanych podczas przyjmowania tego leku.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

Na podstawie jednego RCT (EINSTEIN-PE) wykazano, że u chorych na ostrą, objawową ZP leczenie rywaroksabanem jest nie mniej skuteczne niż leczenie enoksaparyną z VKA pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ [2,1% vs 1,8%; HR= 1,12 (95%CI: 0,75;1,68)].

W ramach ww. RCT EINSTEIN-PE przeprowadzono analizę zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwkrzepliwego, której wyniki opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego (*Prins 2012*). Wyniki kwestionariusza ACTS wykazały mniejsze obciążenia i większe postrzegane korzyści wynikające z terapii przeciwzakrzepowej rywaroksabanem w porównaniu do terapii enoksaparyną/VKA. Wyniki skali TSQM II potwierdziły większą satysfakcję z leczenia rywaroksabanem w porównaniu z terapią enoksaparyną/VKA.

Bezpieczeństwo stosowania

Pod względem bezpieczeństwa terapii przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się z IS mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia (w tym krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień do przestrzeni zaotrzewnowej) w porównaniu z terapią standardową [1,1% vs 2,2%; RR=0,49(95%CI:0,31-0,80),p=0,003]. Nie stwierdzono IS różnic w ryzyku zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyku innych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z leczeniem enoksaparyną z VKA.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa wykazała o 50% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wśród pacjentów leczonych rywaroksabanem w porównaniu z leczonymi standardową terapią [RR=0,50(95%CI:0,31;0,80),p=0,0035]. Stwierdzono również o 90% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wewnątrzczaszkowego [RR=0,10(95%CI:0,01;0,78), p=0,0279] oraz o 73% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych krwawień niezakończonych zgonem [RR=0,27(95%CI:0,12;0,62),p=0,0020] w trakcie terapii rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem standardowym.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 18. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Van Bellen 2012*	Brak informacji	Rywaroksabanem vs enoksaparyna + VKA	badanie zużycia zasobów	stwierdzono, że pacjenci (populacja z badania EINSTEIN PE) leczeni rywaroksabanem mieli średnio o 1 dzień krótszą hospitalizację, niż przyjmujący enoksaparynę + VKA

*Opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego na American Society of Hematology (ASH) w2012 roku

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem niniejszej analizy jest ocena efektywności kosztowej rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i ZP u dorosłych.

Populacja

Analizowana populacja to wszyscy pacjenci przyjmowani do szpitala z powodu objawowej zatorowości płucnej, co odpowiada charakterystyce pacjentów z badania EINSTEIN-PE (dorośli pacjenci z ostrą, objawową zatorowością płucną oraz współistniejącą zakrzepicą żył głębokich lub bez niej).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów.

Porównywane interwencje

Leczenie rywaroksabanem porównano z lekami refundowanymi: antagonistami witaminy K (VKA) i heparynami drobnocząsteczkowymi (HDCz).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ + pacjent.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym

Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- Koszt stosowania rywaroksabanu, HDCz (enoksaparyna, dalteparyna, nadroparyna), VKA (acenokumarol, warfaryna)
- Koszt hospitalizacji z powodu zakrzepicy żył głębokich (DVT), zatorowości płucnej (PE) i nadciśnienia płucnego zakrzepowo-zatorowego (CTEPH)
- Diagnostyka (CTEPH)
- Koszt powikłań (zespołu pozakrzepowego w 1 roku i w kolejnych latach, CTEPH jako roczne koszty)
- Koszt krwawień (klinicznie istotne nieduże krwawienie, krwawienie wewnątrzczaszkowe (udar krwotoczny), inne ciężkie krwawienie, koszt leczenia podtrzymującego po udarze krwotocznym)
- Zespół pozakrzepowy
- Inne (monitorowanie leczenia)

Źródła danych kosztowych: Obwieszczenie MZ z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r

Użyteczność

Wartości użyteczności dla następujących stanów: zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, łagodny zespół pozakrzepowy, ciężki zespół pozakrzepowy, krwawienie pozaczaszkowe, krwawienie wewnątrzczaszkowe (udar), powtórne krwawienie wewnątrzczaszkowe, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne zaczerpnięto z publikacji Locadia 2004, Lenert 1997, Rivero-Arias 2010, Meads 2008, Marchetti 2001.

Czas leczenia

Tabela 19. Czas trwania terapii ZP przyjęty w scenariuszu podstawowym.

Scenariusz	Czas trwania			
	Faza ostra			Faza ostra + profilaktyka wtórna
	HDCz(VKA)/VKA	HDCz	Rywaroksaban	
Podstawowy	13 dni	13 dni	21 dni	180 dni

Czas trwania leczenia preparatami HDCz, VKA na podstawie badania ECONOMEDICA, Dawkowanie rywaroksabanu na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Xarelto; W fazie ostrej przez 9 dni pacjent jest leczony w szpitalu, świadczenie rozliczane jest w ramach JGP: D16 zator płucny; VKA – acekumarol i warfaryna

Model

Analizę ekonomiczną wykonano za pomocą modelu kohortowego Markova, zaimplementowanego w programie Microsoft Excel®. W modelu występuje cykl 3-miesięczny.

W modelu uwzględniono 14 stanów (związanych z następującymi jednostkami: zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, łagodny zespół pozakrzepowy, ciężki zespół pozakrzepowy, krwawienie pozaczaszkowe, krwawienie wewnątrzczaszkowe (udar), klinicznie istotne nieduże krwawienie, powtórne krwawienie wewnątrzczaszkowe, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i śmierć) opisujących przebieg choroby.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ następujących założeń na wnioskowanie z analizy: Brak uwzględnienia kosztów CTEPH, Koszt dawki: opakowanie dla fazy ostrej według ceny opakowania 15 mg x 42 tabl., koszt dawki w dalszym okresie dla opakowania 20 mg x 14 tabl. w profilaktyce wtórnej, Czas

leczenia do 12 miesięcy (rywaroksaban vs VKA) , Skrócenie czasu leczenia tylko HDCz do 3 miesięcy, Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów, stopa dyskontowa 5% efekty i koszty.

Ograniczenia według wnioskodawcy

W badaniu EINSTEIN PE nie porównywano skuteczności rywaroksabanu z HDCz. Tym samym porównanie z HDCz wymagało wykonania założenia dla danych dotyczących skuteczności leczenia. Założono, że skuteczność HDCz jest taka sama jak skuteczność warfaryny. Jest to jedno z głównych ograniczeń porównania rywaroksabanu z HDCz

- „**Porównanie między rywaroksabanem a HDCz oparte jest na założeniu, że skuteczność leczenia HDCz jest taka sama jak terapii VKA**”.
- „Brak dokładnych danych dotyczących kosztów leczenia CTEPH (wykluczenie tych kosztów nie wpłynęło znacząco na wartość ICUR w analizie wrażliwości)”.
- „Model umożliwia zmianę czasu trwania terapii skokowo. Średni czas trwania terapii zgodnie z wynikami badania ECONOMEDICA to około 7 miesięcy”.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak/nie	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	tak	Populacja na podstawie badania EINSTEIN-PE
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	tak	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	tak	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	tak	
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	tak	Wyniki badania EINSTEIN-PE
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	tak	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	tak	Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (40 lat przy średnim wieku pacjentów wchodzących do modelu 58 lat).
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	tak	

Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	nie	Wykorzystano dane z nieopublikowanego badania ECONOMEDICA. Brak jakiegokolwiek możliwości zweryfikowania danych wejściowych.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Uwagi analityków AOTM

- Większa część danych dotycząca kosztów i sposobów dawkowania na podstawie niepublikowanego badania ECONOMEDICA.
- Należy podkreślić że terapia VKA do której porównujemy terapię rywaroksabanem jest tak naprawdę terapią skojarzoną HDCz/VKA. Zgodnie z opisem interwencji w badaniu klinicznym EINSTEIN-PE, na podstawie którego przyjęto skuteczność kliniczną VKA, porównywaną interwencją była terapia: enoksaparyna w dawce 1,0 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie nie krócej niż 5 dni, aż INF wyniesie co najmniej 2,0 przez kolejne 2 dni, następnie warfaryna lub acenokumarol w dawce utrzymującej INR w przedziale 2,0-3,0. Podawanie antagonisty witaminy K rozpoczynano w ciągu pierwszych 48 h leczenia. **Schemat oznaczany będzie dalej jako HDCz(VKA)/VKA.**
- Średni koszt dawki należało by oszacować według wzoru:

$$\text{Koszt dawki} = ((21 - 9) * \text{Koszt}_{30 \text{ mg}} + (180 - 21) * \text{Koszt}_{20 \text{ mg}}) / (180 - 9)$$
, gdzie:
 Koszt dawki – koszt dziennej dawki,
 Koszt 30 mg – koszt dawki 30 mg z opakowania 15mg x 14 tabletek,
 Koszt 20 mg – koszt dawki 20 mg z opakowania 20mg x 14 tabletek.

Pomniejszono długość stosowania całej terapii o 9 dni, gdyż w liczniku łączny czas trwania terapii wynosi 171 dni a nie 180 dni.

