



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Eliquis (apiksaban)  
we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i  
zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z  
niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których  
ryzyko udaru mózgu ocenia się na [redacted] punktów  
w skali CHADS2**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4350-11/2013

Data ukończenia: 25 lipca 2013 r.

## Wykaz skrótów

|                   |                                                                                                                                            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACCF</b>       | – <i>American College of Cardiology Foundation Board of Trustees</i>                                                                       |
| <b>ACCP</b>       | – <i>American College of Chest Physicians</i>                                                                                              |
| <b>AE</b>         | – analiza ekonomiczna                                                                                                                      |
| <b>AHA</b>        | – <i>American Heart Association</i>                                                                                                        |
| <b>AKL</b>        | – analiza kliniczna                                                                                                                        |
| <b>ALT</b>        | – aminotransferaza alaninowa                                                                                                               |
| <b>AOTM</b>       | – Agencja Oceny Technologii Medycznych                                                                                                     |
| <b>API</b>        | – apiksaban                                                                                                                                |
| <b>ASA</b>        | – <i>American Stroke Association</i>                                                                                                       |
| <b>ASA</b>        | – kwas acetylosalicylowy (aspiryna)                                                                                                        |
| <b>AST</b>        | – aminotransferaza asparaginianowa                                                                                                         |
| <b>AWA</b>        | – analiza weryfikacyjna AOTM                                                                                                               |
| <b>AWK/VKA</b>    | – antagoniści witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists</i> )                                                                              |
| <b>BIA</b>        | – analiza wpływu na budżet                                                                                                                 |
| <b>BID</b>        | – dwa razy dziennie                                                                                                                        |
| <b>CADTH</b>      | – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>                                                                              |
| <b>CCS</b>        | – <i>Canadian Cardiovascular Society</i>                                                                                                   |
| <b>ChPL</b>       | – Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                     |
| <b>CI</b>         | – przedział ufności                                                                                                                        |
| <b>CrCL</b>       | – klirens kreatyniny                                                                                                                       |
| <b>CRD</b>        | – <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>                                                                                              |
| <b>CSN</b>        | – <i>Canadian Stroke Network</i>                                                                                                           |
| <b>CZN</b>        | – cena zbytu netto                                                                                                                         |
| <b>DDD</b>        | – dobowy dawka leku                                                                                                                        |
| <b>DLP</b>        | – doustne leki przeciwzakrzepowe.                                                                                                          |
| <b>EFTA</b>       | – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu                                                                                                |
| <b>EHRA</b>       | – <i>European Heart Rhythm Association</i>                                                                                                 |
| <b>EKG</b>        | – elektrokardiografia                                                                                                                      |
| <b>EMA</b>        | – Europejska Agencja ds. Leków                                                                                                             |
| <b>ESC</b>        | – <i>European Society of Cardiology</i>                                                                                                    |
| <b>FDA</b>        | – <i>Food and Drug Administration</i>                                                                                                      |
| <b>GGN</b>        | – górna granica normy                                                                                                                      |
| <b>GSC</b>        | – <i>German Society of Cardiology</i>                                                                                                      |
| <b>GSH</b>        | – <i>German Society of Hematology</i>                                                                                                      |
| <b>GSN</b>        | – <i>German Society of Nephrology</i>                                                                                                      |
| <b>GSN</b>        | – <i>German Society of Neurology</i>                                                                                                       |
| <b>GSRTH</b>      | – <i>German Society of Research in Thrombosis and Haemostasis</i>                                                                          |
| <b>GSS</b>        | – <i>German Stroke Society</i>                                                                                                             |
| <b>GSVMd</b>      | – <i>German Society of Visceral and Metabolic diseases</i>                                                                                 |
| <b>GUS</b>        | – Główny Urząd Statystyczny                                                                                                                |
| <b>GUSTO</b>      | – <i>Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries</i>                                                                       |
| <b>HR</b>         | – hazard względny                                                                                                                          |
| <b>HSFC</b>       | – <i>Heart &amp; Stroke Foundation of Canada</i>                                                                                           |
| <b>HTA</b>        | (ang. <i>health technology assessment</i> ) – ocena technologii medycznych                                                                 |
| <b>ICUR</b>       | – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności                                                                                          |
| <b>INR</b>        | – międzynarodowy współczynnik znormalizowany                                                                                               |
| <b>ISTH</b>       | – <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> .                                                                             |
| <b>ITT</b>        | – analiza z zaplanowanym leczeniem                                                                                                         |
| <b>Komparator</b> | – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej                                                                         |
| <b>Lek</b>        | – 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.) |
| <b>LP</b>         | – leczenie przeciwplatekcyjne                                                                                                              |
| <b>LVEF</b>       | – frakcja wyrzutowa lewej komory                                                                                                           |
| <b>mITT</b>       | – zmodyfikowana analiza z zaplanowanym leczeniem                                                                                           |
| <b>MP (AF)</b>    | – migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i> )                                                                                |
| <b>MR</b>         | – rezonans magnetyczny                                                                                                                     |
| <b>MZ</b>         | – Ministerstwo Zdrowia                                                                                                                     |
| <b>NCP</b>        | – <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>                                                                                             |
| <b>NDA</b>        | – nowe doustne antykoagulanty                                                                                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p><b>NHFA</b> – <i>National Heart Foundation of Australia</i></p> <p><b>NICE</b> – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i></p> <p><b>NKCHS</b> – <i>Norwegian Knowledge Centre for the Health Services</i></p> <p><b>NNT</b> – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>NOK</b> – korona norweska</p> <p><b>nRCT</b> – nierandomizowane badanie kliniczne</p> <p><b>NSF</b> – <i>National Stroke Foundation</i></p> <p><b>OR</b> – iloraz szans</p> <p><b>PBAC</b> – <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i></p> <p><b>PTHiT</b> – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów</p> <p><b>PTK</b> – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne</p> <p><b>PTNiGH</b> – Polskie Towarzystwo Neurologiczne I Grupy ds. Hemostazy</p> <p><b>QALY</b> – liczba lat życia skorygowana jego jakością</p> <p><b>RCT</b> – randomizowane badanie kliniczne</p> <p><b>RD</b> – różnica ryzyka</p> <p><b>RK</b> – Rada Konsultacyjna</p> <p><b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – 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)</p> <p><b>RR</b> – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) 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</p> <p><b>RSS</b> – instrument podziału ryzyka</p> <p><b>RTG</b> – rentgenografia</p> <p><b>SFNZ</b> – <i>National Stroke Foundation of New Zealand</i></p> <p><b>SIGN</b> – <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i></p> <p><b>SMC</b> – <i>Scottish Medicines Consortium</i></p> <p><b>Technologia</b> - 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</p> <p><b>TIA</b> – przemijający atak niedokrwienny</p> <p><b>TIMI</b> – <i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i></p> <p><b>TK</b> – tomografia komputerowa</p> <p><b>UE</b> – Unia Europejska</p> <p><b>UFH</b> – heparyna niefrakcjonowana</p> <p><b>URPL</b> – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p> <p><b>Ustawa o refundacji</b> – 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.)</p> <p><b>Ustawa o świadczeniach</b> – 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.)</p> <p><b>WHO</b> – Światowa Organizacja Zdrowia</p> <p><b>Wytyczne</b> – „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</p> <p><b>ŻChZZ</b> – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp.z.o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska 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:** (Bristol-Myers Squibb Polska 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

|                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Podstawowe informacje o wniosku .....</b>                                                      | <b>7</b>  |
| <b>2. Problem decyzyjny .....</b>                                                                    | <b>9</b>  |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku .....                                                              | 9         |
| 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ..... | 9         |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....            | 10        |
| 2.4. Problem zdrowotny .....                                                                         | 10        |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....                                                          | 12        |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....                                      | 12        |
| 2.5.2. Status rejestracyjny .....                                                                    | 13        |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....                                                  | 14        |
| <b>3. Ocena analizy klinicznej .....</b>                                                             | <b>14</b> |
| 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 .....                            | 21        |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....                                                      | 22        |
| 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 .....                                                        | 26        |
| 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....                          | 27        |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....                        | 31        |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy .....                             | 33        |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....                                                             | 34        |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....                                                           | 37        |
| 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....                                           | 40        |
| 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....                                                     | 40        |
| <b>4. Ocena analizy ekonomicznej .....</b>                                                           | <b>42</b> |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....                                                          | 42        |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....                                             | 46        |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....                                          | 51        |
| 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy .....                                                                 | 52        |
| 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....                                                               | 53        |
| 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....                         | 53        |
| 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....                            | 54        |
| 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....                         | 54        |
| 4.5.4. Obliczenia własne Agencji .....                                                               | 57        |
| 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej .....                                                   | 58        |
| <b>5. Ocena analizy wpływu na budżet .....</b>                                                       | <b>59</b> |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                             | 59        |

---

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                       | 62        |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....                                             | 63        |
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....                                              | 63        |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....                                                 | 67        |
| 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....                                | 69        |
| <b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>                   | <b>69</b> |
| <b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>                                    | <b>69</b> |
| <b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b> | <b>69</b> |
| <b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>                        | <b>70</b> |
| 9.1. Rekomendacje kliniczne .....                                                     | 70        |
| 9.2. Rekomendacje refundacyjne.....                                                   | 71        |
| 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....                                        | 72        |
| <b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>                          | <b>73</b> |
| <b>11. Opinie ekspertów.....</b>                                                      | <b>74</b> |
| <b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>                                        | <b>78</b> |
| <b>13. Źródła.....</b>                                                                | <b>82</b> |
| <b>14. Załączniki .....</b>                                                           | <b>85</b> |

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 24.05.2013, MZ-PLR-460-18477-4/MKR/13, MZ-PLR-460-18478-4/MKR/13, MZ-PLR-460-18479-4/MKR/13, MZ-PLR-460-18480-4/MKR/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: Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990861057,  
Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019365,  
Eliquis (apiksaban) 5 mg, 56 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019396,  
Eliquis (apiksaban) 5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019440,

Wnioskowane wskazanie: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na            punktów w skali CHADS2.

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

---

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**

**Wnioskodawca:**

Bristol-Myers Squibb Polska Sp.z.o.o.

**Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:**

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG

**Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:**

Nie dotyczy

**Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:**

1. Actavis Polska – Aspifox (kwas acetylosalicylowy),
2. Adamed – Proficar (kwas acetylosalicylowy),
3. Bayer So.z.o.o.– Alka-Seltzer, Aspirin, Aspirin 300, Aspirin Cardio, Aspirin Effect (kwas acetylosalicylowy),
4. Bayer Pharma AG – Xarelto (rywaroksaban),
5. Boehringer Ingelheim International GmbH – Pradaxa (dabigatran),
6. Bristol-Myers Squibb Polska Sp.z.o.o. – Upsarin 325 (kwas acetylosalicylowy),
7. ICN Polfa Rzeszów S.A. – Vasopirin (kwas acetylosalicylowy),
8. Omega Rex – Encopirin (kwas acetylosalicylowy),
9. Orion Corporation – Warfin (warfaryna),
10. Medicoforma S.A. – Encopirin Cardio 81 (kwas acetylosalicylowy),
11. Przedsiębiorstwo Produkcji HASCO-LEK S.A. – Gripblocjer (kwas acetylosalicylowy),
12. Ratiopharm GmbH – Radiocard (kwas acetylosalicylowy),
13. San-Farm – Acesan, Salpirin (kwas acetylosalicylowy),
14. Teva Pharmaceuticals Polska – Bestpirin (kwas acetylosalicylowy),
15. Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. – Acenocumarol WZF (acenokumarol), Acard, Asaltec 325 (kwas acetylosalicylowy),
16. Zakłady Farmaceutyczne COLFARM S.A. – Cardiopirin (kwas acetylosalicylowy),
17. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. – Alka-Prim, Etopiryna Max, Polocard, Polopiryna, Polopiryna S (kwas acetylosalicylowy)

[obwieszczenie URPL 2013: data dostępu: 23.07.2013 r.]

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 24.05.2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęły pisma Ministra Zdrowia z dnia 24.05.2013 r. znak: MZ-PLR-460-18477-4/MKR/13, MZ-PLR-460-18478-4/MKR/13, MZ-PLR-460-18479-4/MKR/13, MZ-PLR-460-18480-4/MKR/13 przekazujące kopie wniosków o objęcie refundacją następujących produktów leczniczych:

- Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990861057,
- Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019365,
- Eliquis (apiksaban) 5 mg, 56 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019396,
- Eliquis (apiksaban) 5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019440

we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się [ ] punktów w skali CHADS2, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji.

Do niniejszego wniosku dołączono komplet analiz:

- 1) [ ] Analiza problemu decyzyjnego, Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej chorych z migotaniem przedsionków, HealthQuest, Warszawa, luty 2013;
- 2) [ ] Analiza kliniczna, Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków, HealthQuest, Warszawa, luty 2013;
- 3) [ ] Analiza ekonomiczna, Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków, HealthQuest, Warszawa, luty 2013 ( w tym modele ekonomiczne: Apiksaban\_AF\_NFZ\_2013\_02\_10, Apiksaban\_AF\_połączona\_2013\_02\_10);
- 4) [ ] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków. HealthQuest, Warszawa, luty 2013 (w tym model finansowy: Apixaban\_BIA\_2013\_02\_26);
- 5) Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika publicznego preparatu Eliquis (apiksaban) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków, Bristol-Myers Squibb (w tym model Eliquis\_racjonalizacyjna).

Podmiot odpowiedzialny nie podał argumentów za objęciem refundacją niniejszych leków w złożonych wnioskach.

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy nie spełniały wymagań określonych rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań. Agencja pismem z dnia 13.06.2013 r. znak: AOTM-OT-4350-11(5)/JM/2013 poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia i przekazała zakres brakujących informacji. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismami z dnia 14.06.2013 r. znak: MZ-PLR-460-18477-5/MKR/13, MZ-PLR-460-18478-5/MKR/13, MZ-PLR-460-18479-5/MKR/13, MZ-PLR-460-18480-5/MKR/13 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełniania przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych i poprosiło o złożenie w terminie 14 dni przedmiotowego uzupełnienia. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg terminu na rozpatrzenie wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

W dniu 24.06.2013 r. do Agencji wpłynęły pisma Ministra Zdrowia z dnia 21.06.2013 r. znak: MZ-PLA-460-18477-6/MKR/13, MZ-PLA-460-18478-6/MKR/13, MZ-PLA-460-18479-6/MKR/13, MZ-PLA-460-18480-6/MKR/13 przekazujące informacje uzupełniające analizy wnioskodawcy.

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

Niniejsza technologia medyczna nie była wcześniej oceniana w AOTM.

Jednak w 2012 r. oceniono produkt leczniczy Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie epizodom żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. Rada Przejrzystości uważała za zasadne zakwalifikowanie tego leku w przedmiotowym wskazaniu jako świadczenia gwarantowanego na okres 2 lat (stanowisko nr 26/2012 z dnia 07.05.2012 r.).

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

AOTM oceniała wcześniej dwa inne produkty leczniczego w zapobieganiu udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka.

**Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych [AOTM].**

| Świadczenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Nr i data wydania                             | Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Xarelto® (rywaroksaban) tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl. i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.) we wskazaniu: profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub ki koma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie.                                                                                                                        | Stanowisko RK nr 10/2012 z dnia 27.02.2012 r. | Rada uważa za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> niniejszego leku Xarelto® (rywaroksaban) w przedmiotowym wskazaniu, jako świadczenia gwarantowanego.<br><u>Uzasadnienie:</u> Rywaroksaban ma podobną skuteczność jak warfaryna, równocześnie jest lekiem dużo droższym niż obecnie dostępne terapie, mało przebadanym.                                                                                | Nie dotyczy.                        |
| Pradaxa (dabigatran etexilate) 110 mg, (60 kapsulek twardych), 150 mg (60 kapsulek twardych) we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: przebyty udar; przemijający napad niedokrwienny lub zatorowość systemowa; frakcja wyrzutowa lewej komory serca <40%; objawowa niewydolność serca $\geq$ II kl. wg NYHA; wiek $\geq$ 75 lat; wiek $\geq$ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze | Stanowisko RK nr 8/2012 z dnia 27.02.2012 r.  | Rada uważa za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> niniejszego leku jako świadczenia gwarantowanego.<br><u>Uzasadnienie:</u> Powyższa decyzja wynika z możliwych ciężkich działań niepożądanych leku. Rada wyraża zaniepokojenie informacjami o zwiększeniu liczby ciężkich krwawień i zgonów w Stanach Zjednoczonych i Nowej Zelandii w krótkim okresie po dopuszczeniu leku do obrotu w tym wskazaniu. | Nie dotyczy.                        |

Ponadto w 2010 r. Rada Konsultacyjna uznała za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Multaq® (dronedaron) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieutrwalonym (napadowym lub przetrwałym) migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym towarzyszącym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przebyty incydent naczyniowo-mózgowy, niewydolność serca klasy I lub II według NYHA, wiek co najmniej 75 lat (stanowisko nr 52/2010 z dnia 23.08.2010 r.).

W 2013 r. Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Neo-Gilurytma (prajmalinum) we wskazaniu, m.in.: napadowe migotanie przedsionków (rekomendacja nr 60/2013 z dnia 27.05.2013 r.) oraz rekomendował uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Tambocor (flecainidum) we wskazaniu: napadowe migotanie przedsionków (rekomendacja nr 24/2013 z dnia 04.02.2013 r.).

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Migotanie przedsionków jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min) nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm serca [Szczeklik 2012].

### Epidemiologia

Migotanie przedsionków występuje u 1-2% dorosłych, w tym częściej u mężczyzn. Częstość występowania tego stanu chorobowego zwiększa się z wiekiem: 0,5% dla 40-50 lat i >10% dla 80-89 lat. W populacji ogólnej ok. 85% chorych z migotaniem przedsionków ma > 65 lat.

25-35% przypadków stanowi migotanie przedsionków napadowe, 15-25% - przetrwałe i 40-50% - utrwalone [Szczeklik 2012].

### Etiologia i patogeneza

Migotanie przedsionków może być spowodowane przyczynami:

- sercowymi, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe nabyte, choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie, wady wrodzone serca, zapalenia mięśnia sercowego i osierdza, przebyte operacje serca, zespół chorego węzła zatokowego (zespół tachykardia-bradykardia), zespół preekscytacji, choroby układu z zajęciem serca (sarkoidoza, skrobiawica, hemochromatoza), nowotwory serca (pierwotnych i przerzutowych);
- pozasercowymi, takimi jak: nadczynność tarczycy, ostre zakażenie, znieczulenie ogólne, choroby płuc, obturacyjny bezdech senny, guz chromochłonny, otyłość, cukrzyca, przewlekłe choroby nerek, substancje (alkohol, tlenek węgla, kofeina, niektóre leki, np.  $\beta_2$ -mimetyki).

Wykazano istnienie migotania przedsionków uwarunkowanego genetycznie [Szczeklik 2012].

### Klasyfikacja

Migotanie przedsionków można podzielić na:

- napadowe (zazwyczaj ustępuje samoistnie  $\leq 48$  godzinach),
- przetrwałe ( $> 7$  dni lub konieczna kardiowersja),
- przetrwałe długotrwałe ( $> 1$  rok),
- utrwalone (zaakceptowane) [Szczeklik 2012].

### Obraz kliniczny

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

Do objawów zalicza się: kołatanie serca, poty, osłabienie i upośledzona tolerancja wysiłkowa, omdlenia lub zawroty głowy (podmiotowe), niemiarną czynność serca o typie niemiarności zupełnej z towarzyszącym niemiarnym tętnem, ubytek tętna i objawy choroby podstawowej prowadzącej do migotania przedsionków, pobudzenia dodatkowe lub napady częstoskurczów (przedmiotowe).

Klasyfikacja EHRA uwzględnia objawy związane z migotaniem przedsionków i tak w klasie: I nie występują objawy podmiotowe, w II mają miejsce objawy łagodne (nie ograniczające codziennej aktywności), w III są objawy ciężkie (ograniczona normalna codzienna aktywność) i w IV objawy uniemożliwiają funkcjonowanie [Szczeklik 2012].

### Diagnostyka

W diagnostyce migotania przedsionków stosuje się EKG (w przypadku przetrwałego lub utrwalonego migotania przedsionków wykonuje się badanie holterowskie, EKG wysiłkowe, test marszowy). Przeprowadza się także badania pozwalające wykryć przyczynę lub powikłania choroby, tj.: echokardiografię, RTG klatki piersiowej, badania laboratoryjne. TK lub MR pozwala określić anatomię lewego przedsionka (przed planowaną ablacją), a z zastosowaniem kontrastu – dodatkowo ocenić stopień jego włóknienia.

Migotanie przedsionków często rozpoznaje się dopiero po wystąpieniu powikłań, tj.: udaru mózgu lub niewydolności serca.

Ocenę ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu dokonuje się za pomocą skali CHADS<sub>2</sub>. U osób, które uzyskały 0-1 punktów w skali CHADS<sub>2</sub> zaleca się stosowanie nowej, bardziej precyzyjnej skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub>. Poniżej podano skalę CHADS<sub>2</sub>, która odpowiada przedmiotowemu problemowi zdrowotnemu [Szczeklik 2012].

**Tabela 2. Skala CHADS<sub>2</sub> – ocena ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową [Szczeklik 2012].**

| Skala CHADS <sub>2</sub>                                                                         |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Czynnik ryzyka                                                                                   | Punkty |
| zastoinowa niewydolność serca                                                                    | 1      |
| nadciśnienie tętnicze                                                                            | 1      |
| wiek $> 75$ lat                                                                                  | 1      |
| cukrzyca                                                                                         | 1      |
| przebyty udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwienny                                           | 2      |
| <b>Roczne ryzyko udaru (suma punktów):</b>                                                       |        |
| 0 pkt – 1,9%, 1 pkt – 2,8%, 2 pkt – 4%, 3 pkt – 5,9%, 4 pkt – 8,5%, 5 pkt – 12,5%, 6 pkt – 18,2% |        |

## Leczenie i cele leczenia

Migotanie przedsionków rzadko bezpośrednio zagraża życiu, dlatego podejmując decyzję terapeutyczną należy uwzględnić bezpieczeństwo leczenia.

W terapii fazy ostrej zaleca się: farmakologiczną kontrolę częstotliwości rytmu komór, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i oczekiwanie na ustąpienie napadu (objawy umiarkowane), kardiwersję, najczęściej farmakologiczną (arytmia trwa > 24 h, gdy < 48 h można ją przeprowadzić bez wcześniejszego leczenia przeciwkrzepliwego), kardiwersję elektryczną (migotanie przedsionków wywołuje istotne zaburzenia hemodynamiczne lub towarzyszy mu ból wieńcowy).

Leczenie przewlekłe obejmuje: wyeliminowanie czynników sprzyjających arytmii, a gdy występuje choroba organiczna serca podejmuje się optymalne leczenie, przyjmowanie tzw. tabletki podręcznej – jednorazowej dawki propafenonu (napadowe migotanie przedsionków), przywrócenie rytmu zatokowego najczęściej za pomocą kardiwersji elektrycznej i utrzymanie go za pomocą leków, optymalne kontrolowanie częstotliwości rytmu komór (przetrwale migotanie przedsionków), kontrolowanie częstotliwości rytmu komór z kliniczną oceną efektów leczenia i kontrolą EKG (utrwalone migotanie przedsionków) [Szczeklik 2012].

## Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym

U chorych z  $\geq 2$  punktami w skali CHADS<sub>2</sub> powinno się długotrwale stosować leczenie przeciwkrzepliwie antagonistą witaminy K (acenokumarol, warfaryna) utrzymując międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w przedziale 2-3. Leczenie to zmniejsza o 60-80% częstość tych powikłań. Kwas acetylosalicylowy stosuje się w przypadku przeciwwskazań do podawania antagonistów witaminy K oraz u osób z mniejszym wynikiem w skali CHADS<sub>2</sub>. Alternatywą dla antagonistów witaminy K mogą być nowe leki (niewymagające monitorowania efektu przeciwkrzepliwego): dabigatran (inhibitor trombinowy), rywaroksaban, apiksaban (inhibitory czynnika Xa). Trwają także badania nad innymi substancjami czynnymi: betriksaban, dareksaban, edoksaban [Szczeklik 2012].

## Przebieg naturalny i rokowanie

U chorego pierwszy wykryty epizod migotania przedsionków może być jedynym napadem albo kolejnym nawrotem napadowego migotania przedsionków lub nawet długotrwałym przetrwającym migotaniem przedsionków. Rocznie ok. 18% przypadków migotania przedsionków napadowego i 30% przetrwalego ulega utraceniu.

Migotanie przedsionków u osób z chorobą organiczną serca, obciąża rokowanie powodując 2-krotne zwiększenie śmiertelności. Migotanie przedsionków zwiększa również chorobowość (2-krotnie) i częstość hospitalizacji, ponadto często znacznie pogarsza jakość życia chorego, która może być gorsza niż u chorego po zawale serca lub z zaawansowaną niewydolnością serca.

U chorych nieotrzymujących właściwego leczenia przeciwkrzepliwego ryzyko udaru niedokrwienego mózgu jest zwiększone średnio 5-krotnie. Przewlekła źle kontrolowana tachyarytmia może prowadzić do rozwój kardiomiopatii tachyarytmicznej i niewydolności serca [Szczeklik 2012].

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

**Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych [wniosek o objęcie refundacją, ChPL Eliquis].**

|                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa(y),<br>postać farmaceutyczna,<br>rodzaj i wielkość<br>opakowania, EAN13 | Eliquis 2,5 mg x 60 tabletek powlekanych, EAN: 5909990861057,<br>Eliquis 2,5 mg x 168 tabletek powlekanych, EAN: 5909991019365,<br>Eliquis 5 mg x 56 tabletek powlekanych, EAN: 5909991019396,<br>Eliquis 5 mg x 168 tabletek powlekanych, EAN: 5909991019440                                                                                                                                                                                                                                              |
| Substancja czynna                                                             | Apiksaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Droga podania                                                                 | Doustna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Mechanizm działania                                                           | Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żyłnej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy. |



Oprócz wnioskowanych technologii lekowych (patrz: Tabela 3) na terytorium Polski dopuszczone do obrotu są również Eliquis 2,5 mg x 10 tabl., x 20 tabl., 60 (60 x 1) tabl., 100 (100 x 1) tabl. oraz Eliquis 5 mg x 14 tabl., 20 tabl., 60 tabl., 100 (100 x 1) tabl., 200 tabl. [obwieszczenie URPL 2013].

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [EMA, ChPL Eliquis, KE].

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Procedura rejestracyjna                                                        | Centralna (EMA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu                | 18.05.2011 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu | 20.09.2012 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Wnioskowane wskazanie                                                          | Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na punktów w skali CHADS2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu                           | Zalecana dawka leku to: <b>5 mg, dwa razy na dobę</b> .<br>U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek $\geq 80$ lat, masa ciała $\leq 60$ kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu$ mole/l), zalecana dawka produktu wynosi <b>2,5 mg, dwa razy na dobę</b> .<br>Leczenie należy kontynuować długoterminowo.<br>Nie zaleca się stosowania u pacjentów: z klirensiem kreatyniny $< 15$ ml/min, $< 18$ roku życia (brak danych), z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.<br>Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów: z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A/B wg Child-Pugh), ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ( $> 2 \times$ GGN) lub stężeniem całkowitej bilirubiny ( $\geq 1,5 \times$ GGN).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego                   | Zapobieganie epizodom żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Przeciwwskazania                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>Klinicznie istotne czynne krwawienie.</li> <li>Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia.</li> <li>Zmiana chorobowa lub stan chorobowy związane z ryzykiem poważnego krwawienia, takie jak występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu.</li> <li>Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, itp.), z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia z tych leków na apiksaban lub z apiksabanu na te leki oraz sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta.</li> </ul> |
| Lek sierocy (TAK/NIE)                                                          | nie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

GGN – górna granica normy.

FDA w dniu 28.12.2012 r. zatwierdziła produkt leczniczy Eliquis (apiksaban) do stosowania we wskazaniu: zmniejszanie ryzyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [wniosek o objęcie refundacją, BIA].

|                                         |                                   |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| Cena zbytu netto                        | [ ]<br>[ ]<br>[ ]<br>• [ ]        |
| Kategoria dostępności refundacyjnej     | Lek dostępny w aptece na receptę. |
| Poziom odpłatności                      | [ ]                               |
| Grupa limitowa                          | Nowa.                             |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [ ]                               |

## 3. Ocena analizy klinicznej

### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

#### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zapobieganie udaru lub zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków [opracowanie własne].

| Kraj / region     | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stany Zjednoczone | ACCF/AHA, 2013   | <p>Stosowanie <b>aspiryny lub antagonistów witaminy K (warfaryna)</b> jest racjonalne (po uwzględnieniu ryzyka krwawienia, utrzymania bezpiecznego, trwałego efektu przeciwwązkrzepowego i preferencji pacjenta) w prewencji zatorów u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy spełniają <math>\geq 1</math> czynnik ryzyka: wiek 65-74 lat, płeć żeńska, choroba wieńcowa.</p> <p>Długoterminowa terapia przeciwwązkrzepowa przy użyciu antagonistów witaminy K nie jest zalecana w prewencji udaru mózgu u pacjentów: &lt; 60 roku życia, z migotaniem przedsionków, ale bez innych chorób sercowych i innych czynników ryzyka zatoru.</p> <p>U pacjentów z migotaniem przedsionków, u których doustna terapia przeciwwązkrzepowa przy użyciu warfaryny jest nieodpowiednia z powodu preferencji pacjenta lub oceny lekarza o możliwości pacjenta do utrzymania trwałego, bezpiecznego efektu przeciwwązkrzepowego), można rozważyć leczenie <b>aspiryną z dodatkiem kłopidogrelu</b> w celu redukcji ryzyka wydarzeń naczyniowych (włączając udar mózgu).</p> <p><b>Dagibatan</b> jest korzystną alternatywą w stosunku do warfaryny w prewencji udaru mózgu i zatoru systemowego u pacjentów z napadowym lub stałym migotaniem przedsionków, nie posiadających sztucznych zastawek serca, znaczących hemodynamicznych chorób zastawek, ciężkich chorób nerek (klirens kreatyniny 15 ml/min) lub zaawansowanych chorób wątroby (zaburzenie krzepliwości).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                   | ACCP, 2013       | U pacjentów z migotaniem przedsionków i $\geq 1$ dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, <b>nowsze leki: rywaroksaban i dagibatan</b> (nie wymagające częstego monitoringu laboratoryjnego) wykazują taką samą efektywność i podobne ryzyko ciężkich krwawień jak <b>warfaryna</b> w prewencji udaru mózgu i zatoru systemowego.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                   | ACCP, 2012       | U pacjentów z migotaniem przedsionków i częstoskurczem przedsionków znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka udaru mózgu w skali (CHADS2 $\geq 2$ ), rekomendowane jest stosowanie <b>doustnej terapii przeciwwązkrzepowej</b> (bardziej niż braku terapii), <b>aspiryny</b> (w dawce 75 do 325 mg dziennie) albo terapii skojarzonej: <b>aspiryny z kłopidogrelem</b> . Pacjenci, dla których terapia przeciwwązkrzepowa nie jest odpowiednia, lub którzy zdecydowali się jej nie stosować (z powodów innych niż obawy przed ciężkim krwawieniem) zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej aspiryny z kłopidogrelem niż samej aspiryny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                   | AHA/ASA, 2012    | <p>Dopasowana dawka <b>warfaryny</b> (docelowa wartość INR 2.0-3.0) jest zalecana pacjentom z niezastawkowym migotaniem przedsionków ze średnim lub wysokim ryzykiem udaru mózgu (u których jest bezpieczne jej stosowanie).</p> <p>Terapia przeciwwązkrzepowa aspiryną rekomendowana jest dla pacjentów z niskim i niektórymi ze średnim ryzykiem udaru mózgu oraz migotaniem przedsionków, z uwzględnieniem: preferencji pacjenta, określenia ryzyka krwawień w wyniku działania przeciwwązkrzepowego, dostępu do monitoringu krzepliwości wysokiej jakości.</p> <p>Dla pacjentów z wysokim ryzykiem udaru mózgu i migotaniem przedsionków, dla których terapia przeciwwązkrzepowa jest nieodpowiednia, wydaje się racjonalna podwójna terapia przeciwpłytkowa: <b>kłopidogrelem z aspiryną</b> (oferująca większą ochronę przed udarem niż sama aspiryna, z równoczesnym zwiększeniem ryzyka ciężkiego krwawienia).</p> <p>Warfaryna, <b>dagibatan</b>, <b>apiksaban</b> i <b>riwaroksaban</b> są wskazane w prewencji pierwotnego i powracającego udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Wybór leku przeciwwązkrzepowego powinien być spersonalizowany (z uwzględnieniem czynników ryzyka, kosztów, tolerancji, preferencji pacjenta, potencjalnych interakcji lekowych i innych cech klinicznych, włączając w to INR jeśli pacjent zażywa warfarynę).</p> <p>Dagibatan 150 mg dziennie jest efektywną alternatywą dla aspiryny u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i powracającego udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i <math>\geq 1</math> czynnikiem ryzyka lub klirens kreatyniny (CrCl) &gt;30 ml/min. Stosowanie dagibatranu 75 mg dwa razy dziennie u tych pacjentów przy CrCl 15-30ml/min może być rozważone na podstawie danych farmakokinetycznych (pomimo iż skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały ustalone). W związku z brakiem danych dagibatan nie powinien być stosowany u pacjentów z CrCl&lt;15ml/min.</p> <p>Apiksaban 5mg dwa razy dziennie jest efektywną alternatywą dla aspiryny u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, dla których terapia antagonistami witaminy K jest nieodpowiednia, z 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka i nie więcej niż 1 z: wiek &gt; 80 lat, waga &lt; 60kg, stężenie kreatyniny w surowicy <math>\geq 1,5</math> mg/dl. Apiksaban 2,5 mg dwa razy dziennie może być rozważony jako alternatywa aspiryny u tej samej grupy pacjentów pomimo, że skuteczności i bezpieczeństwo nie zostały ustalone. Apiksaban 5 mg dwa razy dziennie jest względnie bezpieczną i efektywną alternatywą dla warfaryny u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków wymagających odpowiedniej terapii antagonistami witaminy K, z 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka i nie więcej niż 1 z: wiek &gt; 80 lat, waga &lt; 60kg, stężenie kreatyniny w surowicy <math>\geq 1,5</math> mg/dl. Apiksaban 2,5mg dwa razy dziennie może być rozważony jako alternatywa warfaryny u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków wymagających odpowiedniej terapii antagonistami witaminy K, z 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka i <math>\geq 2</math> z: wiek &gt; 80 lat, waga &lt; 60kg, stężenie kreatyniny w surowicy <math>\geq 1,5</math> mg/dl, pomimo iż skuteczności i bezpieczeństwo nie zostały ustalone. Apiksaban nie powinien być stosowany u pacjentów z CrCl&lt;25ml/min.</p> <p>U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z średnim lub wysokim ryzykiem udaru mózgu (wcześniejsza historia przemijającego ataku niedokrwiennego, udaru</p> |

|         |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                                             | mózgu, zatoru systemowego lub pacjenci u których występują $\geq 2$ dodatkowe czynniki ryzyka) riwaroksaban jest rozsądną alternatywą dla warfaryny. U pacjentów z niewydolnością nerek i niezastawkowym migotaniem przedsionków będących w średniej lub wysokiej grupie ryzyka udaru (wcześniejszą historią przemijającego ataku niedokrwinnego, udaru mózgu, zatoru systemowego lub pacjentów u których występują $\geq 2$ dodatkowe czynniki ryzyka), z CrCl od 15 do 50ml/min, riwaroksaban w dawce 15 mg może być rozważony pomimo iż skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały ustalone. Riwaroksaban nie powinien być stosowany u pacjentów z CrCl<15ml/min<br>Bezpieczeństwo i skuteczność łączenia dabigatranu, riwaroksaban lub ap ksaban z innymi przeciwkrwotkowymi środkami nie zostały ustalone.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Europa  | EHRA, 2013                                  | <b>Nowe doustne antykoagulanty</b> (dabigatran, ap ksaban, edoksaban, riwaroksaban) są alternatywą dla <b>antagonistów witaminy K</b> w zapobieganiu udarom u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Wybór leczenia powinien być dokonany w oparciu o zarejestrowane wskazania leków, zalecenia praktyki klinicznej i preferencje pacjenta..                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|         | ESC, 2012                                   | U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z wynikiem w skali CHA2DS2-VASC $\geq 2$ , przy braku przeciwwskazań, zaleca się doustne leczenie przeciwzakrzepowe:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>antagonistą witaminy K</b>, uzależniając jego dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 lub</li> <li>• bezpośrednim inhibitorem trombiny (<b>dabigatran</b>) lub</li> <li>• doustnym inhibitorem czynnika Xa (np. <b>riwaroksaban, apiksaban</b>).</li> </ul> <p>U pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na jakiegokolwiek leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (antagonistami witaminy K lub nowymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi), należy rozważyć leczenie przeciwkrwotkowe za pomocą skojarzonej terapii <b>kwasem acetylosalicylowym</b> w dawce 75–100 mg/d. i <b>klopidogrelem</b> w dawce 75 mg/d. (przy małym ryzyku powikłań krwotocznych) lub mniej skutecznej monoterapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–325 mg/d.</p> <p>U pacjentów z migotaniem przedsionków, u których zaleca się terapię doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, a jednocześnie: nie ma możliwości leczenia antagonistami witaminy K z wartością INR w zakresie 2,0–3,0 z powodu trudności z utrzymaniem terapeutycznego poziomu wskaźnika, występują działania niepożądane leczenia antagonistami witaminy K lub brak możliwości monitorowania wskaźnika, zaleca się zastosowanie jednego z nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub</li> <li>• doustnego inhibitora czynnika Xa (np. riwaroksabanu, ap ksabanu).</li> </ul> <p>U większości pacjentów z migotaniem przedsionków o podłożu innym niż wada zastawkowa, u których zalecana jest terapia przeciwzakrzepowa, zamiast antagonisty witaminy K z utrzymaniem wskaźnika INR 2,0–3,0 należy (po uwzględnieniu względnego stosunku korzyści do ryzyka) rozważyć zastosowanie jednego z nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub</li> <li>• doustnego inhibitora czynnika Xa (np. riwaroksabanu, ap ksabanu).</li> </ul> |
| Niemcy  | GSC, GSH, GSN, GSN, GSRTH, GSVMd, GSS, 2013 | Leczenie przeciwzakrzepowe zalecane jest w szerokim zakresie wskazań. Antagoniści witaminy K przez długi czas były jedynymi dostępnymi antykoagulantami w praktyce klinicznej. Ostatnie badania wykazały, że <b>dabigatran</b> (bezpośredni inhibitor trombiny), <b>riwaroksaban i apiksaban</b> (inhibitory czynnika Xa) m.in. w pierwotnej i wtórnej profilaktyce udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków są skuteczniejsze i bezpieczniejsze niż doustni antagoniści witaminy K. Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe wydają się być bezpieczną i wygodną alternatywą dla <b>warfaryny</b> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Szkocja | SIGN, 2013                                  | U pacjentów, których ryzyko udaru oceniane w skali CHADS2 lub CHA2DS2-VASc $\geq 1$ , dla których INR wynosi 2.0-3.0, powinno się rozważyć leczenie <b>warfaryną</b> lub nowszymi lekami przeciwzakrzepowymi ( <b>apiksaban, dabigatran, riwaroksaban</b> ). Stosunek ryzyka do korzyści powinien być corocznie oceniany i dyskutowany z pacjentem, a wybór leczenia powinien uwzględniać jego preferencje.<br>Apiksaban, dabigatran, riwaroksaban mogą być rozważane jako alternatywa dla warfaryny u pacjentów z migotaniem przedsionków z $\geq 1$ czynnikiem ryzyka udaru mózgu.<br>Terapia przeciwkrwotkowa powinna być rozważona tylko w przypadku odrzucania terapii warfaryną lub nowymi lekami przeciwzakrzepowymi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Polska  | PTK, PTNiGH, PTHiT, 2012                    | <b>Dabigatran, riwaroksaban i apiksaban</b> stanowią ważną alternatywę dla <b>antagonistów witaminy K</b> w prewencji powikłań zatorowych u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Obecnie ich zastosowanie należy rozważyć u wszystkich chorych, szczególnie w następujących sytuacjach:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• mimo podjętych prób leczenie AWK jest nieefektywne, co obrazują zmienne wartości INR,</li> <li>• gdy zachodzi uzasadniona obawa co do braku możliwości skutecznego monitorowania INR;</li> <li>• mimo leczenia AWK i terapeutycznych wartości INR doszło do udaru niedokrwinnego lub innych powikłań zatorowych;</li> <li>• wysokie ryzyko krwawienia śródczaszkowego;</li> <li>• wystąpienie istotnych powikłań krwotocznych w trakcie stosowania AWK.</li> </ul> <p>Chorzy przewlekłe leczeni AWK, mający INR w zalecanych granicach, mogą być nadal leczeni AWK, podobnie jak pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i CCr &lt; 30 ml/ml, a także osoby z istotnym uszkodzeniem funkcji wątroby.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |



|               |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                | Przed wdrożeniem leczenia przeciwkrzepliowego z powodu niezastawkowego migotania przedsionków należy poinformować pacjentów o zaletach i wadach każdego ze sposobów terapii.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Kanada        | CADTH, 2012    | <b>Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe</b> powinny być rozważone w prewencji udaru i zatoru systemowego u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których jest wskazana warfaryna i jednocześnie: nie uzyskują wystarczającego efektu przeciwzakrzepowego przy użyciu warfaryny oraz ryzyko udaru mózgu oceniane jest na $\geq 2$ w skali CHADS2. Wybór nowego leku przeciwzakrzepowego powinien opierać się na indywidualnych czynnikach klinicznych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|               | CCS, 2012      | Pacjenci z migotaniem przedsionków i z wysokim ryzykiem udaru (CHADS2 $\geq 2$ ) powinni otrzymywać <b>doustną terapię przeciwzakrzepową</b> . U większości pacjentów z migotaniem przedsionków wymagających doustnych środków przeciwzakrzepowych preferowane jest leczenie <b>dabigatranem, riwaroksabanem lub apiksabanem niż warfaryną</b> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|               | CSN HSFC, 2010 | W celu prewencji udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru oceniane jest w skali CHADS2 $\geq 2$ wskazane jest stosowanie <b>warfaryny</b> lub <b>dabigatranu</b> .<br>Pacjenci, u których przy pomocy warfaryny daje się dobrze kontrolować krzepliwość i utrzymywać stabilną wartość INR, mogą kontynuować leczenie i nie muszą zmieniać leku na dabigatran.<br>Dabigatran jest preferowany (w porównaniu do warfaryny) u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy spełniają kryteria włączenia do badania RE-LY:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyty udar lub przemijający atak niedokrwienny,</li> <li>• lewokomorowa frakcja wyrzutowa mniejsza niż 40%,</li> <li>• objawy niewydolności serca w ciągu 6 miesięcy (NYHA <math>\geq 2</math>),</li> <li>• wiek powyżej 75 lat lub 65-74 lat wraz z cukrzycą, nadciśnieniem czy chorobą wieńcową.</li> </ul> U pacjentów z migotaniem przedsionków kombinacja <b>aspiryny i kłopidogrelu</b> nie powinna być uważana za bezpieczniejszą alternatywę dla przeciwzakrzepowej terapii i powinna być zarezerwowana dla pacjentów, u których terapia przeciwzakrzepowa jest niewystarczająca, lub u których ciężko jest utrzymać stały terapeutyczny poziom INR. |
| Australia     | NHFA, 2012     | Zalecane jest stosowanie <b>warfaryny</b> u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, znajdujących się w grupie wysokiego ryzyka systemowego zatoru z powodu migotania przedsionków, zakrzepów przyściennych lub wcześniejszych zatorów. Leczenie może być <b>połączone z aspiryną lub/i kłopidogrelem</b> (w tym przypadku pacjent musi być bacznie obserwowany pod kątem krwotoków). Potrzeba stosowania warfaryny powinna być analizowana po 3 miesiącach.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|               | NSF, 2010      | U pacjentów z atakiem niedokrwiennym lub przemijającym atakiem niedokrwiennym serca, którzy mają migotanie przedsionków bądź udar mózgu spowodowany zatorowością serca, wskazana jest długoterminowa wtórna <b>terapia przeciwzakrzepowa</b> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Nowa Zelandia | SFNZ, 2010     | <b>Terapia przeciwzakrzepowa</b> w długoterminowej prewencji wtórnej powinna być zastosowana u wszystkich pacjentów po udarze niedokrwiennym lub przemijającym ataku niedokrwiennym, u których występuje migotanie przedsionków lub udar mózgu z zatorowości systemowej oraz nie występują przeciwwskazania do tej terapii.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Ponadto w Prescrire 2013 podano, że doustne leki przeciwzakrzepowe: dabigatran, rywaroksaban i apiksaban są stosowane w zapobieganiu lub leczeniu zakrzepicy w różnych sytuacjach. Podobnie jak wszystkie antykoagulanty te leki mogą narażać na wystąpienie krwawień (w badaniach klinicznych warfaryna, enoksaparyna, dabigatran, rywaroksaban i apiksaban były związane z podobną częstością występowania ciężkich krwawień).