- Nie jasny sposób zmniejszenia kosztu dziennej dawki HDCz stosowanej w fazie ostrej (koszt przedstawiony w tabeli 14 str. 23), koszt ten powinien wynieść 22,63 PLN z pespektywy NFZ.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania rywaroksabanu z VKA i z HDCz w dożywotnym horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Rywaroksaban	HDCz(VKA)/VKA	HDCz
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	■	■	■
Zakrzepica żylna	■	■	■
Krwawienie	■	■	■
Zgon	■	■	■

Tabela 22. Zestawienie kosztów dla porównania rywaroksabanu z VKA i z HDCz w dożywotnym horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Rywaroksaban	HDCz(VKA)/VKA	HDCz
Perspektywa NFZ			
Koszt leków	■	■	■
Koszt monitorowania	■	■	■
Koszt zdarzeń	■	■	■
Koszt krwawień	■	■	■

Kategoria kosztów	Rywaroksaban	HDCz(VKA)/VKA	HDCz
PTS/CTEPH			
Koszty łączne			
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent			
Koszt leków			
Koszt monitorowania			
Koszt zdarzeń			
Koszt krwawień			
PTS/CTEPH			
Koszty łączne			

Tabela 23. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	vs VKA	vs HDCz
Różnica wyników zdrowotnych [QALY]		
Perspektywa NFZ		
Różnica kosztów [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent		
Różnica kosztów [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Rywaroksaban vs HDCz(VKA)/VKA z perspektywy NFZ + pacjent

[Redacted content]

Rywaroksaban vs HDCz z perspektywy NFZ + pacjent

[Redacted content]

Cena zbytu netto rywaroksabanu zaproponowana we wniosku refundacyjnym:

[Redacted content]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy (perspektywa wspólna: NFZ + pacjent)

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [PLN/QALY]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]*
Porównanie z VKA				
Scenariusz podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stopa dyskontowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Porównanie z HDCz				
Scenariusz podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czas leczenia HDCz	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* w kolejności 1: cena dla opakowania 15 mg x 14 tabletek i cena dla opakowania 20 mg x 14 tabletek 2: cena dla opakowania 15 mg x 42 tabletki;

[redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

brak

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym (40-letni horyzont) dla porównania terapii rywaroksabanu z HDCz(VKA)/VKA (na podstawie badania EINSTEIN PE) oraz dla porównania rywaroksabanu z HDCz (na podstawie założenia podmiotu wnioskującego o identycznej skuteczności VKA i HDCz).

Populacja docelowa to dorośli pacjenci z ostrą, objawową zatorowością płucną oraz współistniejącą zakrzepicą żył głębokich lub bez niej.

[redacted]

Należy podkreślić, że wyniki dla porównania rywaroksabanu są obarczone dużą niepewnością ze względu na przyjęcie arbitralnego założenia o tej samej skuteczności leczenia HDCz jak terapii HDCz(VKA)/VKA. Założenie to nie zostało poparte żadnym badaniem bezpośrednim ani nawet badaniem pośrednim.

[redacted]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę przeprowadzono w celu określenia oczekiwanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji rywaroksabanu (Xarelto®) w leczeniu zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i ZP u dorosłych.

Populacja i wielkość sprzedaży

Liczebność populacji docelowej oparto na następujących założeniach:

- Liczbę pacjentów z ZP zdiagnozowaną i leczoną wskazują dane z NFZ – systemu JGP monitorującego świadczenia zdrowotne udzielone w latach 2009-2011 na terenie całej Polski. Pacjenci leczeni we wskazaniu zatorowość płucna, będą musieli mieć postawione i potwierdzone rozpoznanie. Diagnostyka w kierunku zatorowości płucnej jest wieloetapowa i skomplikowana, przeprowadza się ją w warunkach szpitalnych. Leczenie ostrej fazy zatorowości płucnej prowadzi się również w warunkach szpitalnych.
- Ze względu na wysoką śmiertelność szpitalną w ostrej fazie zatorowości płucnej (wg danych NFZ – ok. 13%), liczba pacjentów z rozpoznaniem jest korygowana o średnią wartość wskaźnika śmiertelności dla grupy D16.
- Populację docelową stanowią pacjenci, którzy kontynuują terapię po opuszczeniu szpitala – w ramach kontynuacji leczenia w fazie ostrej, a dalej w profilaktyce wtórnej.

Tabela 25. Liczba i czas trwania hospitalizacji pacjentów z ZP na podstawie danych NFZ dla grupy D16 JGP

JGP D16*	2009	2010	2011	Średnia
Liczba hospitalizacji	11 947	12 118	11 695	11 920
Długość hospitalizacji - mediana (dni)	10	9	9	9
Liczba zgonów	1 691	1 680	1 553	1 641
Śmiertelność	14,15%	13,86%	13,28%	13,76%
Populacja pacjentów z ZP przeżywiająca hospitalizację				10 280

*Grupę JGP D16 stanowi rozpoznanie zator płucny, w tym: zator płucny bez wzmianki o ostrym sercu płucnym; zator płucny ze wzmianką o ostrym sercu płucnym; zator tłuszczowy (urazowy); zator powietrzny po wlewie, transfuzji i wstrzyknięciu.

Powyższe założenia dodatkowo wsparto oszacowaniami PZH (badania chorobowości szpitalnej ogólnej) nt. liczebności grup pacjentów z rozpoznaniem I26-I28 (I26 - zator płucny; I27 - inne zespoły sercowo-płucne; I28 - inne choroby naczyń płucnych) oraz czasie pobytu w szpitalu w latach 2003-2011.

Tabela 26. Liczba pacjentów i średni czas pobytu w szpitalu dla pacjentów z rozpoznaniem I26-I28 w latach 2003-2011 – dane PZH

Rok	Liczba pacjentów	Średni czas pobytu (dni)
2003	9042	11,3
2004	8608	11,6
2005	8272	11,8
2006	8622	10,8
2007	8951	10,8
2008	10524	10,7
2009	15000	10,1
2010	15761	9,6
2011	15499	9,4

Według wnioskodawcy dane PZH wykazują zbieżność z danymi NFZ dla grupy JGP D16 – populacja JGP D16 liczebnościowo zawiera się w grupie kodowej I26-I28, stanowiąc ok. 77% pacjentów z rozpoznaniem I26 – I28 wg ICD-10.

Tabela 27. Korelacja danych populacyjnych PZH i JGP pacjentów z ZP dla lat 2009-2011

Rok	Dane populacyjne		Udział populacji JGP względem populacji PZH
	PZH rozpoznanie I26-I28	JGP grupa D16	
2009	15 000	11 947	79,65%
2010	15 761	12 118	76,89%
2011	15 499	11 695	75,46%
Średnia			77,33%

Udział rywarokosobanu w rynku leków przeciwzakrzepowych stosowanych w leczeniu zatorowości płucnej wnioskodawca określił na podstawie wyników raportu Earl 2008 – prognoza udziałów nowych doustnych antykoagulantów z grupy inhibitorów czynnika Xa (w tym: apiksaban, dabigatran, rywaroksaban) w rynku leków przeciwzakrzepowych na lata 2007-2017 w oparciu o wywiady przeprowadzone z 31 ekspertami. Prognozą objęto 6 krajów (w tym: USA, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania, Japonia). Na tej podstawie oszacowano średnią arytmetyczną z prognoz dla pięciu największych państw UE w latach 2014-2019. Założono, że w przypadku Polski, rozwój będzie zbliżony do oszacowanej średniej.

Tabela 28. Prognozowane odsetki pacjentów stosujących bezpośrednio inhibitory czynnika Xa w pięciu największych państwach europejskich, w latach 2014-2019 (źródło: Earl 2008)

Państwo	Udziały inhibitorów czynnika Xa					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Francja	14%	18%	24%	32%	42%	55%
Niemcy	12%	16%	21%	28%	36%	48%
Włochy	13%	17%	23%	30%	39%	52%
Hiszpania	13%	17%	23%	31%	41%	54%
Wielka Brytania	10%	13%	18%	23%	31%	41%

*Wnioskodawca założył, że rywaroksaban będzie jedynym z nowych doustnych antykoagulantów, który będzie refundowany w Polsce - tym samym jego udziały stanowią sumę udziałów wszystkich pozostałych inhibitorów czynnika Xa

Obecną strukturę leków stosowanych w profilaktyce wtórnej zatorowości płucnej wnioskodawca określił na podstawie danych z terenu Polski, pochodzących z badania ECONOMEDICA.

Tabela 29. Odsetki pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce wtórnej zatorowości płucnej – badanie ECONOMEDICA

Grupa leków / Substancja przeciwzakrzepowa	Udział
VKA	48,70%
Acenokumarol	37,50%
Warfaryna	11,20%
HDCz	42,10%
Enoksaparyna	29,70%
Nadroparyna	10,60%
Dalteparyna	1,80%
Inne	9,20%
Sulodeksyd	9,20%

Blisko połowa pacjentów przyjmuje doustne antykoagulanty (acenokumarol lub warfarynę; łącznie ok. 49% pacjentów). Pacjenci stosujący heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparynę, nadroparynę lub dalteparynę) stanowią ok. 42% pacjentów). Pozostali pacjenci (ok. 9%) stosują inne niż wymienione terapie np. sulodeksydem (lek nie objęty refundacją).