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu 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 we wnioskowanym wskazaniu                                                                                                        | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu                                                                                                                                             | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <span style="background-color: red; color: black;"> </span> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• antagonistą witaminy K (AWK),</li> <li>• nowy lek przeciwkrzepliwy (dabigatran, riwaroksaban, apiksaban),</li> <li>• kwas acetylosalicylowy 325 mg,</li> <li>• kwas acetylosalicylowy +</li> </ul> | „Wnioskowany lek w podanym wskazaniu może zastąpić doustne AWK u większości chorych”.                                                 | „Leczenie AWK, jakkolwiek nie zawsze w kalkulacji kosztów uwzględnia się poza kosztem leków, również koszt konieczności kontroli INR (co najmniej jeden raz w miesiącu)”. | „Nowe doustne antykoagulanty (apiksaban, dabigatran, riwaroksaban), które są stosowane, pomimo braku refundacji. Leki te stanowią przełom w dotychczasowej terapii dzięki większemu bezpieczeństwu, co najmniej | Wytyczne PTK, które są tożsame z ESC „zalecają nowe doustne antykoagulanty (NDA): apiksaban, dabigatran i riwaroksaban u wszystkich chorych z przynajmniej 1 punktem wg obecnie stosowanej skali CHADS2Vasc. Skala ta |

|                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      | <p>klopidogrel,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przezskórne zamykanie uszka lewego przedsionka.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>porównywalnej lub większej skuteczności oraz prostocie stosowania. Obecnie najczęstszą terapią są doustne AWK".</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>uwzględnić więcej czynników ryzyka niż skala CHADS2 zgodnie, z którą rozpatrywany jest wniosek (co wynika z metodyki badania ARISTOTLE).".</p>                                                                                                                          |
| <span style="background-color: red; color: black;">[REDACTED]</span> | <p>„Ok. (80-85%) chorych z niezastawkowym AF ze względu na ryzyko powikłań zatorowych powinno otrzymywać leczenie przeciwkrzepliwe. Acenokumarol i warfaryna pozostają w terapii lekami podstawowymi. Ograniczenia związane ze stosowaniem w/w leków sprawiają, że ponad 50% pacjentów wymagających leczenia takiej terapii nie otrzymuje. Ponadto wg badań ok. 1/3 w okresie roku rezygnuje z leczenia z powodu trudności w kontroli wskaźnika czy krwawień. Część chorych (nie dysponuje danymi jaki odsetek) leczona jest NDA najczęściej Xarelto oraz Pradaxa, rzadko (cena) preparatem Eliquis. U pacjentów niskiego ryzyka (np. lone AF) nie ma potrzeby stosowania profilaktycznego leczenia przeciwkrzepliwego. Alternatywnymi metodami postępowania u chorych z przeciwwskazaniami do podawania pochodnych kumaryn są: kwas acetylosalicylowy – ASA (niezalecany przez aktualne standardy z 2010 i 2012 r. ze względu na niską skuteczność profilaktyczną i ryzyko powikłań krwotocznych), połączenie ASA z klopidogrelem, które jest korzystniejsze od samego kwasu acetylosalicylowego (program ACTIVE A) oraz metoda przezskórnego zamykania uszka lewego przedsionka (systemem WATCHMAN – program PROTECT AF, czy Amplatzer)."</p> | <p>„Klasyczne leki przeciwkrzepliwe (antagoniści witaminy K) zostaną u części chorych z niezastawkowym AF (a może w przyszłości u 100%) zastąpione przez NDA będące bezpośrednimi inhibitorami czynników krzepnięcia. Trwają intensywne badania nad nowymi kabanami np. endoksanem badanie Engage AF.".</p> | <p>„Podstawowymi lekami przeciwkrzepliwymi stosowanymi dotychczas w Polsce profilaktycznie u chorych z niezastawkowym AF są antagoniści witaminy K: acenokumarol i warfaryna. Są to leki niedrogie w porównaniu z NDA, lecz koszty leczenia podnosi konieczność kontroli międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR), minimum raz w miesiącu".</p> | <p>„Na obecnym etapie wiedzy nie można jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, który z NDA jest najlepszy. Brakuje badania bezpośrednio porównującego leki między sobą. Jedynie randomizowany z podwójnie ślepą próbą program może dać pełną odpowiedź. Podejmowane są próby pośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych leków. Dane na ten temat można znaleźć w publikacji G.Y.H Lipa i WSP. (JACC 2012, 60, 738-46) oraz W. Bakera i wsp. (Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012, 5, 711-719). We wnioskach obaj autorzy stwierdzają, że nie wykazali istotnych różnic w skuteczności apiksabanu, dabigatranu (2 dawek) czy riwaroksabanu. Dabigatran w większej dawce był skuteczniejszy w porównaniu z riwaroksabanem. Natomiast niższa dawka dabigatranu była korzystniejsza w porównaniu z apiksabanem w odniesieniu do ryzyka krwawienia.".</p> | <p>„W europejskich wytycznych dotyczących postępowania w migotaniu przedsionków z roku 2010 aktualizowanych w 2012 w profilaktyce zalecane są zarówno klasyczne jak i nowe doustne antykoagulanty, przy czym NDA zalecane są jako leki alternatywne lub preferowane.".</p> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | „Antagoniści witaminy K. Z danych szacunkowych leczonych może być 20-30% osób z grupy chorych z AF w klasie CHADS2, co oznaczałoby ok. 30 000 osób. Brak leczenia przeciwzakrzepowego w tej grupie chorych należy uważać za zaniechanie podstawowych zasad leczenia tej grupy chorych. Wobec czego nie powinna istnieć grupa chorych bez aktywnego leczenia, chyba że istnieją bezwzględne przeciwwskazania i wtedy należy indywidualizować terapię.” | Antagoniści witaminy K (warfaryna i acenocumarol).                                                                                                                                      | Antagoniści witaminy K (warfaryna i acenocumarol). „W koszt leczenia należy wliczyć systematyczne wykonywane badania INR z następowymi wizytami lekarskimi w celu ustalenia pobieranej dawki VKA.”. | „W tej grupie chorych postępowaniem z wyboru jest antykoagulacja. Zgodnie z wytycznymi ESC z roku 2012 powinny być preferowane leki z grupy NOAC, w tym apiksaban, zwłaszcza że zmniejsza on ilość krwawień wewnątrzczaszkowych i dużych krwawień. Stanowisko wytycznych zostało wzmocnione wydanym miesiąc temu konsensusem dotyczącym praktycznych aspektów stosowanych tych leków.”. | „Jest ona preferowaną technologią przez wytyczne u chorych kwalifikujących się do tej terapii. Grupa chorych z niezastawkowym AF i CHADS2 to chorzy, u których nie ma innej opcji terapeutycznej poza skuteczną antykoagulacją. Refundacja leku jest podstawowym elementem stosowania się pacjentów do zalecanej terapii.”.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|  | „W Polsce stosowane są obecnie leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA): acenokumarol, sintrom i warfaryna. Wskazania do stosowania ma ok. 360 000 chorych. Niestety ponad 30% chorych rezygnuje z leczenia, a tylko ok. 55% pomiarów jest w przedziale terapeutycznym.”.                                                                                                                                                                           | „W prawie 30% zostanie zastąpione leczenie VKA. Część chorych, która nie leczy się VKA z powodu trudności w utrzymaniu INR na zalecanym poziomie, zacznie przyjmować wnioskowany lek.”. | „Leczenie VKA. W kalkulacji kosztów należy uwzględnić nie tylko koszt leków, ale również koszt konieczności kontroli INR (co najmniej raz w miesiącu), a także koszty działań niepożądanych”.       | „Od ponad 70 lat jedyną udowodnioną metodą jest stosowanie VKA. Nowe doustne antykoagulanty (apiksaban, dabigatran, rywaroksaban i kolejne w trakcie badań) stanowią przełom w dotychczasowej terapii dzięki większemu bezpieczeństwu, porównywalnej skuteczności i prostocie stosowania.”.                                                                                             | „Wytyczne PTK będące wytycznymi ESC „zalecają nowe doustne antykoagulanty (NDA): apiksaban, dabigatran i rywaroksaban u wszystkich chorych z przynajmniej 1 punktem wg obecnie stosowanej skali CHA2DS2Vasc. Skala ta uwzględnia więcej czynników ryzyka niż skala CHADS2 zgodnie z którą chorzy byli włączani do badania ARISTOTLE i wg której rozpatrywany jest wniosek. 1 punkt wg skali CHA2DS2VASc to często 0 punktów wg skali CHADS2, co oznacza, że wnioskodawcy bardzo zawęzili populację. Wg wytycznych przeciwwskazaniem do stosowania NDA jest niewydolność nerek z klirensiem < 30 ml/min.”. |

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej [obwieszczenie MZ – 24.06.2013 r.]

| Substancja czynna                                                                                                                                                                        | Nazwa, postać, dawka         | Zawartość opakowania | kod EAN       | Grupa limitowa                                                                    | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowania | Wskazania objęte refundacją                                                                                                                                                   | Poziom odpłatności | Dopłata świadczeniobiorcy |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|
| Kategoria dostępności refundacyjnej: leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym |                              |                      |               |                                                                                   |                     |                 |                    |                                                                                                                                                                               |                    |                           |
| acenocumarol                                                                                                                                                                             | Acenocumarol WZF, tabl.,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 <sup>A</sup>                                                                                              | ryczałt            | 5,12                      |
| warfaryna                                                                                                                                                                                | Warfin, tabl., 3 mg          | 100 tabl. (sło k)    | 5909990622368 |                                                                                   | 14,02               | 17,57           | 9,98               | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <sup>B</sup>                                                                                              |                    | 11,86                     |
|                                                                                                                                                                                          | Warfin, tabl., 5 mg          |                      | 5909990622382 |                                                                                   | 22,47               | 27,78           | 16,63              |                                                                                                                                                                               |                    | 18,26                     |
| rywaroksaban                                                                                                                                                                             | Xarelto, tabl. powł., 15 mg  | 14 szt.              | 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                     |
|                                                                                                                                                                                          |                              | 42 szt.              | 5909990910663 |                                                                                   | 386,47              | 429,70          | 334,61             |                                                                                                                                                                               |                    | 195,47                    |
|                                                                                                                                                                                          | Xarelto, tabl. powł., 20 mg  | 14 szt.              | 5909990910700 |                                                                                   | 128,82              | 151,76          | 148,72             |                                                                                                                                                                               |                    | 47,66                     |

<sup>A</sup> profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie.

<sup>B</sup> leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej; wtórne zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego i zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) po zawał mięśnia sercowego; zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla apiksabanu w populacji dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, [ ] w analizie wnioskodawcy wskazano [ ]

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

**Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru [wg tab. 1 AKL i APD wnioskodawcy].**

| Komparator w AKL wnioskodawcy | Uzasadnienie wnioskodawcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komparator 1<br>[ ]           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- [ ] aktualnie najczęściej stosowanych w migotaniu przedsionków i prewencji udarów mózgu w Polsce,</li> <li>- relatywnie tania opcja terapeutyczna (aktualnie refundowana – ryczałt), roczna dopłata NFZ do kuracji antagonistami witaminy K<sup>*</sup> kształtuje się na poziomie 50 PLN, a roczna dopłata pacjenta nie przekracza 100 PLN,</li> <li>- najwyższa skuteczność leczenia (do czasu pojawienia się apiksabanu),</li> <li>- antagoniści witaminy K wymieniane są w przez wszystkie wytyczne jako podstawowa grupa leków w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków.</li> </ul> | <p>Wybór zasadny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lek stosowany w aktualnej praktyce klinicznej (najtańsza i skuteczna technologia),</li> <li>- zalecany do stosowania w wytycznych klinicznych polskich i zagranicznych.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                        |
| Komparator 2<br>[ ]           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- jedna z dwóch opcji terapeutycznych aktualnie najczęściej stosowanych w migotaniu przedsionków i prewencji udarów mózgu w Polsce,</li> <li>- relatywnie tania opcja terapeutyczna, „koszty prewencji udarów kwasem acetylosalicylowym w dawkach kardiologicznych ponosi pacjent, ale z reguły nie przekraczają one 100 PLN rocznie”.</li> <li>- wytyczne praktyki klinicznej rekomendują jego stosowanie u pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi lub w przypadku przeciwwskazań do leczenia antagonistami witaminy K lub nowymi lekami przeciwzakrzepowymi.</li> </ul>  | <p>Wybór zasadny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lek stosowany w aktualnej praktyce klinicznej w przypadku przeciwwskazań do stosowania doustnej terapii przeciwzakrzepowej,</li> <li>- zalecany do stosowania w wytycznych klinicznych zagranicznych w przypadku niemożliwości zastosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych,</li> </ul> <p>Należy mieć na uwadze, że lek jest nierefundowany w Polsce (100% odpłatność pacjenta).</p> |

\*warfaryna i acenokumarol.

Autorzy AKL wnioskodawcy poprawnie wybrali komparatory dla apiksabanu w ocenianym wskazaniu. Ponadto eksperci kliniczni stwierdzili, że wnioskowany lek może zastąpić częściowo antagonistów witaminy K.

[ ] . Zwrócono także uwagę, że terapia skojarzona jest skuteczniejsza, ale związana z większą częstością krwawień niż sama aspiryna. Dodatkowo jeden z ekspertów zaznaczył, że część osób dotychczas nieleczonych (trudności w utrzymaniu INR) może zacząć przyjmować apiksaban, w związku z czym wydaje się, iż autorzy AKL wnioskodawcy powinni rozważyć jako komparator brak leczenia.

Eksperci kliniczni stwierdzili także, że aktualnie w praktyce klinicznej stosowane są nowe doustne leki przeciwzakrzepowe, tj.: dabigatran, rywaroksaban, które są skuteczniejsze w ocenianym wskazaniu niż warfaryna oraz zalecane w polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych. Jednak dabigatran nie jest aktualnie refundowany w Polsce, a rywaroksaban jest finansowany u pacjentów dorosłych we wtórnej profilaktyce zakrzepowo-zatorowej po ostrej zakrzepicy żył głębokich (od 01.07.2013 r.).

<sup>1</sup> Refundowany w innym wskazaniu niż oceniane: miażdżycy objawowa naczyń wieńcowych leczona stentami metalowymi (do 6 tygodni od implantacji stentu) lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki (do 12 miesięcy od implantacji stentu) w celu zapobiegania Zakrzepom; stan po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST do 12 miesięcy stosowania; stan po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST do 30 dni stosowania.

### **3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne**

Do AKL wnioskodawcy włączono 2 przeglądy systematyczne: Mantha 2012 i Sobieraj 2012, raport HTA CADTH (Wells 2012) oraz dodatkowo 2 rekomendacje NICE i SMC, które odnaleziono po dacie wyszukiwania. W poniższej tabeli nie uwzględniono przedmiotowych rekomendacji refundacyjnych, ponieważ opisano je w pkt. 9.2. niniejszej AWA.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w AOTM (patrz pkt. 3.3.1.1. niniejszej AWA) odnaleziono przegląd systematyczny: Mitchell 2013 oraz raporty HTA: Wisloff 2013 i Edwards 2012, które także przedstawiono poniżej.

W poniższej tabeli nie opisano wyników dotyczących innych opcji terapeutycznych, których nie rozważano w AKL wnioskodawcy.



Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną apiksabanu w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [wg AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

| Badanie                                                                                                                  | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kryteria selekcji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Wyniki i wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mitchell 2013</b><br>(badanie odnalezione przez analityka AOTM).<br><u>Źródła finansowania:</u> Bristol Myers Squibb. | <b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych u pacjentów z łagodnym-umiarkowanym migotaniem przedsionków z ryzykiem rozwoju udaru ze szczególnym uwzględnieniem nowych doustnych antykoagulantów.<br><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa (sieciowa).<br><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do maja 2011 r., aktualizacja w lutym 2012 r. (Medline, Embase, CINAHL, BIOSIS, Cochrane L brary). 2007-2012 (przeglądano doniesienia konferencyjne). | <b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z ryzykiem udaru i zdiagnozowanym łagodnym-umiarkowanym niezastawkowym migotaniem przedsionków z $\geq 1$ dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru.<br><b>Interwencja:</b> apiksaban, rywaroksaban, dabigatran, warfaryna/AWK, aspiryna, kłopidogrel+aspiryna, edoksaban, ksimełagatran.<br><b>Komparatory:</b> nie podano.<br><b>Punkty końcowe:</b> udar niedokrwienny, udar ogółem, udar i zator systemowy ogółem, udar krwotoczny, zawał serca, duży krwotok, mały krwotok, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwotok śródczaszkowy, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, przerwanie leczenia ogółem.<br><b>Metodyka:</b> prospektywne RCT podwójnie zaślepienie lub otwarte, fazy III lub II.<br><b>Inne:</b> publikacje w języku angielskim. | <b>Włączone badania:</b> 41 RCTs, w tym 2 RCTs: apiksaban vs warfaryna (ARISTOTLE) i apiksaban vs aspiryna (AVERROES).<br><b>Kluczowe wyniki:</b> <sup>2</sup> Dla porównania apiksabanu z warfaryną wykazano istotną statystycznie różnicę względem: udaru+zatorowości systemowej (HR=0,80 [95% CI: 0,66; 0,95]), jakkolwiek udaru (HR=0,79 [95% CI: 0,66; 0,95]), udaru krwotocznego (HR=0,51 [95% CI: 0,35; 0,75]), śmiertelnego udaru (HR=0,63 [95% CI: 0,43; 0,93]), krwotoku wewnątrzczaszkowego (HR=0,41 [95% CI: 0,29; 0,57]), dużego krwawienia (HR=0,69 [95% CI: 0,60; 0,79]), klinicznie istotnego niedużego krwawienia (HR=0,68 [95% CI: 0,59; 0,79]), jakiegokolwiek krwawienia (HR=0,70 [95% CI: 0,67; 0,74]), „inne” duże krwawienia (HR=0,79 [95% CI: 0,67; 0,92]), przerwanie terapii (HR=0,91 [95% CI: 0,86; 0,96]).<br>Natomiast nie wykazano znamiennych statystycznie różnic odnośnie: zatorowości systemowej, udaru niedokrwiennego, zawału serca, śmiertelności z jakiegokolwiek powodu, udaru prowadzącego do niepełnosprawności, udaru nieprowadzącego do niepełnosprawności, krwawienia z przewodu pokarmowego.<br><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> nowe doustne antykoagulanty oferują terapeutyczną korzyść nad standardową terapią warfaryną w zapobieganiu udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. |
| <b>Wisloff 2013</b><br>(raport HTA odnaleziony przez analityka AOTM).<br><u>Źródła finansowania:</u> nie podano.         | <b>Cel:</b> porównanie skuteczności nowych antykoagulantów z warfaryną w zapobieganiu zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z migotaniem przedsionków.<br><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa (sieciowa).<br><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do III.2012 r. (Medline, Embase, Cochrane L brary, CRD, Web of Science, HTA-sider, strony organizacji HTA).                                                                                                            | <b>Populacja:</b> pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków ze średnim i wysokim ryzykiem udaru (CHADS2 $\geq 1$ ).<br><b>Interwencja:</b> apiksaban, rywaroksaban, dabigatran.<br><b>Komparatory:</b> warfaryna, dabigatran, rywaroksaban, apiksaban.<br><b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność (z wszystkich przyczyn), niedokrwienny udar lub zatorowość systemowa, udar krwotoczny/krwawienie wewnątrzczaszkowe, ostry zawał serca, duże krwawienie z przewodu pokarmowego, duże krwawienie (bez tych z przewodu pokarmowego lub wewnątrzczaszkowych), jakość życia.<br><b>Metodyka:</b> raporty HTA/przeglądy systematyczne, RCT.<br><b>Inne:</b> bez ograniczeń (do raportu włączano tylko publikacje w języku angielskim i skandynawskim).                       | <b>Włączone badania:</b> raport CADTH, 5 RCTs, w tym 2 RCTs: apiksaban vs warfaryna (ARISTOTLE i ARISTOTLE-J)<br><b>Kluczowe wyniki:</b> Wyniki badania ARISTOTLE dla apiksabanu vs warfaryny przedstawiały się następująco: krwawienie wewnątrzczaszkowe (HR=0,42 [95% CI: 0,30; 0,58]), śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny (HR=0,89 [95% CI: 0,80; 1,00]), udar niedokrwienny lub zator systemowy (HR=0,92 [95% CI: 0,74; 1,13]), ostry zawał serca (HR=0,88 [95% CI: 0,66; 1,17]). Podobnie prezentowały się wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania apiksaban vs warfaryna: krwawienie wewnątrzczaszkowe (OR=0,42 [95% CI: 0,30; 0,58]), śmiertelność z wszystkich przyczyn (OR=0,90 [95% CI: 0,80; 0,998]), duże krwawienie z przewodu pokarmowego [OR=0,88 [95% CI: 0,68; 1,15]), zawał serca (OR=0,88 [95% CI: 0,66; 1,17]).<br><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Istnieje duża niepewność, który z doustnych antykoagulantów jest bardziej skuteczny i bezpieczny dla której grupy ryzyka. Randomizowane kontrolowane badanie porównujące bezpośrednio te 4 leki rozszerzyłoby dostępne dowody naukowe i zredukowało istniejącą niepewność.                                                                                                                                                                                          |

<sup>2</sup> W niniejszym przeglądzie wyniki rozpatrywano względem warfaryny i względem nowych doustnych antykoagulantów.