Perspektywa

Analizę wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy analizy obejmuje okres sześciu lat: 2014-2019.

Kluczowe założenia

W ramach analizy porównywano dwa scenariusze:

- Scenariusz istniejący: aktualnie realizowany, bez refundacji Xarelto® w zatorowości płucnej
- Scenariusz nowy: po wprowadzeniu Xarelto® na listę leków refundowanych w leczeniu i profilaktyce wtórnej zatorowości płucnej

Analizę scenariusza nowego przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne wartości dla liczby zdiagnozowanych i leczonych pacjentów z ZP (po uwzględnieniu śmiertelności szpitalnej); udziału leku Xarelto w rynku leków przeciwzakrzepowych; czasu trwania terapii:

- w wariacie podstawowym założono, że:
 - populacja zdiagnozowanych i leczonych pacjentów z ZP (uwzględniając śmiertelność szpitalną) w całym analizowanym okresie pozostanie na tym samym poziomie i wyniesie ok. **10,3 tys. osób**;
 - wysycanie rynku lekiem Xarelto potrwa 6 lat (2014-2019) i w ostatnim analizowanym roku osiągnie [redacted];
 - czas trwania terapii (poszpitalnej fazy ostrej oraz profilaktyki wtórnej realizowanej w trybie ambulatoryjnym) wynosi **206 dni**.
- w wariacie minimalnym założono, że:
 - populacja zdiagnozowanych i leczonych pacjentów z ZP (uwzględniając śmiertelność szpitalną) - w całym analizowanym wyniesie ok. **10,1 tys. osób** (na podstawie najmniejszej liczby chorych z rozpoznaniem JGP D16 w latach 2009 - 2011);
 - wysycanie rynku lekiem Xarelto potrwa 6 lat (2014-2019) i w ostatnim analizowanym roku osiągnie [redacted];
 - czas trwania leczenia poszpitalnego wynosi **173 dni** (przy założeniu 9-dniowego leczenia szpitalnego, co odpowiada 6-mies. terapii);
- w wariacie maksymalnym założono, że:
 - populacja zdiagnozowanych i leczonych pacjentów z ZP (uwzględniając współczynnik śmiertelności) w całym analizowanym okresie wyniesie ok. **10,5 tys. osób** (na podstawie najwyższej liczby chorych z rozpoznaniem JGP D16 w latach 2009 - 2011);
 - wysycanie rynku lekiem Xarelto potrwa 6 lat (2014-2019) i w ostatnim analizowanym roku osiągnie [redacted];
 - czas trwania terapii: ambulatoryjnej profilaktyki wtórnej wynosi **239 dni**.

Liczbę pacjentów z ZP ustalono na podstawie danych NFZ dla grupy D16 JGP oraz PZH. Średni czas trwania leczenia pacjentów z zatorowością płucną w okresie poszpitalnym oparto o dane z badania klinicznego EINSTEIN-PE, dane NFZ z grupy JGP D16 oraz ChPL Xarelto®. Udziału preparatu Xarelto w rynku leków przeciwzakrzepowych prognozowano w oparciu o raport Earl 2008.

Ponadto w analizie założono dołączenie rywaroksabanu do istniejącej grupy limitowej (22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych) z [redacted].

Koszty

Oszacowano koszty cząstkowe rywaroksabanu oraz substancji przeciwzakrzepowych (wacenokumarol, warfaryna, enoksaparyna, dalteparyna, nadroparyna, sulodeksyd) z perspektywy NFZ oraz perspektywy pacjenta, w tym:

- koszt 1 mg preparatu;
- koszt dawki dobowej;
- koszt 206 dni terapii wtórnej ZP

Dawkowanie rywaroksabanu przyjęto zgodnie z ChPL (dzień 1-21 – 15 mg dwa razy na dobę; dzień 22 i następane – 20 mg raz na dobę). Z kolei wartości średnich dawek dobowych substancji przeciwzakrzepowych oparto o badanie Economedica.

Założono, że część leczenia nawrotowej zatorowości płucnej w fazie ostrej ma miejsce w szpitalu (średnio 9 dni hospitalizacji wg NFZ) – w tym przypadku koszty leków w tej fazie ponosi świadczeniodawca (szpital). Druga część leczenia w fazie ostrej (12 dni) oraz profilaktyka przewlekła (średnio 194 dni) nawrotowej zatorowości płucnej przebiega w warunkach domowych – w tym przypadku koszty leków ponosi NFZ oraz pacjent ().

Ponadto przy wyliczeniach ceny rywaroksobanu przyjęto marżę hurtową, która będzie obowiązywała od 2014 roku (tj. 5%). Natomiast dla pozostałych substancji przeciwzakrzepowych (VKA, HDCz oraz sulodeksydu) przyjęto aktualną marżę hurtową (tj. 6%).

Tabela 30. Koszty leczenia zatorowości płucnej preparatem Xarelto® z perspektywy NFZ i pacjenta

Rywaroksaban	Dawka na podst. ChPL Xarelto	Koszt 1 mg (zł)		Koszt dawki dobowej (zł)		Koszt 206 terapii ZP (zł)	
		NFZ	pacjent	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent

Tabela 31. Koszty leczenia zatorowości płucnej substancjami przeciwzakrzepowymi z perspektywy NFZ i pacjenta

Substancja	Średnia dawka dzienna na podstawie badania ECONOMEDICA	Koszt jednostki (zł)		Koszt dziennej dawki (zł)		Koszt 206 dni terapii ZP (zł)	
		NFZ	pacjent	NFZ	pacjent	NFZ	pacjent
Acenokumarol	3,23 mg	0,02854	0,02133	0,09219	0,06891	18,99	14,19
Warfaryna	7,02 mg	0,01904	0,03803	0,13364	0,26695	27,53	54,99
Enoksaparyna	71,37 mg	0,25565	0,02171	17,61684	1,49639	3 629,07	308,26
Dalteparyna	5123,71 j.m.	0,00202	0,00009	10,43304	0,48017	2 149,21	98,91
Nadroparyna	7850,10 j.m.	0,00180	0,00017	14,72083	1,35027	3 032,49	278,15
Sulodeksyd	408,65 LSU	0,00000	0,00643	0,00	2,62598	0,00	540,95

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Trudności w oszacowaniu docelowej liczby pacjentów z zatorowością płucną w Polsce.
- Trudności w ustaleniu rzeczywistego czasu trwania terapii zatorowości płucnej – w szczególności profilaktyki wtórnej.
- Sposób wyliczania cen dla preparatów uwzględnionych we analizie: cena dla preparatu Xarelto została policzona z uwzględnieniem marży hurtowej aktualnej dla 2014 roku. Wyliczenia kosztów VKA, HDCz oraz sulodeksydu policzone zostały wg aktualnych marż i cenników dla 2013 roku.
- Niepewność co do oszacowania przyszłych wydatków płatnika i pacjenta w 6 letnim horyzoncie czasowym, spowodowana możliwością zmiany wiele czynników w tym okresie – np. możliwe wprowadzenie, w analizowanym wskazaniu, refundacji innych doustnych antykoagulantów, co znacząco wpłynie na udziały w rynku i konkurencję cenową.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Zgodnie z szacunkiem ekspertów: populacja pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wynosi około 35-36

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		tys. rocznie, odmiennie jak zakładają autorzy analizy, w zależności od scenariusza od 10,1 do 10,5 tys. Z kolei [REDAKTOWANE] wskazuje na 100 tys. osób każdego roku.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Brak danych od NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

Uwaga analityczna AOTM

- Obecnie preparat Xarelto (rywaroksaban), tabl. powł., 15 mg i 20 mg znajduje się na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r. i jest refundowany z odpłatnością 30% we wskazaniu: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia.”
- Analiza wpływu na budżet została opracowana jedynie dla populacji pacjentów z zatorowością płucną.

- Szacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji pacjentów z zatorowością płucną, kwalifikującą się do leczenia preparatami przeciwzakrzepowymi to 10 280 (wariant najbardziej prawdopodobny). Z kolei większość ekspertów klinicznych szacuje ww. populację na około 36 000. W związku z tym należałoby przetestować oszacowania populacji docelowej przeprowadzone przez ekspertów klinicznych w ramach scenariusza maksymalnego (patrz obliczenia własne Agencji).
- Część danych dotycząca kosztów i sposobów dawkowania oparto o niepublikowane badanie ECONOMEDICA.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów		
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	428 080		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Scenariusz minimalny	Scenariusz prawdopodobny	Scenariusz maksymalny
	Rok 1: 10 086	Rok 1: 10 280	Rok 1: 10 451
	Rok 2: 10 086	Rok 2: 10 280	Rok 2: 10 451
	Rok 3: 10 086	Rok 3: 10 280	Rok 3: 10 451
	Rok 4: 10 086	Rok 4: 10 280	Rok 4: 10 451
	Rok 5: 10 086	Rok 5: 10 280	Rok 5: 10 451
	Rok 6: 10 086	Rok 6: 10 280	Rok 6: 10 451
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	4 400		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0 Rok 4: 0 Rok 5: 0 Rok 6: 0		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, w PLN

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6
Perspektywa NFZ						
Rywaroksaban	0	0	0	0	0	0
Acenokumarol	73 209	73 209	73 209	73 209	73 209	73 209
Warfaryna	31 696	31 696	31 696	31 696	31 696	31 696
Enoksaparyna	11 079 923	11 079 923	11 079 923	11 079 923	11 079 923	11 079 923

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6
Dalteparyna	3 304 382	3 304 382	3 304 382	3 304 382	3 304 382	3 304 382
Nadroparyna	397 682	397 682	397 682	397 682	397 682	397 682
Inne*	0	0	0	0	0	0
ŁĄCZNIE	14 886 892	14 886 892	14 886 892	14 886 892	14 886 892	14 886 892
Perspektywa pacjenta						
Rywaroksaban	0	0	0	0	0	0
Acenokumarol	54 720	54 720	54 720	54 720	54 720	54 720
Warfaryna	63 313	63 313	63 313	63 313	63 313	63 313
Enoksaparyna	941 141	941 141	941 141	941 141	941 141	941 141
Dalteparyna	303 094	303 094	303 094	303 094	303 094	303 094
Nadroparyna	18 303	18 303	18 303	18 303	18 303	18 303
Inne*	511 602	511 602	511 602	511 602	511 602	511 602
ŁĄCZNIE	1 892 173	1 892 173	1 892 173	1 892 173	1 892 173	1 892 173

*nier refundowane terapie (np. Sulodeksyd)

W scenariuszu aktualnym, sumaryczne wydatki na refundację profilaktyki wtórnej w zatorowości płucnej pozostaną na stałym poziomie i wynosić będą w latach 2014-2019:

- z perspektywy NFZ 14,9 mln zł rocznie.
- z perspektywy pacjenta 1,9 mln zł rocznie.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy, w PLN

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6
Perspektywa NFZ						
Rywaroksaban						
Acenokumarol	64 424	61 496	57 103	51 978	45 390	36 605
Warfaryna	27 892	26 624	24 723	22 504	19 651	15 848
Enoksaparyna	9 750 332	9 307 136	8 642 340	7 866 746	6 869 552	5 539 962
Nadroparyna	2 907 856	2 775 681	2 577 418	2 346 111	2 048 717	1 652 191
Dalteparyna	349 960	334 053	310 192	282 354	246 563	198 841
Inne*	0	0	0	0	0	0
ŁĄCZNIE						
Perspektywa pacjenta						
Rywaroksaban						
Acenokumarol	48 153	45 965	42 681	38 851	33 926	27 360
Warfaryna	55 716	53 183	49 384	44 953	39 254	31 657
Enoksaparyna	828 204	790 558	734 090	668 210	583 507	470 570
Nadroparyna	266 723	254 599	236 413	215 197	187 918	151 547
Dalteparyna	16 106	15 374	14 276	12 995	11 348	9 151
Inne*	450 210	429 746	399 050	363 237	317 193	255 801
ŁĄCZNIE						

*nierefundowane terapie (np. Sulodeksyd)

W scenariuszu nowym, w wariantcie podstawowym, sumaryczne wydatki na refundację profilaktyki wtórnej w zatorowości płucnej wyniosą:

z [redacted]
[redacted]

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, w PLN

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6
Perspektywa NFZ						
Rywaroksaban	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Acenokumarol	-8 785	-11 713	-16 106	-21 231	-27 819	-36 605
Warfaryna	-3 803	-5 071	-6 973	-9 192	-12 044	-15 848
Enoksaparyna	-1 329 591	-1 772 788	-2 437 583	-3 213 178	-4 210 371	-5 539 962
Nadroparyna	-396 526	-528 701	-726 964	-958 271	-1 255 665	-1 652 191
Dalteparyna	-47 722	-63 629	-87 490	-115 328	-151 119	-198 841
Inne*	0	0	0	0	0	0
ŁĄCZNIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa pacjenta						
Rywaroksaban	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Acenokumarol	-6 566	-8 755	-12 038	-15 869	-20 794	-27 360
Warfaryna	-7 598	-10 130	-13 929	-18 361	-24 059	-31 657
Enoksaparyna	-112 937	-150 583	-207 051	-272 931	-357 634	-470 570
Nadroparyna	-36 371	-48 495	-66 681	-87 897	-115 176	-151 547
Dalteparyna	-2 196	-2 928	-4 027	-5 308	-6 955	-9 151
Inne*	-61 392	-81 856	-112 552	-148 365	-194 409	-255 801
ŁĄCZNIE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*nierefundowane terapie (np. Sulodeksyd)

Dodatkowe wydatki na refundację leków w zatorowości płucnej związane z finansowaniem preparatu Xarelto w scenariuszu podstawowym wyniosą:

[redacted]
[redacted]

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne, w PLN

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa NFZ						
	Rywaroksaban	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Acenokumarol	-7 239	-9 651	-13 271	-17 493	-22 922	-30 160
	Warfaryna	-3 134	-4 179	-5 745	-7 574	-9 924	-13 058
	Enoksaparyna	-1 304 494	-1 739 325	-2 391 572	-3 152 526	-4 130 897	-5 435 390
	Nadroparyna	-389 041	-518 721	-713 242	-940 183	-1 231 963	-1 621 005
	Dalteparyna	-46 821	-62 428	-85 838	-113 151	-148 266	-195 087

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6
	Inne*	0	0	0	0	0	0
	ŁĄCZNIE						
	Perspektywa pacjenta						
	Rywaroksaban						
	Acenokumarol	-5 410	-7 214	-9 919	-13 075	-17 133	-22 543
	Warfaryna	-6 260	-8 347	-11 477	-15 129	-19 824	-26 084
	Enoksaparyna	-110 805	-147 740	-203 143	-267 779	-350 883	-461 688
	Nadroparyna	-35 685	-47 580	-65 422	-86 238	-113 002	-148 687
	Dalteparyna	-2 155	-2 873	-3 951	-5 208	-6 824	-8 979
	Inne*	-50 584	-67 446	-92 738	-122 246	-160 184	-210 768
	ŁĄCZNIE						
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ						
	Rywaroksaban						
	Acenokumarol	-10 362	-13 816	-18 996	-25 041	-32 812	-43 174
	Warfaryna	-4 486	-5 981	-8 224	-10 841	-14 206	-18 692
	Enoksaparyna	-1 351 676	-1 802 235	-2 478 073	-3 266 551	-4 280 308	-5 631 984
	Nadroparyna	-403 112	-537 483	-739 039	-974 188	-1 276 523	-1 679 635
	Dalteparyna	-48 514	-64 686	-88 943	-117 243	-153 629	-202 144
	Inne*	0	0	0	0	0	0
	ŁĄCZNIE						
	Perspektywa pacjenta						
	Rywaroksaban						
	Acenokumarol	-7 745	-10 326	-14 199	-18 717	-24 525	-32 270
	Warfaryna	-8 961	-11 948	-16 429	-21 656	-28 377	-37 338
	Enoksaparyna	-114 813	-153 084	-210 490	-277 464	-363 574	-478 387
	Nadroparyna	-36 975	-49 301	-67 788	-89 357	-117 089	-154 064
	Dalteparyna	-2 233	-2 977	-4 093	-5 396	-7 071	-9 303
	Inne*	-72 410	-96 547	-132 752	-174 991	-229 299	-301 709
	ŁĄCZNIE						

*nierefundowane terapie (np. Sulodeksyd)

Inkrementalne wydatki NFZ na refundację leków w zatorowości płucnej w scenariuszu minimalnym spadną o ok:

[Redacted]

Z perspektywy pacjenta dodatkowe wydatki na refundację leków w zatorowości płucnej związane z finansowaniem preparatu Xarelto w scenariuszu minimalnym wyniosą:

[Redacted]

Dodatkowe wydatki na refundację leków w zatorowości płucnej związane z finansowaniem preparatu Xarelto w scenariuszu maksymalnym wyniosą:

[Redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z różnicami w oszacowaniach liczebność populacji pacjentów z zatorowością płucną między wnioskodawcą a ekspertami klinicznymi (odpowiednio 10 280 vs. 36 000 pacjentów rocznie z zatorowością płucną), przeprowadzono obliczenia własne, przy wykorzystaniu modelu złożonego przez wnioskodawcę, aktualizując liczbę ww. pacjentów zgodnie z danymi eksperckimi – tj. przyjęto liczebność populacji pacjentów z zatorowością płucną kwalifikującą się do leczenia preparatami przeciwzakrzepowymi na poziomie **36 000 rocznie**; czas trwania terapii (poszpitalnej fazy ostrej oraz profilaktyki wtórnej realizowanej w trybie ambulatoryjnym) wynosi **206 dni (wariant podstawowy)**.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy, w PLN