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Edwards 2012</b><br/>(ocena raportu HTA odnaleziona przez analityka AOTM).<br/><u>Źródła finansowania:</u> National Institute of Health Research Health Technology Assessment Panel.</p> | <p><b>Cel:</b> krytyczna ocena dowodów klinicznych i ekonomicznych, złożonych przez podmiot odpowiedzialny, dotyczących apiksabanu w zapobieganiu udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.<br/><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa.<br/><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dla RCT: IV/V 2011 r. (Medline, Embase, Cochrane Library, CINAHL), I.2011 r. (BIOSIS), 2006-2010 r. (przeglądano doniesienia konferencyjne);</li> <li>dla nRCT: XII.2011 r. (Medline, Embase, Cochrane Library), 2009-2011 r. (przeglądano doniesienia konferencyjne).</li> </ul> | <p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków z <math>\geq 1</math> czynnikiem ryzyka udaru lub zatorowości systemowej.<br/><b>Interwencja:</b> apiksaban.<br/><b>Komparatory:</b> warfaryna (pacjenci odpowiedni do takiego leczenia), dabigatran, rywaroksaban, dodatkowo aspiryna (pacjenci nieodpowiedni do leczenia warfaryną).<br/><b>Punkty końcowe:</b> udar, zatorowość systemowa, zawał serca niecentralnego układu nerwowego, zgon, przemijające niedokrwienie mózgu, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w tym krwotok, jakość życia.<br/><b>Metodyka:</b> RCT, nRCT.<br/><b>Inne:</b> nie stosowano.</p> | <p><b>Włączone badania:</b> 4 RCTs, w tym 2 RCTs: ap ksaban vs warfaryna (ARISTOTLE) i apiksaban vs aspiryna (AVERROES)<sup>3</sup>.<br/><b>Kluczowe wyniki:</b> Apiksaban nie był gorszy niż warfaryna w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej. Wykazano jego wyższość pod względem redukcji: udaru i zatorowości systemowej oraz dużych krwawień wg ISTH (I-rzędowe punkty końcowe). W grupie ap ksabanu vs warfaryna istotnie częściej występowały udary krwotoczne, natomiast nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w indywidualnych wynikach udaru niedokrwinnego i zatorowości systemowej. Zdarzenia niepożądane ogółem i profil bezpieczeństwa apiksabanu vs warfaryna był porównywalny lub lepszy. Analiza podgrup sugeruje, że europejscy pacjenci mogą mieć mniejszą korzyść z zastosowania apiksabanu w porównaniu z całą badaną populacją. Wyniki analizy w podgrupach przez centralny czas w zakresie terapeutycznym sugerowały, że bezpieczeństwo i skuteczność ap ksabanu vs warfaryna były niezależne od poziomu kontrolowania warfaryny, tj. % czasu w przedziale terapeutycznym.<br/><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Istnieje potrzeba przeprowadzenia badań oceniających bezpieczeństwo i kliniczną korzyść ap ksabanu w porównaniu z dabigatranem i rywaroksabanem u pacjentów, którzy nie są odpowiedni do leczenia warfaryną. Badania bezpośrednio porównujące apiksaban z dabigatranem i rywaroksabanem u pacjentów odpowiednich do leczenia warfaryną mogą być pomocne dla świadczeniodawców. Podkreślono także brak danych dotyczących jakości życia u pacjentów przyjmujących ap ksaban.</p> |
| <p><b>Mantha 2012</b> (badanie uwzględnione w AKL wnioskodawcy)<br/><u>Źródła finansowania:</u> nie podano (1 z 2 autorów publikacji otrzymał wynagrodzenie finansowe m.in. z firmy BMS).</p>  | <p><b>Cel:</b> pośrednie porównanie rywaroksabanu, dabigatranu i apiksabanu do siebie pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.<br/><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa.<br/><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> nie podano.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p><b>Populacja:</b> pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków w prewencji udarów.<br/><b>Interwencja:</b> apiksaban, rywaroksaban, dabigatran.<br/><b>Komparatory:</b> warfaryna.<br/><b>Punkty końcowe:</b> nie określono.<br/><b>Metodyka:</b> badania III fazy.<br/><b>Inne:</b> nie określono.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><b>Włączone badania:</b> 3 RCTs, w tym 1 RCT: ap ksaban vs warfaryna (ARISTOTLE).<br/><b>Kluczowe wyniki:</b> Porównanie bezpośrednie wykazało przewagę apiksabanu w porównaniu z warfaryną pod względem: złożonego punktu końcowego: udar mózgu lub zatorowość układowa (OR=0,79 [95%CI: %CI: 0,66; 0,95]), a także dużego krwawienia (OR=0,69 [95%CI: %CI: 0,60; 0,80]), krwawienia wenotarczaskowego (OR=0,42 [95%CI: %CI: 0,30; 0,58]), udaru krwotocznego (OR= 0,51 [95%CI: %CI: 0,35; 0,75]). Ponadto wykazano tendencję ap ksabanu w porównaniu z warfaryną do zmniejszania ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (OR=0,89 [95%CI: %CI: 0,79; 1,00]). Leczenie apiksabanem nie różniło się istotnie od leczenia warfaryną pod względem ryzyka udaru niedokrwinnego lub nieokreślonego (OR= 0,92 [95%CI: 0,74; 1,14]), zawału serca (OR=0,88 [95%CI: %CI: 0,66; 1,17]) i krwawienia do przewodu pokarmowego (OR=0,88 [95%CI: %CI: 0,67; 1,14]).<br/><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Istnieje potrzeba bezpośredniego porównania doustnych antykoagulantów w randomizowanych badaniach.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p><b>Sobieraj 2012</b><br/>(badanie uwzględnione w AKL wnioskodawcy)<br/><u>Źródła finansowania:</u> nie podano (1 z 7 autorów</p>                                                            | <p><b>Cel:</b> określenie częstości przerywania profilaktyki przeciwzakrzepowej z powodu objawów i zdarzeń żołądkowo-jelitowych.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z migotaniem przedsionków.<br/><b>Interwencja:</b> leki przeciwplatekcyjne i antykoagulanty.<br/><b>Komparatory:</b> nie podano.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p><b>Włączone badania:</b> 16 RCTs, w tym 1 RCT: ap ksaban vs z kwas acetylosalicylowy (AVERROES).<br/><b>Kluczowe wyniki:</b> Dane z 1 RCT wykazały, że odsetek ogólnych zaburzeń układu pokarmowego nie różnił się w grupie stosujących apiksaban w porównaniu z grupą stosujących kwas acetylosalicylowy (odpowiednio 2,2% vs 2,5%). W badaniu apiksabanu nie raportowano</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

<sup>3</sup> W raporcie nie przedstawiono wyników z badania AVERROES, ponieważ NICE nie był zainteresowany porównaniem apiksaban vs aspiryna.

|                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| publikacji otrzymał grant z firmy Janssen Pharmaceuticals, a kolejnych 2 – było członkami Janssen's Speaker's Bureau for Xarelto).                                                    | <b>Synteza</b> jakościowa.<br><b>wyników:</b><br><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 1950- XI.2011 (Medline) i ¼ 2011 r. (Cochrane Central).                                                                                                                                                           | <b>Punkty końcowe:</b> przerwanie terapii z powodu objawów żołądkowo-jelitowych i częstość różnych objawów żołądkowo-jelitowych.<br><b>Metodyka:</b> RCT.<br><b>Inne:</b> publ kacje w języku angielskim.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | przerwania leczenia z powodu zaburzeń układu pokarmowego, zaburzeń górnych dróg pokarmowych, biegunki lub nudności.<br><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe są powszechne w populacji z migotaniem przedsionków. Doustne bezpośrednie inhibitory trombiny były związane z częstszym przerywaniem terapii z powodu objawów żołądkowo-jelitowych a aspiryna wykazała wzrost częstości objawów żołądkowo-jelitowych w porównaniu z kontrolą.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Wells 2012</b><br>(badanie uwzględnione w AKL wnioskodawcy)<br><u>Źródła finansowania:</u><br>grant z Canadian Institute of Health Research Drug Safety and Effectiveness Network. | <b>Cel:</b> porównanie skuteczności nowych leków przeciwzakrzepowych stosowanych u chorych z migotaniem przedsionków (apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu) w porównaniu z warfaryną.<br><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa.<br><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 02 grudnia 2011. | <b>Populacja:</b> pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków wymagający antykoagulantów;<br><b>Interwencja:</b> dabigatran, riwaroksaban, apiksaban;<br><b>Komparatory:</b> warfaryna i inne doustne pochodne kumaryny (np. nikomalony);<br><b>Punkty końcowe:</b> udary z jakiegokolwiek przyczyny lub zatorowość systemowa, duże krwawienia, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, w tym sercowo-naczyniowe, krwawienie wewnętrzne, niedokrwienie/niepełny udar mózgu lub zator systemowy, krwawienia zagrażające życiu;<br><b>Metodyka:</b> RCT i nRCT, jeżeli ich okres trwania wynosił ≥ 12 tygodni.<br><b>Inne:</b> publ kacje w języku angielskim. | <b>Włączone badania:</b> 5 RCTs, w tym 2 RCTs: apiksaban vs warfaryna (ARISTOTLE, ARISTOTLE-J).<br><b>Kluczowe wyniki:</b> Analiza wykazała przewagę apksabanu w porównaniu do warfaryny pod względem: zapobiegania udarom mózgu lub zatorowości układowej (OR=0,79 [95%CI: 0,66; 0,95]), występowania dużego krwawienia (OR=0,69 [95%CI: 0,60; 0,80]), krwawienia wewnątrzczaszkowego (OR=0,42 [95%CI: 0,30; 0,58]) oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (OR=0,89 [95%CI: 0,79; 0,997]). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia krwawienia do przewodu pokarmowego (OR=0,88 [95%CI: 0,67; 1,14]) oraz zawału serca (OR=0,88 [95%CI: 0,66; 1,17]).<br><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> ograniczona liczba dostępnych RCTs w analizie i niejednorodność kilku ważnych cech tych badań oznacza, że istnieje niepewność co do porównywalności klinicznej lub kosztowej-efektywności nowych doustnych antykoagulantów i warfaryny. |

W powyższych 6 opracowaniach wtórnych uwzględniono te same badania, które włączono do AKL wnioskodawcy, czyli ARISTOTLE (5), ARISTOTLE-J (2), AVERROES (3) raport CADATH (1). Głównie opisywano wyniki oceniające apiksaban vs warfaryna, tylko w 1 przeglądzie systematycznym podano wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania apiksabanu vs kwas acetylosalicylowy. W związku z czym wnioski z ww. opracowań wtórnych są w większości zgodne z wnioskami AKL wnioskodawcy, a jedyne rozbieżności pomiędzy nimi wynikają z parametrów, które posłużyły do interpretacji istotności statystycznej oraz zaokrągleń wyników, tj.: dla śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny w przeglądzie systematycznym Mitchell 2013 wyniki oparto na hazardzie względnym (HR=0,98 [95% CI: 0,80; 1,00]), w związku z czym stwierdzono, że nie wykazano znamienych statystycznie różnic między ocenianymi grupami, w przeglądzie Mantha 2012 posłużono się wyliczeniem ilorazu szans (OR=0,89 [95% CI: 0,79; 1,00]) i uznano, że apiksaban wykazuje tendencję do zmniejszania ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast w raporcie CADATH podano, że apiksaban wykazał przewagę w porównaniu do warfaryny dla niniejszego punktu końcowego (OR=0,89 [95% CI: 0,79; 0,997]). Autorzy AKL wnioskodawcy szacowali ryzyko względne (RR=0,90 [95% CI: 0,81; 0,998], p=0,046) i stwierdzili, że wyniki był istotny statystycznie i wskazał przewagę apiksabanu, natomiast analityk AOTM potwierdził ww. wynik we własnych obliczeniach i otrzymał p=0,05, w związku z czym uznał, że różnica pomiędzy grupami znajduje się na granicy istotności statystycznej. Podobną sytuację zauważono dla przerywania terapii, dla którego to punktu końcowego w przeglądzie Mitchell 2013 wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy apiksabanem a warfaryną (HR=0,91 [95% CI: 0,86; 0,96]), w AKL wnioskodawcy (RR=0,90 [95% CI: 0,82; 1,00]) uznano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko w grupie apiksabanu, natomiast analityk AOTM potwierdził ww. wynik we własnych obliczeniach i otrzymał p=0,05, w związku z czym uznał, że różnica pomiędzy grupami znajduje się na granicy istotności statystycznej.



|               |               |                                                                                                                                                                                         |                                                                   |
|---------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|               | [REDAKTOWANO] |                                                                                                                                                                                         |                                                                   |
| Typ badań     | [REDAKTOWANO] | badania kliniczne bez randomizacji, listy do redakcji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe, raporty badań klinicznych                                                    | Do oceny bezpieczeństwa powinno się włączyć badania obserwacyjne. |
| Inne kryteria | [REDAKTOWANO] | badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2007 r. włącznie*, badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych | Brak uwag.                                                        |

\* wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące apiksaban z kwasem acetylosalicylowym (AVERROES) i 2 badania porównujące apiksaban z warfaryną (ARISTOTLE, ARISTOTLE-J).

Dowody naukowe skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z 3 ww. badań. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

**Należy mieć na uwadze, że uwzględnione badania przeprowadzono [REDAKTOWANO] populacji chorych z migotaniem przedsionków z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka udaru [REDAKTOWANO]**

Nie odnaleziono badań będących w toku, które spełniałyby kryteria włączenia/wyłączenia.



Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 4 i pkt. 8.12. AKL wnioskodawcy].

| ID badania, źródło finansowania                                                                                                                 | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AVERROES</b><br>(Conolly 2011, Diener 2012)<br><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Bristol-Myers Squibb i Pfizer.                             | Badanie kliniczne:<br>- międzynarodowe (36 krajów, w tym w Polsce),<br>- wieloośrodkowe (522 ośrodki),<br>- randomizowane,<br>- podwójnie zaślepienie,<br>- kontrolowane, z grupą równoległą,<br>- III fazy.<br>Typ hipotezy: <i>superiority</i> .<br>Okres obserwacji: średnia 1,1 lat.<br>Skala Jadad: 5/5 pkt.       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>API:</b> 5 mg BID (2,5 mg BID*),</li> <li>• <b>ASA:</b> 81-324 mg/dobę.</li> </ul> Tienopiryna mogła być przepisana w trakcie trwania badania, jeżeli wystąpiły wskazania do jej stosowania. Jednak pacjentów ją stosujących nie włączano do badania. | <u>Kryteria włączenia:</u><br>- wiek $\geq 50$ lat;<br>- <b>migotanie przedsionków</b> w przebiegu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;<br>- co najmniej jeden z czynników ryzyka udaru: wiek $\geq 75$ lat, przebyty udar lub przemijający atak niedokrwienności (TIA), nadciśnienie wymagające leczenia, cukrzyca, niewydolność serca klasy $\geq 2$ wg NYHA, frakcja wyrzutowa lewokomorowa $\leq 35\%$ ;<br>- pacjenci nieprzyjmujący terapii przeciwzakrzepowej AWK: wcześniejsze leczenie AWK było nieodpowiednie lub terapia AWK nie była wcześniej stosowana i przewiduje się, że będzie nieodpowiednia dla pacjenta.<br><br><u>Kryteria wykluczenia:</u><br>- schorzenia inne niż migotanie przedsionków, wymagające leczenia przeciwzakrzepowego;<br>- wada zastawkowa wymagająca operacji;<br>- występowanie dużego krwawienia w przebiegu ostatnich 6 miesięcy lub wysokie ryzyko krwotoku (np. aktywna choroba wrzodowa, poziom hemoglobiny $< 10 \times 10^9/\text{mm}^3$ lub $< 10/\text{dl}$ , udar w przebiegu 10 dni, udokumentowana tendencja do krwotoków lub zaburzenia obrazu krwi);<br>- nadużywanie alkoholu lub narkotyków;<br>- przewidywana długość życia $< 1$ rok;<br>- ciężka niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $> 2,5 \text{ mg/dl}$ lub klirens kreatyniny $< 25 \text{ ml/min}$ );<br>- podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej 2 razy powyżej GGN lub całkowity poziom bilirubiny $> 1,5$ razy powyżej GGN;<br>- alergia na aspirynę.<br><br><u>Liczebność grup:</u><br>$n_{\text{API}}=2\ 808$ , $n_{\text{ASA}}=2\ 791$ (N=5 599) | <u>Pierwszorzędowe:</u><br>- złożony punkt końcowy: udar (niedokrwienności lub krwotoczny) lub zatorowość układowa;<br>- krwawienie duże.<br><br><u>Drugorzędowe:</u><br>- złożony punkt końcowy: zawał, zgon z przyczyn naczyniowych;<br><br><u>Trzeciorzędowe:</u><br>- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;<br>- złożony punkt końcowy: udar, zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn naczyniowych lub duże krwawienie (korzyść kliniczna netto). |
| <b>ARISTOTLE</b> (Granger 2011, Easton 2012, Hohnloser 2012 <sup>a</sup> )<br><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Bristol-Myers Squibb i Pfizer. | Badanie kliniczne:<br>- międzynarodowe (39 krajów, w tym w Polsce),<br>- wieloośrodkowe (1 034 ośrodki),<br>- randomizowane,<br>- podwójnie zaślepienie,<br>- kontrolowane, z grupą równoległą,<br>- III fazy.<br>Typ hipotezy: <i>non-inferiority</i> .<br>Okres obserwacji: mediana 1,8 lat.<br>Skala Jadad: 5/5 pkt. | <b>API:</b> 5 mg BID (2,5 mg BID*)<br><b>WAR:</b> dawka dostosowana do utrzymania wskaźnika INR w zakresie 2,0-3,0.<br><br>Dozwolono jednoczesne stosowanie aspiryny ( $\leq 165 \text{ mg/dzień}$ ), ale nie terapii przeciwzakrzepowej z aspiryną i kłopidogelem.                               | <u>Kryteria włączenia:</u><br>- <b>migotanie lub trzepotanie przedsionków</b> lub przynajmniej dwa epizody migotania lub trzepotania przedsionków w odstępach co najmniej 2 tygodni w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją;<br>- co najmniej jeden z dodatkowych czynników ryzyka udaru: wiek $\geq 75$ lat, przebyty udar, TIA lub zatorowość układowa, objawowa niewydolność serca w przebiegu ostatnich 3 miesięcy lub frakcja wyrzutowa lewokomorowa $< 40\%$ , cukrzyca, nadciśnienie wymagające leczenia.<br><br><u>Kryteria wyłączenia:</u><br>- odwracalne migotanie przedsionków;<br>- umiarkowane lub ciężkie zwężenie zastawki dwudzielnej;<br>- schorzenia inne niż migotanie przedsionków, wymagające leczenia przeciwzakrzepowego (np. protetyczne zastawki serca);<br>- przebyty udar mózgu w ciągu ostatnich 7 dni;<br>- konieczność przyjmowania ASA w dawce $> 165 \text{ mg}$ dziennie lub ASA i kłopidogrelu;<br>- ciężka niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $> 2,5 \text{ mg/dl}$ lub klirens kreatyniny $< 25 \text{ ml/min}$ ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <u>Pierwszorzędowe:</u><br>- złożony punkt końcowy: udar lub zatorowość układowa;<br>- duże krwawienie;<br><br><u>Drugorzędowe:</u><br>- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;<br>- zawał mięśnia sercowego;<br>- złożony punkt końcowy: duże krwawienie lub istotne klinicznie mniejsze krwawienie;<br>- krwawienie ogółem,<br>- inne zdarzenia niepożądane,<br>- zaburzenia funkcjonowania wątroby.                                                  |



|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                           | <u>Liczebność grup:</u><br>$n_{API}=9\ 120$ , $n_{WAR}=9\ 081$ (N=18 201)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>ARISTOTLE-J</b><br>(Ogawa 2011)<br><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Bristol-Myers Squibb i Pfizer. | Badanie kliniczne:<br>- narodowe (Japonia),<br>- wieloośrodkowe (23 ośrodki),<br>- częściowo zaślepione***,<br>- kontrolowane, z grupą równoległą,<br>- II fazy.<br>Typ hipotezy: brak.<br>Okres obserwacji:<br>mediana 85 dni dla API i 84 dni dla WAR**,<br>Skala Jadad: 2/5 pkt. | <b>API:</b> 2,5 lub 5 mg BID,<br><b>WAR:</b> dawka dostosowana do utrzymania wskaźnika INR w zakresie 2,0-3,0 lub 2,0-2,6 dla pacjentów w wieku > 70 lat. | <b>Kryteria włączenia:</b><br>- wiek $\geq 20$ lat;<br>- <b>niezastawkowe migotanie przedsionków</b> i co najmniej jeden czynnik ryzyka udaru: wiek $\geq 75$ lat, zastoinowa niewydolność serca (frakcja wyrzutowa lewokomorowa $\leq 40\%$ ), nadciśnienie wymagające leczenia, cukrzyca, przebyty udar lub TIA.<br><b>Kryteria wyłączenia:</b><br>- ostatnio przebyty udar lub TIA;<br>- zespół chorego węzła zatokowego lub ciężkie zaburzenia przewodzenia;<br>- niekardiogeny udar wymagający ASA > 100 mg/dzień lub jednoczesnego leczenia ASA i przeciwplatekowego;<br>- przeciwwskazania do stosowania WAR;<br>- ciężkie lub oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze;<br>- niewydolność serca klasy IV wg NYHA;<br>- małopłytkowość;<br>- zaburzenia pracy wątroby: poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej $\geq 2x$ powyżej GGN;<br>- zaburzenia czynności nerek: klirens kreatyniny < 25 ml/dl;<br>- rozpoznane lub przypuszczenie dziedzicznej tendencji do krwotoków;<br>- planowany zabieg kardiowersji.<br><u>Liczebność grup:</u><br>$n_{API}=74$ , $n_{WAR}=74$ (N=222) | <u>Pierwszorzędowe:</u><br>- złożony punkt końcowy: duże krwawienie lub istotne klinicznie mniejsze krwawienie;<br><u>Drugorzędowe:</u><br>- duże krwawienie,<br>- istotne klinicznie mniejsze krwawienie,<br>- złożony punkt końcowy: udar lub zatorowość układowa;<br>- złożony punkt końcowy: udar, zatorowości układowa lub zgon;<br>- złożony punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego lub zgon. |

\*dopuszczone obniżenie dawki do 2,5 mg BID u pacjentów spełniających  $\geq 2$  z następujących kryteriów: wiek przynajmniej 80 lat, masa ciała  $\leq 60$  kg, poziom kreatyniny w surowicy  $\geq 1,5$  mg/dl, \*\* mediana czasu trwania leczenia, \*\*\*zaślepienie zastosowano w odniesieniu do dawki apiksabanu, w ramieniu z warfaryną zastosowano schemat otwarty, ^ analiza subpopulacji chorych wyodrębnionych ze względu na stopień niewydolności nerek: prawidłowa funkcja nerek eGFR > 80 ml/min, łagodna niewydolność nerek (eGFR 50-80 ml/min) i umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (eGFR  $\leq 50$  ml/min); GGN – górnej granicy normy, WAR – warfaryna, ASA – kwas acetylosalicylowy, TIA – przemijający atak niedokrwienny, NYHA – New York Heart Association.

Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 9 AKL wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

| Punkt końcowy                                | Badanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |              |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                              | AVERROES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ARISTOTLE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ARISTOTLE-J  |
| <b>Udar mózgu lub zatorowość systemowa</b>   | Udar mózgu – diagnozowany na podstawie typowych objawów trwających $\geq 24$ godzin. Badania obrazowe mózgu, które były dostępne dla większości pacjentów, nie były wymagane, ale zalecane w rozpoznawaniu udaru. Były one potrzebne do rozróżnienia niedokrwienych zdarzeń od krwotocznych.                                                                                                                                                                                                   | <p>Udar mózgu – nieurazowy, ogniskowy deficyt neurologiczny trwający <math>\geq 24</math> godzin. Zdarzenie niedokrwienne siatkówki (zator lub zakrzepica) uznawano za udar. Zalecano przeprowadzenie badania obrazowego mózgu (TK lub MR) dla jakichkolwiek podejrzeń wystąpienia udaru.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Udar klasyfikowano jako niedokrwienność, transformacja niedokrwienności z krwotokiem, krwotoczny lub o niepewnym pochodzeniu. Krwotoczne udary określano jako podtwardówkowe, podpajęczynówkowe lub wewnątrzmiąższowe.</li> <li>Przebiegiowy atak niedokrwienności (TIA) – nagłe wystąpienie nieurazowego, centralnego deficytu neurologicznego, trwającego <math>&lt; 24</math> godziny.</li> </ul> <p>Udar mózgu i TIA dzielono następnie w zależności od objawów nowego zawału mózgu w badaniu obrazowym, który był skorelowany z kliniczną prezentacją.</p> <p>Rozpoznawanie zatorowości systemowej wymagało ostrej utraty przepływu krwi do tętnicy obwodowej (lub tętnic), zgodnej z historią kliniczną, popartej objawami zatoru z próbek chirurgicznych, autopsji, angiografii, obrazowania naczyń i innych przedmiotowych badań</p> | Brak danych. |
| <b>Duże krwawienie</b>                       | <p>jawne klinicznie krwawienie, któremu towarzyszy co najmniej 1 z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>spadek poziomu hemoglobiny <math>\geq 2</math> g/dl w ciągu 24 godz.,</li> <li>transfuzja <math>\geq 2</math> jednostek koncentratu krwinek czerwonych,</li> <li>krwawienie w krytycznej lokalizacji (wewnątrzczaszkowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzgałkowe, do osierdza, do stawów, do mięśni, do przestrzeni zaotrzewnowej) lub prowadzące do zgonu.</li> </ul> | <p>jawne krwawienie, któremu towarzyszy co najmniej jeden z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>spadek stężenia hemoglobiny <math>\geq 2</math> g/dl przez 24 godziny,</li> <li>transfuzja <math>\geq 2</math> jednostek koncentratu krwinek czerwonych,</li> <li>występujące w krytycznej lokalizacji lub prowadzące do zgonu (wg kryteriów ISTH).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |              |
| <b>Klinicznie istotne nieduże krwawienie</b> | Brak danych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ostre lub podostre klinicznie jawne krwawienie, które nie spełnia kryteriów dużego krwawienia i prowadzi do hospitalizacji, zalecanego leczenia medycznego lub chirurgicznego z powodu krwawienia albo zmian w terapii przeciwzakrzepowej (w tym apiksaban) związanej z krwawieniem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Brak danych. |

ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tab. 50-51 AKL wnioskodawcy].

| Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach) | Opis skali/kwestionariusza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TIMI</b>                                             | <p>Skala oceniająca stopień krwawień:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>duże – krwotok wewnątrzczaszkowy a bo klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny <math>\geq 5</math> g/dl lub <math>\geq 15\%</math> spadku hematokrytu lub krwawienie prowadzące do zgonu w przeciągu 7 dni od wystąpienia;</li> <li>małe – klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny <math>\geq 3</math> do <math>&lt; 5</math> g/dl lub nie obserwuje się utraty krwi tj. spadku hemoglobiny <math>\geq 4</math> g/dl lub <math>\geq 12\%</math> spadku hematokrytu lub każde jawne krwawienie, które nie</li> </ul> | <p>Są to skale najbardziej rozpowszechnione, które pochodzą z badań dotyczących leczenia fibrinolitycznego. W publikacji Małek 2008 zwrócono uwagę, że m.in.: inny profil leków (dłuższy okres leczenia niż w przypadku</p> |

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              | <p>spełnia kryteriów krwawienia duże i spełnia jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wymaga interwencji (leczenie w kierunku zatrzymania krwawienia, w tym czasowo lub na stałe zmienione dawkowanie badanego leku),</li> <li>- prowadzi do hospitalizacji lub jej wydłużenia,</li> <li>- prowadzi do nieplanowanej wizyty w ośrodkach opieki zdrowotnej i wykonania testów diagnostycznych, laboratoryjnych lub obrazowania;</li> <li>• minimalne – krwawienie nie spełniające kryteriów krwawienia dużego/malego lub klinicznie jawne krwawienie (także rozpoznane w badaniu obrazowym) prowadzące do spadku stężenia hemoglobiny &lt; 3 g/dl lub &lt; 9 % hematokrytu.</li> </ul> | <p>fibrynolityków), odmienna lokalizacja krwawień (rzadziej występują kluczowe w obu skalach krwawienia wewnątrzczaszkowe) sprawiają, że dochodzi do niedoszacowania częstości i roli krwawień. W dzisiejszej praktyce lekarskiej natomiast znacznie częściej występują krwawienia, które w kategoriach TIMI i GUSTO zostałyby zaklasyfikowane jako nieistotne/łagodne, tymczasem ich skutki pośrednie mogą się okazać znacznie poważniejsze. Nawet niewielkie, ale utrzymujące się lub powtarzające się krwawienia mogą bowiem prowadzić do redukcji dawki lub odstawienia leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwkrzepliwych i co za tym idzie – powodować wzrost ryzyka zdarzeń zakrzepowozatorowych.</p> |
| <b>GUSTO</b> | <p>Skala oceniająca stopień krwawień:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie lub zagrażające – krwotok wewnątrzczaszkowy a bo krwawienie wywołujące niestabilność i wymagające interwencji,</li> <li>• umiarkowane – krwawienie wymagające przetoczenia krwi, które nie prowadzi do niestabilności krążeniowej,</li> <li>• łagodne – każde krwawienie, które nie spełnia kryteriów krwawienia ciężkiego ani umiarkowanego.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w ww. skali.

- We wszystkich 3 badaniach zastosowano randomizację a w 2 badaniach – podwójne zaślepienie. ARISTOTLE-J było częściowo zaślepienie (zaślepienie dotyczyło 2 ramion badania, w których podawano apiksaban w różnych dawkach, natomiast ramię warfaryny było „otwarte”).
- W 2 badaniach podano informacje o sposobie randomizacji (ARISTOTLE i AVERROES: pacjentów przydzielano do grup za pomocą 24 godzinnego centralnego, komputerowego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, dodatkowo w ARISTOTLE przeprowadzono stratyfikację na podstawie wcześniejszego otrzymywania lub nieotrzymywania przez pacjenta warfaryny i jego stanu klinicznego) oraz podwójnym zaślepieniem (ARISTOTLE: pacjenci otrzymywali apiksaban lub dopasowane placebo czy też warfarynę lub dopasowane placebo, AVERROES: chorym podawano apiksaban i placebo dopasowane do aspiryny lub aspirynę i placebo dopasowane do apiksabanu).
- We wszystkich badaniach podano informacje o utracie pacjentów (AVERROES: 19,9% z grupy apiksabanu i 23,3% z aspiryny, ARISTOTLE: 0,6% z ramienia apiksabanu i 0,4% – z warfaryny [zaplanowanego leczenia nie otrzymało odpowiednio 32 i 29 pacjentów], ARISTOTLE-J: 6,7% z grupy otrzymującej apiksaban i 12,1% – warfarynę [zaplanowanego leczenia nie podano 4 chorym]). Ponadto w badaniu ARISTOTLE-J 2 pacjentom przydzielonym do apiksabanu podano warfarynę, w związku z czym włączono ich do grupy warfaryny.

Podsumowując, badania: AVERROES i ARISTOTLE charakteryzowały się wysoką oceną w skali Jadad (po 5/5 pkt.), natomiast badanie ARISTOTLE-J – umiarkowaną (2/5 punkty – brak informacji o sposobie randomizacji i brak pełnego zaślepienia).

- 1) Badanie ARISTOTLE i AVERROES to badania III fazy, natomiast ARISTOTLE-J – II fazy, we wszystkich zaprojektowano grupy równoległe.
- 2) Analizę skuteczności we wszystkich 3 badaniach przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT). Analizę bezpieczeństwa wykonano również dla populacji ITT w badaniu AVERROES oraz wg zmodyfikowanej analizy ITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku) w badaniach ARISTOTLE i ARISTOTLE-J.
- 3) AVERROES było badaniem *superiority* (hipoteza:  $z \geq 90\%$  wiarygodnością wskazanie 35% redukcji względnej w zdarzeniach występujących w grupie apiksabanu w porównaniu z aspiryną, z jednostronnym poziomem  $\alpha=0,025$ , zakładając częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego – 3,3% na rok wśród pacjentów przyjmujących aspirynę). ARISTOTLE było badaniem *non-inferiority* (hipoteza: apiksaban zachowa  $\geq 50\%$  względne zmniejszenie ryzyka udaru lub zatoru systemowego związanego z warfaryną [62%] z 6 wcześniejszych dużych RCT; hipoteza ta umieściła ryzyko względne z placebo w porównaniu z warfaryną – 1,88 na dolnym 95% przedziale ufności [a połowa tej wartości wynosiła 1,44 lub 1,38 w skali logarytmicznej], oszacowano, że wystąpienie

pierwszorzędowego punktu końcowego u 448 pacjentów, pozwoli z 90% wiarygodnością zapewnić, że górna granica 99% przedziału ufności dla RR będzie mniejsza niż 1,44 a górna granica 95% przedziału ufności dla RR będzie mniejsza niż 1,38 przy założeniu, że apiksaban i warfaryna mają takie same efekty). W badaniu ARISTOTLE-J nie przeprowadzono formalnego testowania statystycznego (wielkość populacji oszacowano biorąc pod uwagę spodziewaną różnicę w występowaniu dużego i istotnie klinicznego małego krwawienia pomiędzy grupą przyjmującą warfarynę [5-8% przy założeniu prawdziwości występowania] i apiksaban [4-9% przy założeniu prawdziwości występowania]). Uwzględniając 70 pacjentów w każdej grupie [wszystkich 210] połowa długości 95% przedziału ufności dla różnicy w proporcji występowania pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy każdą grupą wyniosłaby 7-9%. W dodatku przyjmując, że prawdziwość występowania całkowitego krwawienia byłaby 16-17% dla warfaryny i 10-13% dla apiksabanu, 70 pacjentów w grupie powinno dać połowę długości 95% przedziału ufności dla różnicy w proporcji wszystkich krwawień pomiędzy każdą grupą apiksabanu i warfaryny – 11,1-11,8%).

- 4) W badaniach AVERROES i ARISTOTLE pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym był: udar lub zatorowość systemowa (oceniający skuteczność), a w badaniu AVERROES dodatkowo duże krwawienie (oceniające bezpieczeństwo). Natomiast w badaniu ARISTOTLE-J pierwszorzędownymi złożonymi punktami końcowymi były: duże krwawienie i istotne klinicznie małe krwawienie (oceniające bezpieczeństwo) oraz 3 inne: udar lub zatorowość systemowa; udar, zatorowość systemowa lub zgon; zawał serca lub zgon (oceniające skuteczność).
- 5) W badaniu AVERROES zaplanowano formalne analizy etapowe po wystąpieniu 50% i 75% zdarzeń wchodzących w skład pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (udar mózgu lub zatorowość systemowa). Komitet ds. danych i monitorowania bezpieczeństwa przeglądał dane po pierwszej analizie etapowej (19.02.2010 r.), czyli po wystąpieniu 104 zdarzeń, gdy obserwowano korzyść apiksabanu odnośnie pierwszorzędowego wyniku klinicznego, który przekroczył 4 SD. Jego korzyść potwierdzono w dodatkowej analizie (28.05.2010 r.) i zalecono zakończenie badania. Zdarzenia, które wystąpiły 28.05.2010 r. włączono w pierwotną analizę danych.
- 6) W badaniach ARISTOTLE i AVERROES pacjenci byli dobrze zbalansowani pod względem charakterystyk wejściowych. Natomiast w badaniu ARISTOTLE-J parametry wejściowe określające pacjentów były podobne w poszczególnych grupach leczenia, jednak mniejsza proporcja chorych otrzymywała apiksaban 2,5 mg niż pozostałe grupy. Występowały także małe różnice w czynnikach ryzyka udaru, np.: nieznacznie wyższa proporcja pacjentów przydzielonych do otrzymywania warfaryny miała zastoinową niewydolność serca lub nadciśnienie, u pacjentów przyjmujących apiksaban 2,5 mg częściej występowała cukrzyca, a w grupie otrzymującej apiksaban 5 mg częstszy był wcześniejszy udar.
- 7) Do badań kwalifikowano chorych z migotaniem przedsionków a w przypadku badania ARISTOTLE również z trzepotaniem przedsionków (nie podano odsetka chorych) oraz co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru. W badaniu AVERROES średnia pacjentów wg skali CHADS2 wyniosła: 2,0+-1,1 pkt. w grupie apiksabanu i 2,1+-1,1 w grupie aspiryny, w tym łącznie 0-1 pkt. miało 36,18% pacjentów, a 2 pkt. – 35,70%, **a  $\geq$  3 pkt. – 28,04%**. Pacjenci mieli ok. 70 lat (+9/10), 41,47% z nich stanowiły kobiety, 59,15% chorych pochodziło z Ameryki Północnej, Zachodniej lub Wschodniej Europy, a pozostali z Ameryki Południowej (21,16%), Azji i Afryki Południowej (19,68%). Ponadto w badaniu uwzględniono chorych z przeciwwskazaniami do stosowania AWK lub u których terapia ta była nieodpowiednia w ocenie lekarza (43% chorych: trudności w pomiarze INR w ustalonych terminach, 17%: trudności w utrzymaniu wskaźnika INR w zakresie terapeutycznym, 21%: umiarkowane ryzyko udaru i przeciwwskazania do terapii AWK w ocenie lekarza, 37%: odmówiło przyjmowania terapii AWK). W badaniu ARISTOTLE w obu grupach średnia wg skali CHADS2 wyniosła 2,1 pkt. (+-1,1), w tym 1 pkt. miało 33,97% pacjentów, 2 pkt. – 25,80%, **a  $\geq$  3 pkt. – 30,23%**. Chorzy mieli 70 lat (mediana), 35% z nich stanowiły kobiety, a 64,93% osób pochodziła z Europy lub Ameryki Północnej, pozostali z Ameryki Południowej (19,05%) i Azji (16,02%). W badaniu ARISTOTLE-J średnia wg skali CHADS2 wyniosła 1,8 pkt. w grupie apiksabanu 2,5 mg, 2,1 pkt. – apiksabanu 5 mg i 1,9 pkt. – warfaryny, w tym 0 pkt. uzyskało 1,35% chorych, 1 pkt. – 41,89%, 2 pkt. – 29,28%, **a  $\geq$  3 pkt. – 27,48%**. Populacja pochodziła z Azji, pacjenci mieli ok. 70 lat (średnia), a 17,12% z nich stanowiły kobiety.
- 8) Badania różniły się pod względem kryteriów wykluczenia. Do badania AVERROES nie włączano pacjentów, u których wystąpiło duże krwawienie w przeciągu ostatnich 6 miesięcy lub u których występowało wysokie ryzyko krwotoku. Z badań ARISTOTLE i ARISTOTLE-J wykluczono pacjentów, którzy przebyli udar mózgu lub TIA w przeciągu 7 dni przed randomizacją. Ponadto, do badania ARISTOTLE-J nie włączano pacjentów z niewydolnością serca klasy IV wg NYHA.



9) Badania różniły się także okresem obserwacji, który wyniósł średnio ponad rok w 2 dużych próbach klinicznych (AVERROES i ARISTOTLE) oraz 12 tygodni w badaniu ARISTOTLE-J.

10) W badaniu AVERROES większość pacjentów otrzymała apiksaban lub apiksaban/placebo w dawce 5 mg 2 razy dziennie, odpowiednio 6% i 7% chorych w powyższych grupach przyjęło dawki 2,5 mg 2 razy dziennie wg protokołu. Dzienną dawkę aspiryny lub aspiryny/placebo wynoszącą 81 mg przyjęło 65% pacjentów w grupie apiksabanu i 64% – aspiryny. Po 9% pacjentów z każdej grupy przyjmowało niebadaną aspirynę przez  $\geq 50\%$  czasu trwania badania. Kłopidogrel stosowano co najmniej raz podczas badania w skojarzeniu z aspiryną lub aspiryną/placebo u 38 pacjentów (1%) z grupy apiksabanu i 46 chorych (2%) z aspiryny oraz  $\geq 50\%$  czasu u odpowiednio: 13 pacjentów i 18 chorych. W badaniu ARISTOTLE zredukowaną dawkę apiksabanu (2,5 mg 2 x dziennie) lub placebo podawano u 4,4% pacjentów zarówno w grupie apiksabanu, jak i warfaryny (odpowiednio: n=428 vs 403). Mniej pacjentów w grupie apiksabanu niż warfaryny przerwało leczenie przed zakończeniem badania (25,3 vs 27,5%), w tym z powodu: zgonu (3,6 vs 3,8%). W badaniu ARISTOTLE-J 25-28% pacjentów otrzymywało jednocześnie kwas acetylosalicylowy podczas leczenia odpowiednio warfaryną lub apiksabanem 5 mg.

Badania AVERROES (Szpital Grochowski w Warszawie) i ARISTOTLE (G. Kania, M. Szpajer, M. Rajzer, M. Jasion, M. Bronisz, W. Rużyło, M. Piepiórka, M. Wendland, T. Czerski, R. Korzeniak, A. Budaj, L. Wawrzyńska, M. Ogórek, P. Miekus, W. Tracz, A. Ocicka-Kozakiewicz, J. Stępińska, Z. Kiedrowicz, T. Pasierski, J. Kasprzak, M. Galewicz, B. Podogrodzka, M. Krauza-Wielicka, A. Chmieliński, A. Boruczkowska-Koszkowiak, W. Piotrowski; łącznie 314 pacjentów) prowadzono w polskich ośrodkach klinicznych.

Dawkowanie leków było zgodne z zaleceniami w ChPL, a postępowanie diagnostyczno-lecznicze nie odbiegało od obecnej praktyki klinicznej.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników dla punktów końcowych, które oceniano w więcej niż 1 badaniu klinicznym. Warunkiem przeprowadzenia metaanalizy było podanie w publikacji wyniku w postaci odsetka pacjentów lub średniej z odchyleniem standardowym lub w formie umożliwiającej wyliczenie tych wartości. Do wykonania metaanalizy zastosowano program RevMan wersja 5.0.21. Z założenia stosowano stały model danych (*fixed effect*), a w sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ) – model z efektami losowymi (*random effect*).

Syntezę jakościową w AKL wnioskodawcy przedstawiono czytelnie i przejrzystie zarówno na rycinach (w tym *forest plot*), jak i w formie opisowej. Przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu systematycznego.

#### Ograniczenia wg autorów AKL wnioskodawcy:

•

•

•

•

### Uwagi analityka AOTM:

W AKL wnioskodawcy zidentyfikowano drobne błędy obliczeniowe, czy też błędy w ekstrakcji danych (patrz opisy pod tabelami z wynikami), które nie wpływają na wnioski końcowe analizy.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W AKL wnioskodawcy dla badań ARISTOTLE i AVERROES przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej dotyczące populacji ogólnej i subpopulacji chorych z oraz bez udaru lub TIA, a także dla badania ARISTOTLE w podziale na stopień niewydolności nerek (prawidłowa funkcja, łagodna niewydolność oraz umiarkowana lub ciężka niewydolność). W niniejszej AWA wyniki dla populacji ogólnej przedstawiono zarówno tabelarycznie, jak i opisowo, natomiast wyniki dla subpopulacji chorych zaprezentowano jedynie w formie opisowej.

W ślad za AKL wnioskodawcy, w niniejszej AWA dla badania ARISTOTLE-J przedstawiono wyniki dotyczące apiksabanu z ramienia, w którym podawano go w dawce 5 mg.