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6
Perspektywa NFZ						
Rywaroksaban						
Acenokumarol	225 614	215 359	199 976	182 029	158 955	128 190
Warfaryna	97 678	93 238	86 579	78 809	68 819	55 499
Enoksaparyna	34 145 771	32 593 690	30 265 570	27 549 429	24 057 248	19 401 006
Dalteparyna	10 183 345	9 720 465	9 026 146	8 216 108	7 174 629	5 785 991
Nadroparyna	1 225 563	1 169 856	1 086 294	988 806	863 465	696 343
Inne*	0	0	0	0	0	0
ŁĄCZNIE						
Perspektywa pacjenta						
Rywaroksaban						
Acenokumarol	168 634	160 969	149 471	136 057	118 810	95 815
Warfaryna	195 117	186 248	172 945	157 424	137 469	110 862
Enoksaparyna	2 900 380	2 768 544	2 570 791	2 340 079	2 043 449	1 647 943
Nadroparyna	934 066	891 609	827 923	753 622	658 092	530 720
Dalteparyna	56 405	53 841	49 995	45 508	39 740	32 048
Inne*	1 576 640	1 504 974	1 397 476	1 272 062	1 110 814	895 818
ŁĄCZNIE						

*nierefundowane terapie (np. Sulodeksyd)

W scenariuszu nowym, w wariantcie podstawowym, sumaryczne wydatki na refundację profilaktyki wtórnej w zatorowości płucnej wyniosą:

[Redacted text]

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, w PLN

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6
Perspektywa NFZ						
Rywaroksaban						
Acenokumarol	-30 766	-41 021	-56 403	-74 350	-97 424	-128 190
Warfaryna	-13 320	-17 760	-24 420	-32 189	-42 179	-55 499
Enoksaparyna	-4 656 241	-6 208 322	-8 536 443	-11 252 584	-14 744 765	-19 401 006
Dalteparyna	-1 388 638	-1 851 517	-2 545 836	-3 355 875	-4 397 353	-5 785 991
Nadroparyna	-167 122	-222 830	-306 391	-403 879	-529 220	-696 343

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5	Rok 6
Inne*	0	0	0	0	0	0
ŁĄCZNI						
Perspektywa pacjenta						
Rywaroksaban						
Acenokumarol	-22 996	-30 661	-42 158	-55 573	-72 819	-95 815
Warfaryna	-26 607	-35 476	-48 779	-64 300	-84 255	-110 862
Enoksaparyna	-395 506	-527 342	-725 095	-955 807	-1 252 437	-1 647 943
Nadroparyna	-127 373	-169 830	-233 517	-307 817	-403 347	-530 720
Dałteparyna	-7 692	-10 255	-14 101	-18 588	-24 357	-32 048
Inne*	-214 996	-286 662	-394 160	-519 574	-680 822	-895 818
ŁĄCZNI						

*nierefundowane terapie (np. Sulodeksyd)

Dodatkowe wydatki na refundację leków w zatorowości płucnej związane z finansowaniem preparatu Xarelto w scenariuszu podstawowym wyniosą:

[Redacted]

Różnice w kosztach inkrementalnych przedstawionych w analizie Wnioskodawcy, a obliczonymi przez analityka Agencji wynoszą (koszt inkrementalny uległ podwyższeniu):

[Redacted]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted]

➤ w scenariuszu podstawowym:

[Redacted]

➤ w scenariuszu maksymalnym:

[Redacted]

Obliczenia własne Agencji

Dodatkowe wydatki (koszty inkrementalne) na refundację leków przeciwzakrzepowych w zatorowości płucnej związane z finansowaniem preparatu Xarelto w scenariuszu podstawowym wyniosą:

[Redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w analizach wnioskodawcy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

- „Wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji. Ze względu na brak zidentyfikowanych możliwości uwolnienia środków z grupy leków stosowanych w leczeniu przeciwzakrzepowym, w analizie przedstawiono możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku innych grup terapeutycznych. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla kapecytabiny (grupa limitowa 1006.0). Wybór leku wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionej substancji.”
- „Kapecytabina jest stosowana w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii, w związku z czym jest refundowana w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.”
- „W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, który mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych i chemioterapii (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem niniejszej analizy.”

Tabela 40. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków [PLN] (w horyzoncie 6 lat)											
	2014		2015		2016		2017		2018		2019	
	Scenariusz											
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
Wprowadzenie do refundacji odpowiedników kapecytabiny (grupa limitowa 1006.0) o cenie urzędowej zmniejszonej o 												
ŁĄCZNIE												