Wyniki istotne statystycznie lub będące na granicy statystycznej wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności klinicznej apiksaban vs warfaryna [wg tab. 10-18 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy                                     |                                           | Badanie     | n/N (%**)                                          |                                                     | RR <sup>D</sup><br>(95% CI)    | RD<br>(95% CI)                      | Metaanaliza                              |                                     |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                   |                                           |             | API<br>(N=9120 <sup>A</sup> /<br>74 <sup>B</sup> ) | WAR<br>(N=9081 <sup>A</sup> /<br>174 <sup>B</sup> ) |                                |                                     | RR<br>(95% CI)                           | NNT<br>(95% CI)                     |
| Udar mózgu lub zatorowość<br>układowa             |                                           | ARISTOTLE   | 212 (2,3)                                          | 265 (2,9)                                           | <b>0,80 (0,67; 0,95)</b>       | <b>-0,006 (-<br/>0,011; -0,001)</b> | -                                        | -                                   |
| Udar<br>mózgu                                     | ogółem                                    | ARISTOTLE-J | 199 (2,2)                                          | 250 (2,8)                                           | <b>0,79 (0,66; 0,95)</b>       | bd                                  | <b>0,78 (0,65;<br/>0,94)<sup>H</sup></b> | <b>-0,006 (-<br/>0,010; -0,001)</b> |
|                                                   |                                           |             | 0 (0)                                              | 3 (4,1 <sup>E</sup> )                               | 0,13 (0,01; 1,29) <sup>F</sup> | bd                                  |                                          |                                     |
|                                                   | niedokrwienno lub<br>nieokreślony         | ARISTOTLE   | 162 (1,8)                                          | 175 (1,9)                                           | 0,92 (0,75; 1,14)              | -                                   | -                                        | -                                   |
|                                                   | krwotoczny                                |             | 40 (0,4)                                           | 78 (0,9)                                            | <b>0,51 (0,35; 0,75)</b>       | <b>-0,004 (-<br/>0,007; -0,002)</b> | -                                        | -                                   |
|                                                   | prowadzący do<br>zgonu                    |             | 42 (0,5)                                           | 67 (0,7)                                            | <b>0,62 (0,42; 0,92)</b>       | <b>-0,003 (-<br/>0,005; -0,001)</b> | -                                        | -                                   |
|                                                   | prowadzący do<br>inwalidztwa lub<br>zgonu |             | 84 (0,9)                                           | 117 (1,3)                                           | <b>0,71 (0,54; 0,94)</b>       | <b>-0,00 (-0,01; -<br/>0,00)</b>    | -                                        | -                                   |
| Przemijający atak<br>niedokrwienno                |                                           | ARISTOTLE-J | 0 (0)                                              | 1 (1,4 <sup>E</sup> )                               | 0,14 (0,00; 6,82) <sup>G</sup> | -                                   | -                                        | -                                   |
| Zatorowość układowa                               |                                           | ARISTOTLE   | 15 (0,2)                                           | 17 (0,2)                                            | 0,88 (0,44; 1,76)              | -                                   | -                                        | -                                   |
| Zatorowość płucna lub<br>zakrzepica żył głębokich |                                           |             | 7 (0,1)                                            | 9 (0,1)                                             | 0,77 (0,29; 2,08)              | -                                   | -                                        | -                                   |
| Zawał mięśnia sercowego                           |                                           |             | 90 (1,0)                                           | 102 (1,1)                                           | 0,88 (0,66; 1,16)              | -                                   | -                                        | -                                   |



|                                                                                         |                                          |             |             |                                                   |                             |   |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|---|---|
| Zgon                                                                                    | jakikolwiek                              | 603 (6,6)   | 669 (7,4)   | <b>0,90 (0,81; 0,998),<br/>p=0,05<sup>i</sup></b> | <b>-0,01 (-0,01; -0,00)</b> | - | - |
|                                                                                         | sercowo-naczyniowy                       | bd (1,8*)   | bd (2,02*)  | 0,89 (0,76; 1,04)                                 | -                           | - | - |
|                                                                                         | inny niż sercowo-naczyniowy <sup>c</sup> | bd (1,14*)  | bd (1,12*)  | 0,93 (0,77; 1,13)                                 | -                           | - | - |
| Udar, zatorowość układuowa lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny                          |                                          | 752 (8,2)   | 837 (9,2)   | <b>0,89 (0,81; 0,98)</b>                          | <b>-0,01 (-0,02; -0,00)</b> | - | - |
| Udar, zatorowość układuowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny |                                          | 810 (8,9)   | 906 (10,0)  | <b>0,89 (0,81; 0,97)</b>                          | <b>-0,01 (-0,02; -0,00)</b> | - | - |
| Udar, zatorowość układuowa lub duże krwawienie                                          |                                          | 521 (5,7)   | 666 (7,4)   | <b>0,78 (0,70; 0,87)</b>                          | <b>-0,02 (-0,02; -0,01)</b> | - | - |
| Udar, zatorowość układuowa, duże krwawienie lub zgon                                    |                                          | 1009 (11,1) | 1168 (12,9) | <b>0,86 (0,80; 0,93)</b>                          | <b>-0,02 (-0,03; -0,01)</b> | - | - |

<sup>A</sup> populacja z badania ARISTOTLE, <sup>B</sup> populacja z badania ARISTOTLE-J, <sup>C</sup> w tym krwawienia prowadzące do zgonów inne niż te związane z udarem krwotocznym, <sup>D</sup> wartości oszacowane przez autorów AKL wnioskodawcy, <sup>E</sup> podano zgodnie z publikacją źródłową, ponieważ analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT, <sup>F</sup> obliczono dla populacji ITT przez analityka AOTM (OR<sub>PETO</sub>), w AKL wnioskodawcy wyn k podano dla populacji mITT: 0,15 (0,01; 2,83), <sup>G</sup> obliczono dla populacji ITT przez analityka AOTM (OR<sub>PETO</sub>), w AKL wnioskodawcy wyn k podano dla populacji mITT: 0,18 (0,01; 4,27), <sup>H</sup> obliczono przez analityka AOTM, w związku z rozbieżnościami danych w tab. 11 i ryc. 2 AKL wnioskodawcy, <sup>I</sup> obliczono przez analityka AOTM, w AKL wnioskodawcy podano, że p=0,046, \*%/rok,

W badaniu ARISTOTLE wykazano, że apiksaban w porównaniu z warfaryną istotnie statystycznie redukuje ryzyko: udaru mózgu lub zatorowości układuowej; udaru mózgu ogółem; krwotocznego udaru mózgu; udaru mózgu prowadzącego do zgonu; udaru mózgu prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układuowej lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układuowej, zawału mięśnia sercowego lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układuowej lub dużego krwawienia (korzyść kliniczna netto); udaru mózgu, zatorowości układuowej, dużego krwawienia lub zgonu (korzyść kliniczna netto), a odnośnie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny różnice znalazły się na granicy istotności statystycznej (p=0,05).

Pomiędzy badanymi grupami nie wykazano znamienych statystycznie różnic odnośnie: udaru mózgu niedokrwienego lub nieokreślonego, przemijającego ataku niedokrwienego, zatorowości układuowej, zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich, zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe.

W badaniu ARISTOTLE-J porównującym apiksaban z warfaryną nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem ryzyka występowania udaru mózgu ogółem i przemijającego ataku niedokrwienego.

**Metaanaliza wyników wykazała znamienne statystycznie redukcję udaru mózgu pomiędzy ocenianymi technologiami na korzyść apiksabanu.**

#### Subpopulacje pacjentów

W badaniu ARISTOTLE w grupie apiksabanu w porównaniu z warfaryną wykazano **znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka: udaru krwotocznego i udaru prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu w podgrupie pacjentów z brakiem udaru lub TIA w wywiadzie; udaru mózgu ogółem, udaru krwotocznego w podgrupie pacjentów z przebyłym udarem lub TIA; udaru mózgu lub zatorowości układuowej, udaru krwotocznego w podgrupie pacjentów z łagodną niewydolnością nerek oraz udaru krwotocznego w podgrupie pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek.**

W stosunku do udaru mózgu lub zatorowości układuowej, udaru mózgu, czy zgonów dla wyodrębnionych podgrup pacjentów nie obserwowano znamienych statystycznie różnic.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności klinicznej apiksaban vs kwas acetylosalicylowy [wg tab. 30-37 AKL wnioskodawcy].**

| Punkt końcowy                       |                                     | Badanie  | n/N (%**)       |                 | RR <sup>A</sup><br>(95% CI) | RD<br>(95% CI)              |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                     |                                     |          | API<br>(N=2808) | ASA<br>(N=2791) |                             |                             |
| Udar mózgu lub zatorowość układuowa |                                     | AVERROES | 51 (1,8)        | 113 (4,0)       | <b>0,45 (0,32; 0,62)</b>    | <b>-0,02 (-0,03; -0,01)</b> |
| Udar mózgu                          | ogółem                              |          | 49 (1,7)        | 105 (3,8)       | <b>0,46 (0,33; 0,65)</b>    | <b>-0,02 (-0,03; -0,01)</b> |
|                                     | niedokrwieny                        |          | 35 (1,25)       | 93 (3,33)       | <b>0,37 (0,25; 0,55)</b>    | <b>-0,02 (-0,03; -0,01)</b> |
|                                     | nieokreślony                        |          | 9 (0,32)        | 4 (0,14)        | 2,24 (0,69; 7,25)           | -                           |
|                                     | krwotoczny                          |          | 6 (0,21)        | 9 (0,32)        | 0,66 (0,24; 1,86)           | -                           |
|                                     | prowadzący do inwalidztwa lub zgonu |          | 31 (1,10)       | 72 (2,58)       | <b>0,43 (0,28; 0,65)</b>    | <b>-0,01 (-0,02; -0,01)</b> |

|                                                                                                      |             |            |            |                          |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|------------|--------------------------|--------------------------------|
| Zatorowość układowa                                                                                  |             | 2 (0,1)    | 13 (0,5)   | <b>0,15 (0,03; 0,68)</b> | <b>-0,004 (-0,007; -0,001)</b> |
| Zawał mięśnia sercowego                                                                              |             | 24 (0,85)  | 28 (1,00)  | 0,85 (0,50; 1,47)        | -                              |
| Zgon                                                                                                 | jakikolwiek | 111 (3,95) | 140 (5,02) | 0,79 (0,62; 1,01)        | -                              |
|                                                                                                      | naczyniowy  | 84 (2,99)  | 96 (3,44)  | 0,87 (0,65; 1,16)        | -                              |
| Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych                                                       |             | 367 (13,1) | 455 (16,3) | <b>0,80 (0,71; 0,91)</b> | <b>-0,03 (-0,05; -0,01)</b>    |
| Udar, zatorowość układowa lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny                                        |             | 143 (5,09) | 223 (7,99) | <b>0,64 (0,52; 0,78)</b> | <b>-0,03 (-0,04; -0,02)</b>    |
| Udar, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn naczyniowych                  |             | 132 (4,70) | 197 (7,06) | <b>0,67 (0,54; 0,83)</b> | <b>-0,02 (-0,04; -0,01)</b>    |
| Udar, zatorowość układowa, zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn naczyniowych lub duże krwawienie |             | 163 (5,80) | 220 (7,88) | <b>0,74 (0,61; 0,90)</b> | <b>-0,02 (-0,03; -0,01)</b>    |

<sup>A</sup> oszacowania autorów AKL wnioskodawcy.

W badaniu AVERROES wykazano, że apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego **znamiennie statystycznie zmniejszenie ryzyka: udaru mózgu lub zatorowości układowej; udaru mózgu ogółem; niedokrwionego udaru mózgu; udaru mózgu prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu; zatorowości układowej; hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych; udaru mózgu, zatorowości układowej lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału mięśnia sercowego, zgonu lub dużego krwawienia (korzyść kliniczna netto).**

Pomiędzy ocenianymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: udaru mózgu nieokreślonego, udaru mózgu krwotocznego, zawału mięśnia sercowego, zgonu ogółem oraz zgonu z przyczyn naczyniowych.

#### Subpopulacje pacjentów

W badaniu AVERROES w grupie apiksabanu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym wykazano **znamiennie statystycznie zmniejszenie ryzyka: udaru mózgu lub zatorowości układowej, udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niedokrwionego lub nieokreślonego, udaru prowadzącego do zgonu lub inwalidztwa w podgrupie pacjentów z brakiem udaru lub TIA w wywiadzie oraz subpopulacji chorych z przebytym udarem lub TIA.**

W stosunku do udaru krwotocznego dla wyodrębnionych podgrup pacjentów nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa apiksaban vs warfaryna [wg tab. 19-29 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy                                   |                             | Badanie                | n/N (%)               |                       | RR***<br>(95% CI)                 | RD<br>(95% CI)                 | Metaanaliza                      |                             |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
|                                                 |                             |                        | API<br>(N=9088*/71**) | WAR<br>(N=9052*/75**) |                                   |                                | RR<br>(95% CI)                   | RD<br>(95% CI)              |
| Duże lub istotne klinicznie mniejsze krwawienie |                             | ARISTOTLE              | 613 (6,7)             | 877 (9,7)             | <b>0,70 (0,63; 0,77)</b>          | bd                             | <b>0,69 (0,63; 0,77)</b>         | <b>-0,03 (-0,04; -0,02)</b> |
|                                                 |                             | ARISTOTLE-J            | 1 (1,4)               | 4 (5,3)               | 0,26 (0,03; 2,31)                 | bd                             |                                  |                             |
| Duże krwawienie                                 |                             | ARISTOTLE              | 327 (3,6)             | 462 (5,1)             | <b>0,70 (0,61; 0,81)</b>          | bd                             | <b>0,70 (0,61; 0,81)</b>         | <b>-0,02 (-0,02; -0,01)</b> |
|                                                 |                             | ARISTOTLE-J            | 0 (0)                 | 1 (1,3)               | 0,35 (0,01; 8,50)                 | bd                             |                                  |                             |
| Duże krwawienie                                 | wewnątrzczaszkowe           | ARISTOTLE              | 52 (10,6)             | 122 (1,3)             | <b>0,42 (0,31; 0,59)</b>          | <b>-0,01 (-0,01; -0,00)</b>    | -                                | -                           |
|                                                 | do przewodu pokarmowego     |                        | 105 (1,2)             | 119 (1,3)             | 0,88 (0,68; 1,14)                 | -                              | -                                | -                           |
|                                                 | w pozostałych lokalizacjach |                        | 275 (3,0)             | 340 (3,8)             | <b>0,81 (0,69; 0,94)</b>          | <b>-0,01 (-0,01; -0,00)</b>    | -                                | -                           |
| Istotne klinicznie mniejsze krwawienie          |                             | ARISTOTLE-J            | 1 (1,4)               | 3 (4,0)               | 0,35 (0,04; 3,31)                 | -                              | -                                | -                           |
| Małe krwawienie                                 |                             |                        | 18 (25,4)             | 10 (13,3)             | 1,90 (0,94; 3,84)                 | -                              | -                                | -                           |
| Krwawienie ogółem                               |                             | ARISTOTLE              | 2356 (25,9)           | 3060 (33,8)           | <b>0,77 (0,73; 0,80)</b>          | <b>-0,08 (-0,09; -0,07)</b>    | -                                | -                           |
| Ciężkie krwawienie wg GUSTO                     |                             |                        | 80 (0,9)              | 172 (1,9)             | <b>0,46 (0,36; 0,60)</b>          | <b>-0,010 (-0,014; -0,007)</b> | -                                | -                           |
| Ciężkie lub umiarkowane krwawienie wg GUSTO     |                             |                        | 199 (2,2)             | 328 (3,6)             | <b>0,60 (0,51; 0,72)</b>          | <b>-0,01 (-0,02; -0,01)</b>    | -                                | -                           |
| Ciężkie krwawienie wg TIMI                      |                             |                        | 148 (2,6)             | 256 (4,1)             | <b>0,58 (0,47; 0,70)</b>          | <b>-0,012 (-0,016; -0,008)</b> | -                                | -                           |
| Ciężkie lub umiarkowane krwawienie wg TIMI      |                             |                        | 239 (1,6)             | 370 (2,8)             | <b>0,64 (0,55; 0,76)</b>          | <b>-0,015 (-0,020; -0,009)</b> | -                                | -                           |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane                   | ogółem                      |                        | 3182 (35,0)           | 3302 (36,5)           | <b>0,96 (0,92; 1,00), p=0,04</b>  | bd                             | <b>0,96 (0,92; 1,00), p=0,04</b> | <b>-0,01 (-0,03; -0,00)</b> |
|                                                 | związane z leczeniem#       | ARISTOTLE-J            | 5 (4,2)               | 4 (5,3)               | 1,32 (0,37; 4,72)                 | -                              |                                  |                             |
|                                                 |                             | migotanie przedsionków | ARISTOTLE-J           | 0 (0)                 | 1 (1,3)                           | 0,35 (0,01; 8,50)              | -                                | -                           |
|                                                 | Zdarzenia niepożądane       | zapalenie płuc         | ARISTOTLE             | 301 (3,3)             | 287 (3,2)                         | 1,04 (0,89; 1,22)              | -                                | -                           |
| ogółem                                          |                             | 202 (2,2)              |                       | 231 (2,6)             | 0,87 (0,72; 1,05)                 | -                              | -                                | -                           |
| ogółem                                          |                             | ARISTOTLE-J            | 7406 (81,5)           | 7521 (83,1)           | <b>0,98 (0,97; 0,99), p=0,005</b> | bd                             | 1,06 (0,84; 1,34)                | -                           |
|                                                 |                             |                        | 42 (59,2)             | 35 (46,7)             | 1,27 (0,93; 1,73)                 | -                              |                                  |                             |
| Przerwanie leczenia                             | związane z leczeniem#       | ARISTOTLE-J            | 17 (23,9)             | 10 (13,3)             | 1,80 (0,88; 3,65)                 | -                              | -                                | -                           |
|                                                 | zdarzenia niepożądane       | ARISTOTLE              | 688 (7,6)             | 758 (8,4)             | <b>0,90 (0,82; 1,00), p=0,05</b>  | -0,01 (-0,02; -0,00)           | <b>0,90 (0,82; 1,00), p=0,05</b> | -0,01 (-0,02; -0,00)        |

|                                                                                        |                                                       |             |                        |                       |                                |                   |   |   |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|-------------------|---|---|---|
|                                                                                        |                                                       | ARISTOTLE-J | 4 (5,6)                | 4 (5,3)               | 1,06 (0,27; 4,06)              | -                 |   |   |   |
|                                                                                        | z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem | ARISTOTLE-J | 2 (2,8 <sup>1</sup> )  | 1 (1,3)               | 2,11 (0,20; 22,79)             | -                 | - | - |   |
| Krwawienie z nosa                                                                      | jakiegolwiek powód                                    |             | 4 (5,6)                | 4 (5,3)               | 1,06 (0,27; 4,06)              | -                 | - | - |   |
|                                                                                        | związane z leczeniem                                  |             | 2 (2,8)                | 4 (5,3)               | 0,53 (0,10; 2,79)              | -                 | - | - |   |
| Obecność krwi w moczu                                                                  | jakiegolwiek powodu                                   |             | 3 (4,2)                | 4 (5,3) <sup>2</sup>  | 0,79 (0,18; 3,42) <sup>3</sup> | -                 | - | - |   |
|                                                                                        | związana z leczeniem                                  |             | 3 (4,2)                | 3 (4,0)               | 1,06 (0,22; 5,06)              | -                 | - | - |   |
| Zapalenie nosogardzieli z jakiegokolwiek powodu                                        |                                                       |             |                        | 8 (11,3)              | 7 (9,3)                        | 1,21 (0,46; 3,16) | - | - | - |
| ALT > 3x GGN                                                                           |                                                       | ARISTOTLE   | 100 (1,1) <sup>A</sup> | 89 (1,0) <sup>B</sup> | 1,12 (0,84; 1,49)              | -                 | - | - |   |
| AST lub ALT ≥ 3 x GGN i bilirubina całkowita ≥ 2 x GGN                                 |                                                       |             |                        | 30 (0,3) <sup>C</sup> | 31 (0,4) <sup>D</sup>          | 0,96 (0,58; 1,59) | - | - | - |
| AST lub ALT ≥ 3 x GGN, bilirubina całkowita ≥ 2 x GGN i fosfataza a kaliczna < 2 x GGN |                                                       |             |                        | 17 (0,2) <sup>E</sup> | 19 (0,2) <sup>F</sup>          | 0,89 (0,46; 1,71) | - | - | - |

\*populacja z badania ARISTOTLE, \*\*populacja z badania ARISTOTLE-J, \*\*\*wartości mogą nieznacznie odbiegać od tych z publikacji źródłowych – oszacowania autorów AKL wnioskodawcy, # w tym zdarzenia niepożądane, których związek z ocenianym lekiem był pewny, prawdopodobny lub możliwy wg badacza, <sup>A</sup> N=8790, <sup>B</sup> N=8759, <sup>C</sup> N=8 788, <sup>D</sup> N=8 765, <sup>E</sup> 8 786, <sup>F</sup> 8755, <sup>G</sup> N=71, <sup>H</sup> N=75, <sup>1</sup> wartość z publikacji, w AKL wnioskodawcy podano 4,2%, <sup>2</sup> wartość z publikacji, w AKL wnioskodawcy podano 3 (4,0), <sup>3</sup> wartość obliczona przez analityka AOTM, w AKL wnioskodawcy podano 1,06 (0,22; 5,06).

W badaniu ARISTOTLE wykazano, że apiksaban w porównaniu do warfaryny **istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko: dużego lub istotnie klinicznie mniejszego krwawienia, dużego krwawienia, dużego krwawienia wewnątrzczaszkowego, dużego krwawienia w pozostałych lokalizacjach, krwawienia ogółem, ciężkiego krwawienia wg GUSTO i TIMI, ciężkiego lub umiarkowanego krwawienia wg GUSTO i TIMI, zdarzeń niepożądanych ogółem, odnośnie ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (p=0,04) i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych różnice znalazły się na granicy znamienności statystycznej (p=0,05).**

Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: dużego krwawienia do przewodu pokarmowego, ciężkiego migotania przedsionków, ciężkiego zapalenia płuc, wzrostu ALT ≥ 3 x GGN, wzrostu AST lub ALT ≥ 3 x GGN i bilirubiny całkowitej ≥ 2 x GGN oraz wzrostu AST lub ALT ≥ 3 x GGN, bilirubiny całkowitej ≥ 2 x GGN i fosfatazy alkalicznej < 2 x GGN.

W badaniu ARISTOTLE-J nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stosunku do: dużego lub istotnie klinicznie mniejszego krwawienia, dużego krwawienia, istotnie klinicznie mniejszego krwawienia, małego krwawienia, ciężkich niepożądanych zdarzeń ogółem, ciężkich niepożądanych zdarzeń związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, krwawienia z nosa ogółem, krwawienia z nosa związanego z leczeniem, obecności krwi w moczu ogółem, obecności krwi w moczu związanej z leczeniem, zapalenia nosogardzieli ogółem.

Metaanaliza wyników **wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka dużego lub istotnie klinicznie mniejszego krwawienia oraz dużego krwawienia na korzyść apiksabanu.** Skumulowane wyniki dotyczące: **ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (p=0,04) oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (p=0,05) znalazły się na granicy znamienności statystycznej.** Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w kumulacji wyników dotyczących zdarzeń niepożądanych ogółem.