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>NGCC (Wielka Brytania) 2012</p>	<p>Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing</p>	<p>Chorzy z ZP powinni być leczeni HDCz lub fundaparynuksiem, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania oraz koszty leków, z następującymi wyjątkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku osób z ciężką niewydolnością nerek oraz zaburzeniami czynności nerek (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) zalecane jest leczenie HNF z dostosowaniem dawki leku na podstawie testu anty-Xa; • w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia należy rozważyć terapię HNF, • w przypadku chorych z niestabilną hemodynamicznie zatorowością płucną zalecane jest leczenie HNF i rozważenie terapii trombolitycznej. <p>Terapię HDCz, fundaparynuksiem lub HNF należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe i kontynuować przez 5 dni lub do osiągnięcia INR≥2 przez co najmniej 24 godziny.</p> <p>U chorych z ZP i aktywnym nowotworem rekomenduje się terapię HDCz, która powinna być kontynuowana przez 6 miesięcy. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści dalszego leczenia. VKA należy podać w ciągu 24 godzin od postawienia diagnozy i kontynuować leczenie przez 3 miesiące. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści przedłużenia terapii.</p> <p>Terapię VKA powyżej 3 miesięcy rekomenduje się u pacjentów z samoistną ZP, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu ŻChZZ i ryzyko wystąpienia krwawienia.</p> <p>U chorych z ZP i niestabinością hemodynamiczną należy rozważyć układową terapię trombolityczną.</p> <p>Opcją terapeutyczną, która powinna być rozważona w terapii zatorowości płucnej jest rywaroksaban. Rywaroksaban (Xarelto) jest rekomendowany w leczeniu zatorowości płucnej oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. W fazie początkowej leczenia ostrej zatorowości płucnej zalecaną dawką jest 15 mg dwa razy dziennie przez pierwsze 21 dni, a następnie 20 mg raz dziennie przez okres trwania leczenia i profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Zmniejszona dawka 15 mg dwa razy dziennie przez 21 dni, a następnie 15 mg/dobę, powinna być stosowana u chorych z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, jeśli ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko nawrotu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.</p>
<p>ACCP (USA) 2012</p>	<p>Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline</p>	<p><u>Leczenie ostrej zatorowości płucnej</u></p> <p>U pacjentów z ostrą ZP związaną z hipotonią, u których nie ma wysokiego ryzyka krwawienia zaleca się początkowe leczenie trombolityczne lub embolektomię. U pacjentów z wysokim lub umiarkowanym prawdopodobieństwem klinicznym ZP rekomenduje się początkowe pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe (HDCz, fondaparynuks, HFN). Preferowane jest leczenie HDCz lub fondaparynuksiem zamiast HFN. HNF zalecane jest w przypadku niewydolności nerek. Zaleca się wczesne leczenie inhibitorami witaminy K (np. tego samego dnia, gdy rozpoczynane jest pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe). Pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe powinno być kontynuowane przez co najmniej 5 dni do momentu ustalenia wskaźnika INR ≥ 2,0 przez co najmniej dobę.</p> <p><u>Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe zatorowości płucnej</u></p> <p>U pacjentów z ZP związaną zabiegiem chirurgicznym lub przejściowym czynnikiem ryzyka, oraz u których występuje niskie lub umiarkowane ryzyko krwawienia zaleca się 3 mies. leczenie przeciwkrzepliwe.</p> <p>U pacjentów z niesprowokowanym ZP, rekomenduje się długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe. Jeżeli występuje wysokie ryzyko krwawienia zaleca się skrócenie czasu terapii do 3 miesięcy.</p> <p>U pacjentów z ZP i chorobą nowotworową zaleca się długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe.</p> <p>Rekomendowane jest leczenie przeciwkrzepliwe antagonistami witaminy K zamiast HDCz w terapii długotrwałej. U pacjentów nie leczonych antagonistami witaminy K, preferuje się długotrwałe leczenie HDCz nad rywaroksabanem lub dabigatranem. U pacjentów z chorobą nowotworową preferowane jest leczenie HDCz zamiast antagonistami witaminy K. U pacjentów z chorobą nowotworową nie leczonych HDCz preferuje się długotrwałe leczenie antagonistami witaminy K nad dabigatranem lub rywaroksabanem.</p>
<p>„Konsensus Polski”</p>	<p>Profilaktyka i leczenie ŻChZZ</p>	<p>Preferowaną metodą profilaktyki w okresie szpitalnym jest podawanie HDCz, fondaparynuksu dabigatranu lub rywaroksabanu.</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
2010	„Konsensus Polski” – aktualizacja grudzień 2010	<p><u>Leczenie ostrej, hemodynamicznie stabilnej zatorowości płucnej</u> U chorych z ZP leczenie przeciwkrzepliwie można rozpocząć od dożylnego podania HNF w postaci ciągłego wlewu (początkowo nie mniej niż 1250 j.m. na godzinę) poprzedzonego podaniem bolusa HNF (nie mniej niż 5000 j.m.). Ze względu na konieczność hospitalizacji powyższe postępowanie jest obecnie rzadko stosowane. Wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność HDCz w leczeniu ZP. Terapia HNF powinna zostać zastąpiona podaniem podskórnym HDCz w leczeniu ZP. HNF lub HDCz należy podawać przez co najmniej 5 dni, a jej podawanie przerwać, kiedy u pacjenta uzyskane zostaną stabilne wartości INR w przedziale terapeutycznym 2–3. W dwóch próbach klinicznych wykazano, że nową możliwością leczenia ZP jest podawanie fondaparynuksu. Lek ten podaje się raz na dobę. Dawka VKA powinna być modyfikowana w celu utrzymania INR w przedziale 2–3 (docelowy INR 2,5). VKA można rozpoczynać w pierwszym dniu leczenia heparyną, z wyjątkiem pacjentów wymagających trombolizy, operacji, a także w przypadku chorób współistniejących, które sprzyjają występowaniu poważnych krwawień. W przypadku konieczności pełnej antykoagulacji u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jako lek przeciwzakrzepowy należy w większości sytuacji wybierać HNF, biorąc pod uwagę stosunek ryzyka do korzyści w porównaniu z HDCz, a także dobrze znaną skuteczność siarczanu protaminy u pacjentów otrzymujących HNF.</p> <p><u>Przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe</u> Zalecany, minimalny okres przyjmowania VKA powinien w przypadku ZP wynosić 6 miesięcy. Przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe indywidualnie dobraćymi dawkami HDCz może być stosowane w szczególnych sytuacjach, takich jak ciąża, choroba nowotworowa, u chorych niewspółpracujących.</p> <p><u>Tromboliza</u> Tromboliza jest wskazana u niestabilnych hemodynamicznie pacjentów z masywnym ZTP, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do tego leczenia. Można ją rozważać u pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym z umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją prawej komory ze względu na zwiększone ryzyko zgonu w tej grupie chorych. Jeżeli tromboliza jest przeciwwskazana, należy rozważyć mechaniczne techniki przezcewnikowe lub otwartą chirurgiczną trombektomię.</p>
	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ – aktualizacja 2012	<p>U chorych z ZP niewysokiego ryzyka leczenie przeciwkrzepliwie należy rozpocząć podając HDCz, HNF lub fundaparynuks. równocześnie podając VKA (zalecane są bardziej HDCz lub fundaparynuks niż HNF). Leczenie heparyną lub fundaparynuksiem należy zakończyć po ≥ 5 dniach ich stosowania, gdy INR wynosi $> 2,0$ przez kolejne 2 dni, a leczenie VKA należy kontynuować do 3 miesięcy lub powyżej 3 miesięcy w przypadku profilaktyki ŻChZZ. U chorych z ZP wysokiego ryzyka rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego HNF. Leczenie przeciwkrzepliwie można kontynuować HNF lub rozważyć zmianę na HDCz lub fundaparynuks. Jeśli nie ma przeciwwskazań do stosowania VKA, należy rozpocząć podawanie VKA. Leczenie heparyną lub fundaparynuksiem należy zakończyć po ≥ 5 dniach ich stosowania, gdy INR wynosi $> 2,0$ przez kolejne 2 dni. U chorych z ZP i współistniejącym nowotworem złośliwym zalecana jest terapia HDCz przez 3-6 miesięcy, a następnie VKA lub HDCz przewlekłe.</p>
SIGN (Szkocja) 2010	Prevention and management of venous thromboembolism <i>A national clinical guideline</i>	<p>Pacjenci, u których podejrzewa się ZP powinni być leczeni heparyną lub fundaparynuksiem. Zaleca się równoległe rozpoczęcie stosowania antagonistów witaminy K. Leczenie heparyną lub fundaparynuksiem powinno być kontynuowane przez co najmniej 5 dni do momentu uzyskania INR ≥ 2. U pacjentów, po pierwszym epizodzie ZP zaleca się kontynuowanie leczenia antagonistami witaminy K przez co najmniej 3 miesiące.</p>
ESC (Europa) 2008	Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism	<p><u>Leczenie ostrej zatorowości płucnej</u> U chorych z ZP wysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu należy niezwłocznie rozpocząć leczenie heparyną niefrakcjonowaną jako początkowe leczenie przeciwkrzepliwie. W leczeniu początkowym zaleca się stosowanie HDCz lub fondaparynuksu. HNF zalecana jest w przypadku ryzyka dużego krwawienia lub niewydolności nerek. Leczenie początkowe należy kontynuować przez co najmniej 5 dni. Zaleca się leczenie antagonistami witaminy K od pierwszego dnia leczenia heparyną lub fundaparynuksiem. Gdy wartości INR utrzymana jest w zakresie 2,0-3,0 przez dwa</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<p>kolejne dni należy odstawić HNF, HDCz lub fondaparynuks, pozostawiając samego agonistę witaminy K. Leczenie heparynami powinno trwać co najmniej przez 5 dni.</p> <p>Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwie zatorowości płucnej U chorych z ZP związaną z przejściowym czynnikiem ryzyka lub z idiopatyczną postacią ZP zaleca się leczenie antagonistą witaminy K przez 3 miesiące. U chorych, którzy przebyli 2 epizody idiopatycznej ZP zaleca się przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwie. U chorych z ZP i nowotworem złośliwym zalecane jest leczenie za pomocą HDCz przez 3–6 miesięcy, a następnie za pomocą antagonisty witaminy K lub HDCz przewlekłe lub do czasu wyleczenia choroby nowotworowej.</p>

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE (Wielka Brytania) 2013	Final appraisal determination Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism	Rywaroksaban jest rekomendowany w leczeniu zatorowości płucnej i zapobieganiu nawracającej zakrzepicy żył głębokich u dorosłych. Ponadto, Komitet stwierdził, że rywaroksaban jest kosztowo efektywny w leczeniu zatorowości płucnej dla 3, 6 lub 12 miesięcy.
SMC (Szkocja) 2013	Rivaroxaban 15mg and 20mg film-coated tablets (Xarelto®) SMC No. (852/13)	<p>Rywaroksaban (Xarelto®) został zaakceptowany do stosowania w NHS Szkocji w ramach wskazania: leczenie zatorowości płucnej (PE) i zapobieganie nawrotom zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej(PE) u dorosłych.</p> <p>Rywaroksaban jest nie mniej skuteczny w odniesieniu do w tym heparyny drobnocząsteczkowej oraz antagonistów witaminy K w leczeniu PE i zapobiegania nawrotom DVT lub PE. Czas trwania leczenia wynosił 3, 6 lub 12 miesięcy w zależności od decyzji lekarza prowadzącego. Doświadczenie z rywaroksabanem w tym wskazaniu przez ponad 12 miesięcy w jest ograniczone w związku z tym nie określono efektywność kosztowej leczenia</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Poziom refundacji (%)			Warunki refundacji (ograniczenia)			Instrumenty dzielenia ryzyka tak/ nie		
	15 mg/ 14 tabl	15 mg/ 42 tabl	20 mg/ 14 tabl	15 mg/ 14 tabl	15 mg/ 42 tabl	20 mg/ 14 tabl	15 mg/ 14 tabl	15 mg/ 42 tabl	20 mg/ 14 tabl
Austria									
Belgia									
Bułgaria									
Cypr									
Czechy									
Dania									
Estonia									
Finlandia									
Francja									
Grecja									
Hiszpania									
Holandia									
Irlandia									
Islandia									
Liechtenstein									



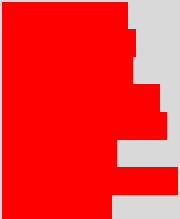
Kraj	Poziom refundacji (%)			Warunki refundacji (ograniczenia)			Instrumenty dzielenia ryzyka tak/ nie		
	15 mg/ 14 tabl	15 mg/ 42 tabl	20 mg/ 14 tabl	15 mg/ 14 tabl	15 mg/ 42 tabl	20 mg/ 14 tabl	15 mg/ 14 tabl	15 mg/ 42 tabl	20 mg/ 14 tabl
Litwa									
Luksemburg									
Łotwa									
Malta									
Niemcy									
Norwegia									
Portugalia									
Rumunia									
Słowacja									
Słowenia									
Szwajcaria									
Szwecja									
Węgry									
Wielka Brytania									
Włochy									



[Redacted text block]

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

11. Opinie ekspertów

Tabela 44. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją
	<p>„Rywaroksaban, preparat z grupy nowych doustnych antykoagulantów, będący bezpośrednim antagonistą czynnika Xa, został przebadany w leczeniu objawowej zatorowości płucnej (badanie EINSTEIN-PE) oraz w profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (badanie EINSTEIN). Wyniki obu badań są pozytywne i wskazują na skuteczność tego preparatu w wymienionym wskazaniu.</p> <p>(...) rywaroksaban, jako o co najmniej takiej samej skuteczności w wymienionym wskazaniu i lepszym bezpieczeństwie od leczenia tradycyjnego powinien być refundowany. Dotyczy to grupy chorych z objawową ostrą zatorowością płucną u stabilnych hemodynamicznie chorych oraz w zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.”</p>	<p>„Rywaroksaban jest już lekiem stosowanym także w innych zaleceniach niż wymienione we wniosku. Obecnie nie znajdują przyczyn dla braku refundacji tego leku w leczeniu ostrej zatorowości płucnej we wskazaniach jak opisano i profilaktyce nawrotowej ZŻG i PE u dorosłych.”</p>	-
	<p>„Nie mniejsza skuteczność niż klasyczny sposób leczenia (heparyna drobnocząsteczkowa oraz doustna antywitamina K) pod względem częstości nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i podobne lub mniejsze ryzyko poważnego krwawienia.</p> <p>Dawkowanie doustne od początku leczenia. Brak konieczności monitorowania poziomu terapeutycznego leku.</p>	<p>„W chwili obecnej brak danych dotyczących skuteczności w/w postępowania w pewnych, szczególnych grupach chorych obejmujących: ludzi starszych (powyżej 65 r.ż.), osób z istotnie upośledzoną czynnością nerek, chorobą nowotworową, krańcową otyłością.”</p>	<p>„W Niemczech i Wlk. Brytanii cena rywaroksabanu i heparyn drobnocząsteczkowych są do siebie zbliżone. Przy ustaleniu podobnych relacji cenowych z producentem leku koszty ekonomiczne będą oczywiste. Prostsze dawkowanie przełoży się na mniejszą ilość powikłań tak zakrzepowych jak i krwotocznych, wynikającą przy klasycznym sposobie leczenia z niedostatków właściwego monitorowania efektu przeciwzakrzepowego.”</p>
	<p>„Obecnie w Polsce w leczeniu ZŻG i ZP (jednostki te stanowią żylną chorobę zakrzepowo-zatorową [ZChZZ]) stosuje się heparyny oraz antagonistów witaminy K (VKA). Heparyny stosuje się pozajelitowo: UFH- dożylnie; LMWH- podskórnie. To w znacznym stopniu nie pozwala na ich długotrwałe stosowanie, biorąc pod uwagę także możliwość rozwoju groźnego powikłania jakim jest małopłytkowość wywołana heparyną (HIT). VKA są lekami doustnymi, których działanie rozpoczyna się po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia. Zarówno acenokumarol, jak i warfaryna nie mają stałego dawkowania, które należy modyfikować w zależności od krzepliwości krwi (wskaźnik INR).</p> <p>Rywaroksaban (...) posiada cechy działania heparyn- stałe zabezpieczenie przeciwkrzepliwe; oraz VKA- można go</p>	-	<p>„Uważam, że rywaroksaban powinien być finansowany ze środków publicznych we wskazaniu „Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.”</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją
	<p>stosować doustnie. W ostrym okresie stosuje się go dwa razy na dobę (2x 15 mg), a po trzech tygodniach modyfikuje się częstość dawkowania do raz na dobę (1x 20mg). W przypadku tego leku nie ma konieczności monitorowania działania. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania ze względu na wiek, masę ciała oraz płeć pacjenta. Stosowanie riwaroksabanu wiąże się ponadto ze zmniejszeniem liczby groźnych powikłań krwotocznych.</p> <p>Pomimo faktu, że stosowanie riwaroksabanu wiązało się ze zmniejszeniem poważnych krwawień, to w przypadku ich wystąpienia nie ma w chwili obecnej swoistego antidotum, które odwracałoby jego działanie. Nie są także dostępne testy umożliwiające ocenę stopnia działania przeciwzakrzepowego.”</p>		
	<p>„ (...) podstawowym argumentem za finansowaniem będzie poobna skuteczność przy znacząco większym bezpieczeństwie w porównaniu do terapii standardowej, zwłaszcza mniejsza liczba krwawień wewnętrznych.”</p>	<p>- znaczne większe koszty terapii przy podobnej skuteczności - brak różnicy śmiertelności pomiędzy grupami, także śmiertelności spowodowanej powikłaniami krwotocznymi</p>	<p>„Refundacja powinna obejmować pacjentów, u których nie udaje się uzyskać terapeutycznego wskaźnika INR przy terapii warfaryną. Należy jednak zauważyć, że w profilaktyce wtórnej u chorych z aktywną chorobą nawrotową heparyny małopłytkowe wykazywały przewagę nad warfaryną w doniesieniu do ryzyka nawrotu objawów żyłnej choroby zatorowo zakrzepowej przy braku różnic w przeżyciu i liczbie powikłań krwotocznych. (...) Stąd w przypadku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej alternatywą dla warfaryny pozostaje przewlekła terapia heparynami małopłytkowymi.”</p>
	<p>„Stosowanie rywaroksabanu ostrym okresie choroby i czasie dalszego leczenia i profilaktyki wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest równie skuteczne i bezpieczne jak dotychczasowa terapia początkowa heparyną parenteralnie a następnie doustnie antagonistą witaminy K. Rywaroksaban nie wymaga monitorowania laboratoryjnego oraz nie wchodzi w interakcje z większością leków i nie wymaga przestrzegania szczegółowych zaleceń dietetycznych, zatem jest cenną strategią terapeutyczną dla osób z logistycznymi problemami związanymi z regularnym pobieraniem krwi, z niestabilnością antykoagulacyjną w czasie leczenia antagonistami witaminy K. Potrzebna jest alternatywna dla leczenia antagonistą VKA nie wymagająca także kosztownego podawania heparyny drobnocząsteczkowej. Rywaroksaban powinien być bezwzględnie finansowany u chorych z tymi wskazaniami po przebytym krwawieniu wewnętrznym lub nietolerancji antagonistów witaminy K. Rywaroksaban umożliwia u większości chorych w tym wskazaniu stosowanie od początku jednego leku zmieniając tylko dawkę. (...)</p>	<p>:Rywaroksaban powinien być finansowany jako alternatywa dla heparyn i antagonistów witaminy K u chorych z żylną chorobą z zakrzepową- zatorowo, ale nie u wszystkich chorych. Stosowanie rywaroksabanu nie powinno być rozważane u chorych w ramach profilaktyki wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jeśli pacjent dotąd jest skutecznie leczony antagonistą witaminy K i nie wykazuje działań niepożądanych tego elku. Taka zmiana leczenia nie przynosi żadnych dodatkowych korzyści. Obecnie brak dowodów aby stosowanie rywaroksabanu w tym wskazaniu zmniejszyło śmiertelność z powodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyko poważnych krwawień, w tym najczęstszych z powodu przewodu pokarmowego”</p>	<p>(...) w Polsce powinna być możliwość leczenia doustnego żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w przypadku niestabilnej antykoagulacji za pomocą antagonistów witaminy K, istotnych działań niepożądanych w czasie ich stosowania lub trudności logistycznych z regularnym monitorowaniem INR. (...) Sugeruję finansowanie ze środków publicznych leczenia udokumentowanego badaniem obrazowym incydentu zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru tętnicy płucnej u chorych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych w ostrej fazie choroby lub antagonistów witaminy K w późniejszym leczeniu oraz u tych z niestabilną antykoagulacją i/lub nawrotem bądź progresją choroby, a także nietolerujące ww. dotąd stosowanych leków. W przewlekłym leczeniu rywaroksaban podawany doustnie powinien być alternatywą dla antagonistów witaminy K zamiast heparyn drobnocząsteczkowych lub fondapariny podawanych podskórnymi.”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 7.06.2013 r., znak: MZ-PLR-460-18651-3/KB/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego **Xarelto (rywaroksaban)**, tabletki powlekane, 15 mg 14 szt., kod EAN: 5909990910601; tabletki powlekane, 15 mg 52 szt., kod EAN: 5909990910663; tabletki powlekane, 20 mg 14 szt., kod EAN: 5909990910700, we wskazaniu: „**Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych**”.

Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r.) refundacja substancji czynnej rywaroksabanum obejmuje 3 dawki: 10 mg, 15 mg i 20 mg.

Dawka 10 mg jest refundowana we wskazaniu: „Żylne 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.”

Natomiast dawka 15 mg i 20 mg jest refundowana we wskazaniu: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia.”

Problem zdrowotny

Zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism*) polega na zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy. Zatorowość płucna (ZP) i zakrzepica żył głębokich (ZŻG) są dwiema manifestacjami klinicznymi żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). W większości przypadków ZP jest następstwem ZŻG kończyn dolnych; niezakrzepowa zatorowość płucna występuje rzadko.

Częstość występowania ŻChZZ zwiększa się wykładniczo z wiekiem. Dotyczy to zarówno postaci samoistnej, jak i związanej z czynnikami ryzyka. Szacuje się, że około 2/3 chorych z zatorowością płucną ma ≥ 60 lat, natomiast w grupie wiekowej > 80 lat ZP występuje 8-krotnie częściej niż u osób przez 50 r.ż.

Najczęstsze objawy:

- Podmiotowe - duszność, ból opłucnowy, kaszel, omdlenie, ból zamostkowy i krwioplucie.
- Przedmiotowe - *tachypnoë* (≥ 20 /min) i tachykardia (> 100 /min), objawy ZŻG, sinica i gorączka ($> 38,5^{\circ}\text{C}$).