#### Subpopulacje pacjentów

W badaniu ARISTOTLE pomiędzy apiksabanem a warfaryną wykazano **znamiennie statystyczne zmniejszenie ryzyka: dużego krwawienia w podgrupie pacjentów z brakiem udaru lub TIA w wywiadzie, w subpopulacji chorych z przebyłym udarem lub TIA, w podgrupie z łagodną niewydolnością nerek i subpopulacją z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek oraz krwawienia ogółem, krwawienia wewnątrzczaszkowego w podgrupie pacjentów z brakiem udaru lub TIA w wywiadzie oraz w subpopulacji chorych z przebyłym udarem lub TIA.**

Pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stosunku do dużego krwawienia dla podgrupy pacjentów z prawidłową funkcją nerek oraz krwawienia do przewodu pokarmowego dla podgrupy pacjentów z brakiem udaru lub TIA w wywiadzie oraz z przebyłym udarem lub TIA.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa apiksaban vs kwas aceylosalicylowy [wg tab. 38-46 AKL wnioskodawcy].

| Punkt końcowy                                                     | Badanie  | n/N (%)                 |                         | RR <sup>D</sup><br>(95% CI)      | RD<br>(95% CI)                 |
|-------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
|                                                                   |          | API (N=2808)            | ASA (N=2791)            |                                  |                                |
| Duże krwawienie                                                   | AVERROES | 44 (1,57)               | 39 (1,40)               | 1,12 (0,73; 1,72)                | -                              |
| Duże krwawienie ( <i>on-treatment</i> ) <sup>A</sup>              |          | 45 (1,4**)              | 29 (0,9**)              | 1,56 (0,96; 2,45)***             | -                              |
| <u>wewnątrzczaszkowe</u>                                          |          | 11 (0,39)               | 13 (0,47)               | 0,84 (0,38; 1,87)                | -                              |
| - w tym podtwardówkowe                                            |          | 4 (0,14)                | 2 (0,07)                | 1,99 (0,36; 10,84)               | -                              |
| - w tym pozostałe                                                 |          | 1 (0,04)                | 2 (0,07)                | 0,50 (0,05; 5,48)                | -                              |
| <u>pozaczaszkowe lub niesklasyfikowane</u>                        |          | 33 (1,18)               | 27 (0,97)               | 1,21 (0,73; 2,01)                | -                              |
| - w tym do przewodu pokarmowego                                   |          | 12 (0,43)               | 14 (0,50)               | 0,85 (0,39; 1,84)                | -                              |
| - w tym inne niż do przewodu pokarmowego                          |          | 20 (0,71)               | 13 (0,47)               | 1,53 (0,76; 3,07)                | -                              |
| prowadzące do zgonu                                               |          | 4 (0,14)                | 6 (0,21)                | 0,66 (0,19; 2,35)                | -                              |
| Istotnie klinicznie mniejsze krwawienie                           |          | 96 (3,42)               | 84 (3,01)               | 1,14 (0,85; 1,52)                | -                              |
| Małe krwawienie                                                   |          | 188 (6,70)              | 153 (5,48)              | 1,22 (0,99; 1,50)                | -                              |
| Pacjenci z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi ogółem <sup>E</sup> |          | 622 (22,15)             | 760 (27,23)             | <b>0,81 (0,74; 0,89)</b>         | <b>-0,05 (-0,07; -0,03)</b>    |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem <sup>F</sup>                 |          | 1063 (37,86)            | 1276 (45,72)            | <b>0,83 (0,78; 0,88)</b>         | <b>-0,08 (-0,10; -0,05)</b>    |
| Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych                |          | bd (17,9 <sup>B</sup> ) | bd (20,5 <sup>B</sup> ) | <b>0,87 (0,78; 0,99), p=0,03</b> | <b>-0,026 (bd)<sup>C</sup></b> |
| Zaburzenia serca ogółem                                           |          | 316 (11,25)             | 338 (12,11)             | 0,93 (0,80; 1,07)                | -                              |
| Arytmia                                                           |          | 120 (4,27)              | 126 (4,51)              | 0,95 (0,74; 1,21)                | -                              |
| Zaburzenia tętnic wieńcowych                                      |          | 61 (2,17)               | 69 (2,47)               | 0,88 (0,63; 1,24)                | -                              |
| Niewydolność serca                                                |          | 121 (4,31)              | 130 (4,66)              | 0,93 (0,73; 1,18)                | -                              |
| Zaburzenia układu pokarmowego                                     |          | 68 (2,42)               | 78 (2,79)               | 0,87 (0,63; 1,19)                | -                              |
| Zakażenie i zarażenie pasożytnicze                                |          | 117 (4,17)              | 148 (5,30)              | <b>0,79 (0,62; 1,00), p=0,46</b> | -0,01 (-0,02; -0,00)           |
| Infekcje – niespecyficzny patogen                                 |          | 86 (3,1)                | 115 (4,1)               | <b>0,74 (0,57; 0,98)</b>         | bd                             |
| Uraz, zatrucie i pow kłania                                       |          | 61 (2,17)               | 61 (2,19)               | 0,99 (0,70; 1,41)                | -                              |
| Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony                         |          | 55 (1,96)               | 57 (2,04)               | 0,96 (0,66; 1,38)                | -                              |
| Zaburzenia układu nerwowego ogółem                                |          | 85 (3,03)               | 183 (6,56)              | <b>0,46 (0,36; 0,59)</b>         | <b>-0,02 (-0,03; -0,01)</b>    |
| Zaburzenia naczyniowe w ośrodkowym układzie nerwowym              |          | 54 (1,92)               | 135 (4,84)              | <b>0,40 (0,29; 0,54)</b>         | <b>-0,03 (-0,04; -0,02)</b>    |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia             |          | 69 (2,46)               | 75 (2,69)               | 0,91 (0,66; 1,26)                | -                              |
| AST lub ALT ≥ 3 x GGN                                             |          | 38 (1,35)               | 44 (1,58)               | 0,86 (0,56; 1,32)                | -                              |
| AST lub ALT ≥ 10 x GGN                                            |          | 4 (0,14)                | 5 (0,18)                | 0,80 (0,21; 2,96)                | -                              |
| AST lub ALT ≥ 3 x GGN i bilirubina całkowita ≥ 2 x GGN            |          | 6 (0,21)                | 10 (0,36)               | 0,60 (0,22; 1,64)                | -                              |

<sup>A</sup> populacja obejmująca zdarzenia, które wystąpiły u pacjentów podczas leczenia (tj. ≤ 2 dni po trwałym przerwaniu leczenia); <sup>B</sup> %/rok; <sup>C</sup> 95% CI za Connolly 2011; <sup>D</sup> oszacowania na podstawie częstości występowania zdarzenia w grupie apiksabanu i kwasu acetylosalicylowego; <sup>E</sup> AKL wnioskodawcy podano, że chodzi o ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, natomiast w dodatku do badania AVERROES, że o pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi; <sup>F</sup> w AKL wnioskodawcy podano, że chodzi o zdarzenia niepożądane ogółem, natomiast z dodatku do badania AVERROES wynika, że o ciężkie zdarzenia niepożądane.

W badaniu AVERROES wykazano, że apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego **istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, infekcji, zaburzeń układu nerwowego ogółem, zaburzeń naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym, odnośnie zakażeń i zarażeń pasożytniczych różnice znalazły się na granicy znamienności statystycznej.**



Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: dużych krwawień, dużych krwawień wewnątrzczaszkowych, dużych krwawień pozaczaszkowych lub niesklasyfikowanych, istotnie klinicznie mniejszych krwawień, małych krwawień, zaburzeń serca ogółem, arytmii, zaburzeń tętnic wieńcowych, niewydolności serca, zaburzeń układu pokarmowego; urazów, zatruc i powikłań; nowotworu łagodnego, złośliwego i nieokreślonego; zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia; wzrostu AST lub ALT  $\geq 3 \times$  GGN; wzrostu AST lub ALT  $\geq 10 \times$  GGN oraz wzrostu AST lub ALT  $\geq 3 \times$  GGN i bilirubiny całkowitej  $\geq 2 \times$  GGN.

### Informacje z ChPL Eliquis

W badaniach dotyczących zapobiegania żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów (N=5 924) otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. Częstymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) były: niedokrwistość, krwawienie (w tym krwiak i krwawienie z pochwy i cewki moczowej), wylew podskórny i nudności.

W dwóch badaniach (III fazy) dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków działania niepożądane wystąpiły u 24,4% pacjentów (apiksaban vs warfaryna) oraz u 9,6% pacjentów (apiksaban vs kwas acetylosalicylowy) (N=11 886) otrzymujących apiksaban dwa razy na dobę (w dawce 5 mg lub 2,5 mg). Częstymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) były: krwawienie z nosa, wylew podskórny, krwimocz, krwotok w obrębie oka (w tym spojówkowe), krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawe wymioty i smoliste stolce), krwawienie z odbytnicy i dziąseł, inne krwawienie i krwiak.

Zastosowaniu produktu Eliquis może towarzyszyć zwiększone ryzyko utajonego lub jawnego krwawienia z każdej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i ciężkość mogą być różne w zależności od lokalizacji i stopnia lub nasilenia krwawienia.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania apiksabanu na stronach FDA, EMA i URPL (stan na 21.01.2013 r.).

Analitik Agencji na stronie EMA odnalazł jedynie informację, że produkt leczniczy Eliquis znajduje się pod dodatkową obserwacją, a na stronie FDA – *risk evaluation and mitigation strategy (REMS)*, którego celem było poinformowanie świadczeniodawców o zwiększonym ryzyku zdarzeń zakrzepowych, w tym udaru, u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, kiedy przerywa się leczenie Eliquis bez wprowadzenia odpowiedniego alternatywnego antykoagulantu.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny i wykonano metaanalizę wyników. Włączono do niej 3 randomizowane badania kliniczne obejmujące pacjentów z migotaniem przedsionków (także z trzepotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE) z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka udaru, w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną – ARISTOTLE (III fazy) i ARISTOTLE-J (fazy II) oraz apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym – AVERROES (III fazy).

**Skuteczność kliniczna:** Zarówno wyniki badania ARISTOTLE, jak i kumulacja wyników badania ARISTOTLE i ARISTOTLE-J wykazały, że apiksaban w porównaniu z warfaryną **istotnie statystycznie redukował ryzyko: udaru mózgu ogółem**, chociaż w badaniu ARISTOTLE-J nie osiągnięto znamienych statystycznie różnic w stosunku do tego punktu końcowego. Wyniki badania ARISTOTLE wykazały także **znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka na korzyść apiksabanu** odnośnie: **udar mózgu krwotocznego, udaru mózgu prowadzącego do zgonu, udaru mózgu prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu** oraz złożonych punktów końcowych, tj.: **udar mózgu lub zatorowości układowej** (pierwszorzędowy punkt końcowy); **udar mózgu, zatorowości układowej lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału mięśnia sercowego lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układowej lub dużego krwawienia; udaru mózgu, zatorowości układowej, dużego krwawienia lub zgonu**. Wyniki dla **zgonu z jakiegokolwiek przyczyny znalazły się na granicy istotności statystycznej** ( $p=0,05$ ). Pomiędzy badanymi grupami nie wykazano znamienych statystycznie różnic odnośnie: **udar mózgu niedokrwinnego lub nieokreślonego, przemijającego ataku niedokrwinnego, zatorowości układowej, zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich, zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe** w badaniu ARISTOTLE i przemijającego ataku niedokrwinnego w badaniu ARISTOTLE-J.

W badaniu AVERROES apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego **znamienne statystycznie redukował ryzyko: udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niedokrwinnego, udaru mózgu**



prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu, zatorowości układowej, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz złożonych punktów końcowych, tj.: **udar mózgu lub zatorowości układowej; udaru mózgu, zatorowości układowej lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału mięśnia sercowego, zgonu lub dużego krwawienia.** Pomiędzy ocenianymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: udaru mózgu nieokreślonego, udaru mózgu krwotocznego, zawału mięśnia sercowego, zgonu ogółem oraz zgonu z przyczyn naczyniowych.

Analiza subpopulacji (badanie ARISTOTLE) wykazała, że apiksabanu w porównaniu z warfaryną **znamiennie statystycznie zmniejszał ryzyko: udaru krwotocznego, udaru prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu** u pacjentów z brakiem udaru lub TIA w wywiadzie; **udar mózgu ogółem, udaru krwotocznego** u chorych z przebyłym udarem lub TIA; **udar mózgu lub zatorowości układowej, udaru krwotocznego** u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek oraz **udar krwotocznego** u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. W stosunku do udaru mózgu lub zatorowości układowej, udaru mózgu, czy zgonów dla ww. podgrup pacjentów nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic. Analiza podgrup (badanie AVERROES) wykazała, że apiksabanu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym **znamiennie statystycznie redukuje ryzyko: udaru mózgu lub zatorowości układowej, udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niedokrwinnego lub nieokreślonego, udaru prowadzącego do zgonu lub inwalidztwa** u pacjentów zarówno z brakiem jaki i przebyłym udarem lub TIA. W stosunku do udaru krwotocznego dla wyodrębnionych podgrup pacjentów nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

Bezpieczeństwo: Zarówno wyniki badania ARISTOTLE, jaki i kumulacja wyników badania ARISTOTLE i ARISTOTLE-J wykazały, że apiksaban w porównaniu z warfaryną **istotnie statystycznie redukuje ryzyko: dużego krwawienia oraz dużego lub istotnie klinicznie mniejszego krwawienia**, chociaż w badaniu ARISTOTLE-J nie osiągnięto znamiennych statystycznie różnic dla tych punktów końcowych. W badaniu ARISTOTLE wykazano także **istotne statystyczne zmniejszenie ryzyka na korzyść apiksabanu** odnośnie: **dużego krwawienia wewnątrzczaszkowego, dużego krwawienia w pozostałych lokalizacjach, krwawienia ogółem, ciężkiego krwawienia wg GUSTO i TIMI, ciężkiego lub umiarkowanego krwawienia wg GUSTO i TIMI oraz zdarzeń niepożądanych ogółem**, dla którego to punktu końcowego nie osiągnięto znamiennych statystycznie różnic w badaniu ARISTOTLE-J ani w metaanalizie wyników z tych badań. **Na granicy znamienności statystycznej** znalazły się wyniki z badania ARISTOTLE oraz skumulowane wyniki (ARISTOTLE i ARISTOTLE-J) dotyczące: **przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych** ( $p=0,05$ ) oraz **ciężkich niepożądanych zdarzeń ogółem** ( $p=0,05$ ), natomiast nie osiągnięto dla tych punktów końcowych znamiennych statystycznie różnic w badaniu ARISTOTLE-J. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: dużego krwawienia do przewodu pokarmowego, ciężkiego migotania przedsionków, ciężkiego zapalenia płuc, wzrostu ALT  $\geq 3 \times$  GGN, wzrostu AST lub ALT  $\geq 3 \times$  GGN i bilirubiny całkowitej  $\geq 2 \times$  GGN oraz wzrostu AST lub ALT  $\geq 3 \times$  GGN, bilirubiny całkowitej  $\geq 2 \times$  GGN i fosfatazy alkalicznej  $< 2 \times$  GGN w badaniu ARISTOTLE oraz istotnie klinicznie mniejszego krwawienia, małego krwawienia, ciężkich niepożądanych zdarzeń związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, krwawienia z nosa ogółem, krwawienia z nosa związanego z leczeniem, obecności krwi w moczu ogółem, obecności krwi w moczu związanej z leczeniem, zapalenia nosogardzieli ogółem w badaniu ARISTOTLE-J.

W badaniu AVERROES apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego **istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, infekcji, zaburzeń układu nerwowego ogółem, zaburzeń naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym**, a różnice dotyczące **zakażeń i zarażeń pasożytniczych znalazły się na granicy znamienności statystycznej**. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: dużych krwawień, dużych krwawień wewnątrzczaszkowych, dużych krwawień pozaczaszkowych lub niesklasyfikowanych, istotnie klinicznie mniejszych krwawień, małych krwawień, zaburzeń serca ogółem, arytmii, zaburzeń tętnic wieńcowych, niewydolności serca, zaburzeń układu pokarmowego; urazów, zatruc i powikłań; nowotworu łagodnego, złośliwego i nieokreślonego; zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia; wzrostu AST lub ALT  $\geq 3 \times$  GGN; wzrostu AST lub ALT  $\geq 10 \times$  GGN oraz wzrostu AST lub ALT  $\geq 3 \times$  GGN i bilirubiny całkowitej  $\geq 2 \times$  GGN.

Analiza subpopulacji (badanie ARISTOTLE) wykazała, że apiksaban w porównaniu do warfaryny **znamiennie statystycznie zmniejsza ryzyko: dużego krwawienia** u pacjentów zarówno z brakiem, jak i przebyłym udarem lub TIA w wywiadzie, u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek **oraz krwawienia ogółem, krwawienia wewnątrzczaszkowego** u pacjentów zarówno z brakiem, jak i przebyłym udarem lub TIA w wywiadzie. Pomiędzy ocenianymi opcjami terapeutycznymi nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w stosunku do dużego krwawienia u pacjentów z prawidłową funkcją nerek

oraz krwawienia do przewodu pokarmowego u chorych zarówno z brakiem, jak i przebyłym udarem lub TIA w wywiadzie.

Wg ChPL Eliquis do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: niedokrwistość, krwawienie (w tym krwiak i krwawienie z pochwy i cewki moczowej), wylew podskórny i nudności.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Poniżej podano informacje o 3 włączonych do AE wnioskodawcy badaniach ekonomicznych, tj.: Kamel 2012, Lee 2012, Lee 2012a dotyczących ocenianej technologii medycznej.

Ponadto analityk Agencji odnalazł inne badania: Harrington 2013 i Coyle 2013 (raport CADTH – Wells 2012) oraz raporty HTA: Edwards 2012 (BMJ-TAG), Wisloff 2013 (NKCHS) i NCP 2013, które także opisano w poniższej tabeli. Niniejsze publikacje opublikowano po dacie złożenia przedmiotowego wniosku, z wyjątkiem raportu Edwards 2012 i Wells 2012.

W poniższej tabeli podano wyniki głównie dla analizowanych w AE wnioskodawcy porównań.

Tabela 19. Opublikowane analizy ekonomiczne [wg tab. 38 AE wnioskodawcy i publikacji źródłowych].

| Badanie                                                                                                                                                                       | Kraj   | Porównania                                                               | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Wyniki/Wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Coyle 2013, Wells 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grant z Canadian Institutes of Health Research (CIHR) - Drug Safety and Effectiveness Network (DSEN).</p> | Kanada | Warfaryna, dabigatran 110 i 150 mg 2x dziennie, rywaroksaban i apiksaban | <p><u>Populacja:</u> pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków wymagający antykoagulantów (wydzielono grupy ryzyka udaru CHADS2 <math>&lt; 2</math>, <math>2 \geq 2</math>).</p> <p><u>Analiza:</u> kosztów-użyteczności.</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika.</p> <p><u>Horyzont:</u> dożywotni (maksymalnie 40 lat po rozpoczęciu leczenia).</p> <p><u>Model:</u> Markowa, kohortowy.</p> <p><u>Uwzględnione stany zdrowia:</u> brak zdarzenia, duży udar, mały udar, udar śmiertelny, nieśmiertelny zawał serca, śmiertelny zawał serca, przemijający atak niedokrwienności, przemijający atak niedokrwienności niezakończony zgonem, śmiertelna zatorowość systemowa, krwotok wewnątrzmożgowy, duże krwawienie (bez krwotoku wewnątrzmożgowego), małe krwawienie, śmiertelne krwawienie, zgon.</p> <p><u>Źródło danych o skuteczności:</u> badania ARISTOTLE (ap ksaban), RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rywaroksaban).</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> 5% dla efektów zdrowotnych, w analizie wrażliwości testowano 0%, 3% i 10% dla kosztów.</p> | <p><b>Wyniki:</b> Dabigatran 150 mg i apiksaban były najbardziej opłacalne pod względem QALY (dla obu: 6,617). ICUR dla ap ksaban vs warfaryna wyniósł 24 312 \$. Dabigatran 150 mg zdominował dabigatran 110 mg, apiksaban i rywaroksaban. Apiksaban zdominował rywaroksaban i dabigatran 110 mg.</p> <p>W deterministycznej analizie wrażliwości wykazano, że apiksaban może być opłacalny przy zmniejszeniu jego ceny o 10% i 20% (maksymalna chęć do zapłaty odpowiednio: 18 077 \$/QALY i 11 742 \$/QALY), a przy przerwaniu leczenia niezwiązanego ze zdarzeniem naczyniowym apiksaban produkował więcej QALY niż dabigatran 150 mg z ICUR 21 911 \$/QALY vs warfaryna.</p> <p>Analiza progowa: ap ksaban mógł być bardziej opłacalny niż dabigatran 150 mg, gdy jego cena spadła do 3,01 \$/tabletkę.</p> <p>Analiza probabilistyczna podkreśliła niepewność związaną z opłacalnością: apiksaban był terapią optymalną w 44,1%, a warfaryna – w 1,4% (dabigatran 150 mg w 50,8%, rywaroksaban w 2,1%, dabigatran 110 mg w 1,6%). Wyniki kształtowały się od 40 000 do 100 000\$ (maksymalna chęć do zapłaty wynosiła 50 000\$).</p> <p>Wyniki dla subpopulacji: dabigatran 150 mg był optymalną technologią dla pacjentów z CHADS2 <math>&lt; 2</math> lub <math>&gt; 2</math> z wcześniejszym mniejszym udarem, w wieku <math>&lt; 60</math> lat i 70 lat oraz czasem w przedziale terapeutycznym <math>&lt; 66\%</math>, a apiksaban mógł być optymalny, jeżeli pacjenci mieli CHADS2=2, <math>&gt; 2</math> bez wcześniejszego udaru, 80 lat lub czas w przedziale terapeutycznym <math>\geq 66\%</math>.</p> <p><b>Wnioski:</b> Wyniki były wysoce wrażliwe na charakterystyki pacjentów. (Riwaroksaban i dabigatran 110 mg były najmniej opłacalne). Dla różnych grup pacjentów apiksaban lub dabigatran 150 mg były optymalnymi technologiami.</p> |