Leczenie przeciwkrzepliwe za pomocą heparyny niefrakcjonowanej (HNF), heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) lub fondaparynuksu należy rozpocząć bez opóźnienia u chorych z rozpoznaniem ZP, a także u chorych z podejrzeniem ZP, jeśli prawdopodobieństwo kliniczne jest duże lub pośrednie, a badania diagnostyczne są w toku. W leczeniu początkowym należy stosować raczej HDCz lub fondaparynuks niż HNF, z wyjątkiem chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia lub z ciężkim upośledzeniem czynności nerek.

- Dawkowanie HNF *i.v.*: dawka nasycająca 80 U/kg, następnie wlew 18 U/kg i dostosowywanie dawki do wyniku oznaczenia czasu tromboplastyny częściowej po aktywacji (APTT) - pierwszy pomiar 4-6 godzin od wstrzyknięcia dawki nasycającej, kolejne po 3 godzinach od każdej zmiany dawki.
- Dawkowanie HDCz *s.c.*: enoksaparyna 1,0 mg/kg co 12 godzin albo 1,5 mg/kg co 24 godzin; dalteparyna 200 U/kg co 24 godziny (zarejestrowana do leczenia ZP u chorych na nowotwory złośliwe);
- Dawkowanie fondaparynuksu *s.c.*: co 24 godziny, w zależności od masy ciała < 50 kg - 5 mg, 50-100 kg - 7,5 mg, > 100 kg - 10 mg.

Alternatywne technologie medyczne

Wśród leków przeciwkrzepliwych, znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w leczeniu zatorowości płucnej, można wyróżnić:

- heparyny drobnocząsteczkowe: enoksaparyna (Clexane[®]), delteparyna (Fragmin[®]), nadroparyna (Fraxiparine[®], Fraxodi[®])
- antagoniści witaminy K: (Warfin[®]), acenokumarol (Acenocumarol WZF[®]).

Zalecany w światowych wytycznych fondaparynuks w chwili obecnej nie jest refundowany w przedmiotowym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

Na podstawie jednego RCT (EINSTEIN-PE) wykazano, że u chorych na ostrą, objawową ZP leczenie rywaroksabanem jest nie mniej skuteczne niż leczenie enoksaparyną z VKA pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ [2,1% vs 1,8%; HR= 1,12 (95%CI: 0,75;1,68)].

W ramach ww. RCT EINSTEIN-PE przeprowadzono analizę zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwnieprzywrotnego, której wyniki opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego (*Prins 2012*). Wyniki kwestionariusza ACTS wykazały mniejsze obciążenia i większe postrzegane korzyści wynikające z terapii przeciwzakrzepowej rywaroksabanem w porównaniu do terapii enoksaparyną/VKA. Wyniki skali TSQM II potwierdziły większą satysfakcję z leczenia rywaroksabanem w porównaniu z terapią enoksaparyną/VKA.

Bezpieczeństwo stosowania

Pod względem bezpieczeństwa terapii przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się z IS mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia (w tym krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień do przestrzeni zaotrzewnowej) w porównaniu z terapią standardową [1,1% vs 2,2%; RR=0,49(95%CI:0,31-0,80),p=0,003]. Nie stwierdzono IS różnic w ryzyku zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyku innych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z leczeniem enoksaparyną z VKA.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa wykazała o 50% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wśród pacjentów leczonych rywaroksabanem w porównaniu z leczonymi standardową terapią [RR=0,50(95%CI:0,31;0,80),p=0,0035]. Stwierdzono również o 90% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wewnątrzczaszkowego [RR=0,10(95%CI:0,01;0,78), p=0,0279] oraz o 73% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych krwawień niezakończonych zgonem [RR=0,27(95%CI:0,12;0,62),p=0,0020] w trakcie terapii rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem standardowym..

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnym horyzoncie czasowym (40-letni horyzont) dla porównania terapii rywaroksabanu z HDCz(VKA)/VKA (na podstawie badania EINSTEIN PE) oraz dla porównania rywaroksaban z HDCz (na podstawie założenia podmiotu wnioskującego o identycznej skuteczności VKA i HDCz).

Populacja docelowa to dorośli pacjenci z ostrą, objawową zatorowością płucną oraz współistniejącą zakrzepicą żył głębokich lub bez niej.

Należy podkreślić, że wyniki dla porównania rywaroksabanu są obarczone dużą niepewnością ze względu na przyjęcie arbitralnego założenia o tej samej skuteczności leczenia HDCz jak terapii HDCz(VKA)/VKA. Założenie to nie zostało poparte żadnym badaniem bezpośrednim ani nawet badaniem pośrednim.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wnioskodawcy

Dodatkowe wydatki (koszty inkrementalne) na refundację leków przeciwzakrzepowych w zatorowości płucnej związane z finansowaniem preparatu Xarelto wyniosą:

w scenariuszu podstawowym:

w scenariuszu maksymalnym:

•

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak propozycji instrumentu dzielenia ryzyka w analizach wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono pięć rekomendacji klinicznych (NGCC 2012, ACCP 2012, Konsensus Polski 2010, SIGN 2010, ESC 2008) w tym jedna pozytywna (NGCC 2012) jedna negatywna (ACCP 2012) oraz trzy rekomendacje (Konsensus Polski 2010, SIGN 2010, ESC 2008) które w ogóle nie odnosiły się do zastosowania preparatu Xarelto (rywaroksaban) w leczeniu zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Ponadto odnaleziono dwie pozytywne (NICE 2013, SMC 2013) rekomendacje dotyczące refundacji rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej i zapobieganiu nawracającej zakrzepicy żył głębokich u dorosłych.

13. Źródła

Piśmiennictwo

1. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, et al. GRADE Working Group. Grad-ing quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;19(328):1490.
2. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.
3. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. i wsp. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007;98:756–764.
4. Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2012;107(6):1035-43.
5. Cohen AT. Long-term benefits of preventing venous thromboembolic events. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):877-89.
6. EINSTEIN–PE Investigators: Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.
7. Goncerz G. Rozpoznanie i leczenie ostrej zatorowości płucnej według wytycznych European Society of Cardiology (2008). *Medycyna Praktyczna* 2009/01.
8. Heit JA, O’Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-48.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809–15.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
11. Kasztelowicz P. ZATOROWOŚĆ PŁUCNA. Toruń 1998. Praca do specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych napisana pod kierunkiem dra Pawła Kasztelowicza. Źródło: www.am.torun.pl/~pekasz/zator.pdf (dostęp: 16.07.2013)
12. Kearon C, Akl EA, Comerota A, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
13. Kostrubiec M, Pruszczyk P. Zasady leczenia wstępnego i wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w zatorze tętnicy płucnej. *Hematologia* 2010;1(2):126–35.
14. Kucher, N., Rossi, E., De Rosa, M. and Goldhaber, S.Z. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113(4):577-82.
15. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165–71.
16. National Clinical Guideline Centre (NCGC). Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. June 2012. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk/nicemedialive/13767/59711/59711.pdf> (dostęp: 16.07.2013).
17. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism. Issue date: April 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedialive/13655/63630/63630.pdf> (dostęp: 16.07.2013).
18. Niżankowski R. Komentarz do „Wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej” (Med. Prakt. 5/2002, Suppl). *Med Prakt.* 2002;5:100-101.
19. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - aktualizacja 2012 (cz. I). *Medycyna Praktyczna* 2012;10;38-57.

20. Prins M, Bamber L, Cano S, Wang M, Lensing AWA, Bauersachs R. Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of acute symptomatic pulmonary embolism. *Blood* 2012;120.
21. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: „Konsensus Polski”. *Acta Angiol.* 2011; 17(Suppl. A).
22. Randomized, Open-label, Parallel-group, Active-controlled Study of Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism, With or Without Symptomatic Deep Vein Thrombosis. (NCT01516814). Źródło: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01516814> [dostęp: 12.10.2012]
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 122). <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf> (dostęp: 16.07.2013).
24. Supplement to: The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1113572/suppl_file/nejmoa1113572_appendix.pdf (dostęp: 16.07.2013).
25. Szczeklik A., Choroby układu krążenia. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
26. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.
27. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2008;29:2276–315.
28. Wasserlauf G, Grandi SM, Fillion KB, Eisenberg MJ. Safety of rivaroxaban versus vita-min K antagonists: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2012;126,Abstract 16558.
29. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–20.
30. Windyga J, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K. Zasady rozpoznawania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Hematologia* 2010;1(2):93–101.
31. Xarelto. Charakterystyka produktu leczniczego.
32. Zawilska K, Bała M, Błędowski P, Chmielewski DW, Dobrowolski Z, Frączek M et al. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - aktualizacja 2012 (cz. I). *Medycyna Praktyczna* 2012;11;25-47.
33. Zawilska K. Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach niezabiegowych. *Hematologia*, 2010, tom 1, nr 2, 109–118.

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.
- Zal. 2. Analiza kliniczna. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.
- Zal. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.
- Zal. 5. Analiza racjonalizacyjna. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.
- Zal. 6. Uzupełnienie. Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.