|                                                                                                                           |                |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                           |                |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wybór pomiędzy tymi dwoma opcjami może spowodować spadek ceny apiksabanu i dalszą ocenę wpływu dużych i małych krwawień związanych z dabigatranem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Wisloff 2013</b><br><br><u>Źródła finansowania:</u> nie podano.                                                        | Norwegia       | Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, warfaryna                                                                                                            | <u>Populacja:</u> pacjenci z migotaniem przedsionków różnego stopnia ryzyka udaru.<br><u>Analiza:</u> kosztów-żyteczności.<br><u>Perspektywa:</u> płatnika.<br><u>Horyzont:</u> dożywotni.<br><u>Model:</u> Markowa.<br><u>Uwzględnione stany zdrowia:</u> 8 stanów, w tym migotanie przedsionków, niewydolność serca, konsekwencje umiarkowanego udaru <sup>A</sup> , konsekwencje ciężkiego udaru <sup>A</sup> , zgon i migotanie przedsionków z wcześniejszym ostrym zawałem serca, udarem lub dużymi krwawieniami z układu pokarmowego.<br><u>Źródło danych o skuteczności:</u> badania ARISTOTLE i AVERROES (apiksaban), RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rywaroksaban).<br><u>Stopa dyskontowa:</u> 4% dla kosztów i efektów zdrowotnych. | <b>Wyniki:</b> Dla pacjentów z CHA2DS2-VASc=2 i HAS-BLED=1 (wysokie ryzyko udaru) warfaryna i dabigatran 150 mg zdominowały inne oceniane leki.<br>Symulacja 1 000 powtórzeń wykazała, że apiksaban był opłacalny w 28% (dabigatran 150 mg w 52%, rywaroksaban w 18%) w porównaniu do warfaryny w grupie pacjentów z umiarkowanym i wysokim ryzykiem udaru.<br>W przypadku, gdy wszystkie leki były porównywane do siebie apiksaban miał najwyższą oczekiwaną efektywność w grupie pacjentów z CHA2DS2-VASc=1, (a dabigatran 150 mg we wszystkich wyodrębnionych grupach ryzyka) przy progu opłacalności wynoszącym 588 000 NOK/QALY.<br><b>Wnioski:</b> Jest wysoce niepewne, który z doustnych antykoagulantów jest najbardziej opłacalny.                                                                                                                                                                                                |
| <b>NCP 2013</b><br><br><u>Źródła finansowania:</u> nie podano.                                                            | Irlandia       | apiksaban vs warfaryna lub aspiryna lub dabigatran lub rywaroksaban                                                                                       | <u>Populacja:</u> pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których zapobiegano udarowi i zatorowości systemowej.<br><u>Analiza:</u> kosztów-żyteczności.<br><u>Perspektywa:</u> płatnika.<br><u>Horyzont:</u> dożywotni.<br><u>Model:</u> Markowa<br><u>Uwzględnione stany zdrowia:</u> brak danych.<br><u>Źródło danych o skuteczności:</u> badania ARISTOTLE i AVERROES (apiksaban), RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rywaroksaban).<br><u>Stopa dyskontowa:</u> brak danych.                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Wyniki:</b> ICER=11 087 €/QALY i 16 533 €/QALY dla apiksabanu vs warfaryna (pacjenci odpowiedni do przyjmowania warfaryny) odpowiednio w populacji <i>General Medical Services</i> i <i>Drug Payment Scheme</i> .<br>Apiksaban był opłacalny w stosunku do dabigatranu i rywaroksabanu (pacjenci odpowiedni do przyjmowania warfaryny) oraz aspiryny (pacjenci nieodpowiedni do przyjmowania warfaryny).<br>Biorąc pod uwagę prób opłacalności (45 000 €/QALY) apiksaban będzie miał najwyższe prawdopodobieństwo bycia opłacalnym zarówno w populacji pacjentów odpowiednich do leczenia warfaryną (vs. warfaryna, rywaroksaban, dabigatran), jak i nieodpowiednich do takiego leczenia (vs. aspiryna) w <i>General Medical Services</i> .<br><b>Wnioski:</b> Apiksaban można uznać za opłacalny w zapobieganiu udarowi i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, przy progu równym 45 000 €/QALY. |
| <b>Edwards 2012</b><br><br><u>Źródła finansowania:</u> National Institute of Health Research Technology Assessment Panel. | Anglia i Walia | Apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, warfaryna (populacja odpowiednia do leczenia warfaryną).<br>Dodatkowo: apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, aspiryna | <u>Populacja:</u> pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których zapobiegano udarowi i zatorowości systemowej (chorzy odpowiedni lub nieodpowiedni do leczenia warfaryną).<br><u>Analiza:</u> kosztów-żyteczności.<br><u>Perspektywa:</u> płatnika i społeczna.<br><u>Horyzont:</u> dożywotni.<br><u>Model:</u> Markowa<br><u>Uwzględnione stany zdrowia:</u> 18, w tym: brak zdarzenia, udar niedokrwienny, udar krwotoczny, zatorowość systemowa lub zawał serca, inny krwotok śródczaszkowy, inne duże krwawienia, klinicznie istotne nieduże krwawienia, inne hospitalizacje z                                                                                                                                              | <b>Wyniki:</b> Populacja odpowiednia do leczenia warfaryną: ICER wyniósł 11 008 €/QALY dla apiksabanu vs warfaryny (różnica w QALY: 0,164 a w kosztach: 1 795 £).<br>Apiksaban zdominował rywaroksaban i dabigatran (jednak Komitet zaznaczył, że nie ma wystarczających dowodów, aby rozróżnić kosztową efektywność apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu w związku z różnicami w charakterystyce wejściowej pacjentów do badań i względnymi wynikami leczenia – metaanaliza sieciowa).<br>Populacja nieodpowiednia do leczenia warfaryną: ICER: 2 903 €/QALY dla apiksabanu vs aspiryny.<br>W deterministycznej analizie wrażliwości dla apiksabanu vs komparatory wszystkie oszacowane ICER < 20 000 €/QALY. Analiza probabilistyczna                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                              |                   |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              |                   | (populacja nieodpowiednia do leczenia warfaryną).                        | <p>przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon.</p> <p><u>Źródło danych o skuteczności:</u> badanie ARISTOTLE (ap ksaban), RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rywaroksaban).</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>wskazała, że apiksaban jest opłacalny dla 20 000 £/QALY i 30 000 £/QALY odpowiednio w 80% i 87%.</p> <p><b>Wnioski:</b> Decyzja o podjęciu leczenia apiksabanem powinna zostać podjęta po zapoznaniu pacjenta z ryzykiem i korzyściami jego stosowania w porównaniu do warfaryny, dabigatranu i rywaroksabanu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Harrington 2013</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie podano.</p> | Stany Zjednoczone | Apiksaban (5 mg), dabigatran (150 mg), rywaroksaban (20 mg) vs warfaryna | <p><u>Populacja:</u> pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków ze wzrostem ryzyka udaru (CHADS2 <math>\geq 1</math>), kliresem kreatyniny <math>\geq 50</math> ml/min i brakiem wcześniejszych przeciwwskazań do antykoagulantów.</p> <p><u>Analiza:</u> kosztów-użyteczności.</p> <p><u>Perspektywa:</u> społeczna.</p> <p><u>Horyzont:</u> 30 lat lub do zgonu (średnia wieku kohorty: 70 lat).</p> <p><u>Model:</u> Markowa, kohortowy.</p> <p><u>Uwzględnione stany zdrowia:</u> brak zdarzenia, udar niedokrwienny, krwotok śródczaszkowy, zawał serca, zgon.</p> <p><u>Źródło danych o skuteczności:</u> badanie ARISTOTLE (ap ksaban), RE-LY (dabigatran), ROCKET-AF (rywaroksaban)</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych.</p>                                                                                                            | <p><b>Wyniki:</b> W scenariuszu podstawowym warfaryna była najtańsza i wiązała się z 77 813+-22 23 \$, (następnie rywaroksaban: 78 738+-1 852 \$, dabigatran: 8 2719+-1 959 \$) a apiksaban z 8 5326+-1 512 \$. Apiksaban miał najwyższe QALY wynoszące: 8,47+-0,06 (następnie dabigatran: 8,41+-0,07, rywaroksaban: 8,26+-0,06) a warfaryna: 7,97+-0,04. ICUR dla apiksaban vs warfaryna wyniósł: 15 026 \$/QALY, czyli poniżej progu opłacalności: 50 000 \$/QALY.</p> <p>W analizie probabilistycznej apiksaban (dabigatran, rywaroksaban) i warfaryna były opłacalne w odpowiednio: 45,1% (40%, 14,9%) i 0%.</p> <p><b>Wnioski:</b> U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i zwiększonym ryzykiem udaru apiksaban, dabigatran i rywaroksaban były kosztowo-efektywne do warfaryny. Opłacalność nowych leków przeciwzakrzepowych zależała od cen terapii w USA i neurologicznych zdarzeń związanych z rywaroksabanem.</p> |
| <p><b>Kamel 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie podano.</p>      | Stany Zjednoczone | apiksaban vs warfaryna                                                   | <p><u>Populacja:</u> pacjenci po udarze lub przemijającym ataku niedokrwiennym z migotaniem przedsionków.</p> <p><u>Analiza:</u> kosztów-użyteczności.</p> <p><u>Perspektywa:</u> społeczna.</p> <p><u>Horyzont:</u> 20 lat lub do zgonu (średnia wieku kohorty: 70 lat).</p> <p><u>Model:</u> Markowa, kohortowy.</p> <p><u>Uwzględnione stany zdrowia:</u> brak zdarzenia, udar niedokrwienny (zakończony zgonem, łagodny, umiarkowany lub ciężki), przemijający atak niedokrwienny, udar krwotoczny (zakończony zgonem, łagodny, umiarkowany lub ciężki), kolejny udar niedokrwienny lub udar niedokrwienny i udar krwotoczny, krwotok wewnątrzczaszkowy, zawał serca, zgon.</p> <p><u>Źródło danych o skuteczności:</u> badanie ARISTOTLE i inne dotyczące stosowania warfaryny w migotaniu przedsionków.</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych.</p> | <p><b>Wyniki:</b> Stosowanie ap ksabanu pozwala uzyskać o 0,28 QALY więcej przy dodatkowym nakładzie kosztów wynoszącym 3 200 \$. Tym samym ICUR wynosi 11 400 \$.</p> <p>Analiza probabilistyczna wykazała, że 62% symulacji wskazywało na efektywność kosztową stosowania apiksabanu dla progu wynoszącego 50 000 \$/QALY, natomiast 81% dla progu wynoszącego 100 000 \$/QALY.</p> <p><b>Wnioski:</b> Apiksaban wydaje się być opłacalny w stosunku do warfaryny we wtórnej prewencji udaru, u pacjentów z migotaniem przedsionków, zakładając, że jest on wprowadzony w cenie zbliżonej do dabigatranu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Lee 2012</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak.</p>              | Stany Zjednoczone | apiksaban vs warfaryna                                                   | <p><u>Populacja:</u> chorzy z migotaniem przedsionków i 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego.</p> <p><u>Analiza:</u> kosztów-użyteczności.</p> <p><u>Perspektywa:</u> płatnika.</p> <p><u>Horyzont:</u> dożywni (średnia wieku kohorty: 65 lat).</p> <p><u>Model:</u> Markowa, kohortowy.</p> <p><u>Uwzględnione stany zdrowia:</u> brak zdarzenia, udar niedokrwienny (zakończony zgonem, łagodny, umiarkowany lub ciężki), przemijający atak niedokrwienny, udar krwotoczny (zakończony</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><b>Wyniki:</b> Profilaktyka za pomocą apiksabanu pozwala uzyskać 0,47 QALY i - 8 934 \$ w porównaniu z warfaryną. Wyniki analizy wskazały, że apiksaban jest terapią dominującą.</p> <p>Analiza wrażliwości wskazuje, że wnioski są zależne w największym stopniu od zmiany ceny apiksabanu oraz wartości danych dotyczących udaru krwotocznego. Spośród 10 000 przeprowadzonych symulacji w 57% przypadkach wykazano, że ap ksaban jest terapią dominującą, natomiast w 97% - terapią efektywną kosztowo (dla progu 50 000 \$ za QALY).</p> <p><b>Wnioski:</b> U pacjentów z migotaniem przedsionków i <math>\geq 1</math> dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru i ryzykiem początkowym krwawienia</p>                                                                                                                                                                                                                                    |



|                                                                    |                   |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    |                   |                                     | zgonem, łagodny, umiarkowany lub ciężki), krwotok wewnętrzny, inne krwawienie, zawał serca, zgon.<br><u>Źródło danych o skuteczności:</u> badanie ARISTOTLE i inne.<br><u>Stopa dyskontowa:</u> 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | wewnątrzczaszkowego 0,8% leczenie apiksabanem może być opłacalną alternatywą dla warfaryny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Lee 2012a</b><br><br><u>Źródła finansowania:</u><br>Nie podano. | Stany Zjednoczone | apiksaban vs kwas acetylosalicylowy | <u>Populacja:</u> chorzy z migotaniem przedsionków i 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwinnego, u których terapia antagonistami witaminy K zawiodła lub jest nieodpowiednia.<br><u>Analiza:</u> kosztów-żyteczności.<br><u>Perspektywa:</u> płatnika.<br><u>Horyzont:</u> 1 rok (okres trwania badania randomizowanego apiksabanu) oraz 10 lat.<br><u>Model:</u> Markowa, kohortowy.<br><u>Uwzględnione stany zdrowia:</u> zdrowi, odwracalny niedokrwiny deficyt neurologiczny, udar niedokrwiny mózgu (mały lub duży), krwawienie wewnętrzne (małe lub duże), udar niedokrwiny i krwawienie wewnętrzne, zawał mięśnia sercowego i zgon (+ 2 tymczasowe stany: małe krwawienie i zewnętrzne krwawienie niezakończone zgonem).<br><u>Źródło danych o skuteczności:</u> badanie AVERROES i inne.<br><u>Stopa dyskontowa:</u> 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych. | <b>Wyniki:</b> Całkowity koszt na pacjenta wyniósł: 3 454 \$ dla apiksabanu i 1 805 \$ dla aspiryny w okresie 1 roku oraz 44 232 \$ i 50 066\$ w okresie 10 lat. QALY wyniosło 0,96 i 0,96 w okresie 1 roku oraz 6,87 i 6,51 w okresie 10 lat, czyniąc apiksaban gorszą w krótszym okresie oraz dominującą technologią w dłuższym okresie.<br>Analiza probabilistyczna sugerowała, że apiksaban będzie kosztowo-efektywny w stosunku do aspiryny w 11% w okresie 1 roku oraz opłacalny lub dominujący w odpowiednio 96,7% lub 87,5% w okresie 10 lat (<50 000 \$/QALY).<br><b>Wnioski:</b> W okresie 1 roku apiksaban był bardziej kosztowny i nie bardziej skuteczny niż aspiryna, jednak w okresie 10-letnim stał się opłacalny i ostatecznie dominujący. |

<sup>A</sup> obejmował pacjentów po udarze mózgu, którzy odpowiednio żyli poza lub wewnątrz domów opieki; \*zauważono ograniczenia związane z oceną kosztów-efektywności, m.in.: różnice w charakterystyce wejściowej pacjentów do badań włączonych do metaanalizy sieciowej, powodowały trudności w ustaleniu wiarygodnej opłacalności apiksabanu vs inne nowe doustne antykoagulanty, model zakładał częstość występowania: udarów, zatorowości systemowej, zawału serca, krwawień, hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych z badań AVERROES, ARISTOTLE, ROCKET-AF i RE-LY, co budziło niepewność, ale było postępowaniem stosowanych w innych podobnych ocenach ekonomicznych, danych dotyczących jakości życia nie zbierano w badaniach oceniających apiksaban, ICER > 45 000 €/QALY, gdy horyzont czasowy zmniejszono do 2 lat.

W 7 publikacjach porównywano apiksaban z warfaryną, w 3 uwzględniono porównanie apiksaban vs kwas acetylosalicylowy, ponadto w 5 wzięto pod uwagę także dabigatran i rywaroksaban. We wszystkich 8 badaniach wykonano analizę kosztów-żyteczności głównie z perspektywy płatnika (6 z 7) i/lub społecznej (3 z 7) w dożywnym horyzoncie czasowym (7 z 8), z wyjątkiem publikacji Lee 2012a, w której rozpatrywano roczny i 10 letni horyzont czasowy. Efekty zdrowotne i koszty dyskontowano najczęściej w zakresie 3-5% rocznie.

W opisanych badaniach wykazano, że apiksaban może być technologią kosztowo-efektywną w porównaniu do warfaryny (6 z 7), w tym w populacji ze zwiększonym ryzykiem  $\geq 1$  punktów w skali CHADS2 (1 z 7), z umiarkowanym i wysokim ryzykiem udaru (1 z 7), a nawet dominującą w populacji pacjentów z 2,1 punktami w skali CHADS2 (1 z 7) bez przeciwwskazań do doustnych antykoagulantów.

Natomiast wnioski dla porównania apiksabanu do kwasu acetylosalicylowego zależą od przyjętego horyzontu czasowego, tj.: może być technologią gorszą w horyzoncie 1 roku, dominującą w 10 letnim (1 z 3) lub kosztowo efektywną w dożywnym horyzoncie czasowym (2 z 3) u pacjentów, dla których antagoniści witaminy K są nieodpowiedni.

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

[ ]

### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w związku z „udowodnioną w analizie klinicznej wyższą skutecznością kliniczną apiksabanu”.

### Porównywane interwencje

[ ]

### Perspektywa

[ ]

### Horyzont czasowy

[ ]

### Dyskontowanie

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA w scenariuszu podstawowym przyjęto 5% stopę dyskontową dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

### Koszty

Wzięto pod uwagę bezpośrednie koszty medyczne. Nie uwzględniono kosztów pośrednich i niemedycznych.

### Model

[ ]

Tabela 20. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg tab. 4, 7, 9-12, 14-16, 18-20, 22, 26-28 AE wnioskodawcy].

| Parametr                                     | Wartość                | Źródło                                                          |
|----------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Wyniki kliniczne                             |                        |                                                                 |
| Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego (HR) | apiksaban              | 1 <sup>C</sup> / 1 <sup>D</sup>                                 |
|                                              | aspiryna (I linia)     | 2,27 (1,59; 3,23) <sup>C</sup> / 2,27 (1,59; 3,23) <sup>D</sup> |
|                                              | aspiryna (II linia)    | 2,86 (1,59; 5,15) <sup>C</sup> / 2,86 (1,59; 5,15) <sup>D</sup> |
|                                              | antagoniści witaminy K | - / 1,087 (0,87; 1,35) <sup>D</sup>                             |
| [ ]                                          | [ ]                    | [ ]                                                             |



|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |                                                                                     |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |                                                                                     |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |                                                                                     |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |                                                                                     |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                    </span>                 | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
|                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |
| <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |                                                                                     | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> | <span style="background-color: yellow;">                                    </span> |

48/85

|             |  |  |  |  |  |
|-------------|--|--|--|--|--|
| <div></div> |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
| <div></div> |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
| <div></div> |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |
|             |  |  |  |  |  |

- W związku z tym, że udział acenokumarolu w refundowanych DDD antagonistów witaminy K w Polsce wynosi 66,22%, a wytyczne kliniczne nie różnicują zaleceń dotyczących warfaryny i acenokumarolu zakładając taką samą skuteczność obu substancji [ ]

- rozkład ciężkości udaru niedokrwinnego w skali Rankin dla apiksabanu i kwasu acetylosalicylowego (I linia) w populacji nieodpowiedniej do leczenia antagonistami witaminy K przyjęto na podstawie analizy post hoc badania AVERROES, natomiast dla apiksabanu i antagonisty witaminy K w populacji odpowiedniej do leczenia antagonistami witaminy K – na podstawie analizy post hoc badania ARISTOTLE, [ ]

## Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu (poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe – nie wykazano błędów związanych z wprowadzeniem danych i strukturą modelu), walidację konwergencji (poprzez porównanie modelu z innymi 3 odnalezionymi publikacjami ekonomicznymi – nie zaobserwowano większych różnic) oraz walidację zewnętrzną (poprzez porównanie wyników badań klinicznych apiksabanu z wynikami z modelu dla populacji i w horyzoncie czasowym badań klinicznych – nieznaczne różnice w częstości występowania zdarzeń, które nie faworyzowały żadnej z porównywanych technologii, ponieważ występowały one w obu grupach przyjmujących oceniane opcje terapeutyczne).

## Analiza wrażliwości

## Ograniczenia według wnioskodawcy

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr*                                                                                                                                                                                                                      | Wynik oceny<br>(TAK/NIE/?<br>/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                                        | -                      |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?                                                                                                                | TAK                                        | -                      |
| 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                                        | -                      |
| 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 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?                                                        | NIE | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 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** | TAK | <p>W AE wnioskodawcy, jak i we wniosku o objęcie refundacją podano, że apiksaban będzie refundowany za [REDACTED] zgodnie z art. 14 ust 1 pkt. 2 lit. a. [REDACTED]</p> <p>Natomiast biorąc pod uwagę zapisy ustawy o objęcie refundacją i ustalenie podstawy limitu na opakowaniu zarówno 5 mg 168 tabl., jak i 5 mg 56 tabl. powoduje, że leki te powinny być wydawane z odpłatnością 30% (miesięczny koszt stosowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę). [REDACTED] przyjęcie, jako podstawy limitu opakowania 2,5 mg 168 tabl. lub 2,5 mg 60 tabl. pozwala zaklasyfikować te leki do odpłatności ryczałtowej ([REDACTED])</p> <p>W związku z faktem, iż przyjęcie pierwszego rozwiązania wydaje się bardziej prawdopodobne niż drugiego (cena hurtowa za DDD jest mniejsza dla opakowań 5 mg, natomiast obrót ilościowy poszczególnych opakowań pozostaje nieznany, z czym wiąże się niepewność założenia), testowano je w obliczeniach własnych AOTM (patrz pkt. 4.5.4).</p> |

\* - 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)

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AE wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie zgłoszono istotnych uwag do struktury modelu. Jednak należy wspomnieć o jego małej przejrzystości, ponieważ w niniejszych modelach ekonomicznych (jeden model przedstawiał wyniki z perspektywy NFZ a drugi z perspektywy wspólnej) pozostawiono dane dotyczące porównań [REDACTED], które nie były rozpatrywane w polskiej AE. [REDACTED]

[redacted]. Nie zamieniono brytyjskiej waluty na polską, ani nie zaktualizowano źródeł dotyczących kwestii finansowych w zakładce „Sources” zgodnie z informacjami podanymi w AE wnioskodawcy.

Zidentyfikowano tylko jedną rozbieżność pomiędzy wartościami wprowadzonymi do modelu, a opisanymi w AE wnioskodawcy ([redacted]), w niniejszej AWA podano prawidłową wartość zgodną z

deklarowanym źródłem i wartością z modeli.

Nie zidentyfikowano wad w działaniu modeli.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analizując poniższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia opisane w pkt. 4.3. niniejszej AWA.

| [redacted] | [redacted] |            | [redacted] |            | [redacted] |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| [redacted] | [redacted] |            | [redacted] |            | [redacted] |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] |            |            |            |            |            |            |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] |            |            |            |            |            |            |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| [redacted] |            | [redacted] |            | [redacted] |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] |            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] |            |            |            |            |            |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] |            |            |            |            |            |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.5.2.Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

|            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

4.5.3.Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

[redacted]

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z niezgodnością przyjętych założeń w AE wnioskodawcy a ustawą o refundacji przeprowadzono obliczenia w modelu ekonomicznym wnioskodawcy w sytuacji, gdy [redacted]

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] |            |            |            |            |            |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] |            |            |            |            |            |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[illegible]

Wykonano analizę kosztów-użyteczności Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Przeprowadzono dyskontowanie kosztów – 5% i efektów zdrowotnych – 3,5%. Obliczenia wykonano w zagranicznym modelu Markowa dostosowanym do warunków polskich.



## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy



#### Populacja i wielkość sprzedaży

Liczbę i strukturę polskiej populacji chorych z migotaniem przedsionków oparto o dane GUS (38 501 000 – stan ludności na dzień: 31.12.2011 r.) i stanowisko RP w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xarelto (1% – odsetek pacjentów z migotaniem przedsionków)<sup>4</sup>, tj.: 385 010 osób.



<sup>4</sup> Inne wskazane źródła określały przedmiotowy odsetek pacjentów na: 0,95-2% i były to: wytyczne kliniczne ESC 2010, protokół z posiedzenia RP nr 5/2010 dotyczący produktu leczniczego Pradaxa, badanie Stewart 2001 (Szkocja) oraz Go 2001 (USA).

<sup>5</sup> [ ]



Tabela 30. Oszacowania populacji docelowej [wg tab. 2-7 BIA wnioskodawcy].

| Stopnie wg<br>skali CHADS2 | Populacja z<br>rejstru GARFIELD | Liczba pacjentów<br>z MP w Polsce | Liczba pacjentów stosujących terapię (%) |               |               |               |
|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                            |                                 |                                   | AWK                                      | LP            | AWK + LP      | Brak leczenia |
| 0                          | 8,30%                           | 31 942                            | 12 030 (38)                              | 10 620 (33)   | 2 448 (8)     | 6 845 (21)    |
| 1                          | 36,76%                          | 141 542                           | 65 461 (46)                              | 39 161 (28)   | 15 473 (11)   | 21 447 (15)   |
| 2                          | 29,92%                          | 115 200                           | 59 280 (51)                              | 26 923 (23)   | 16 013 (14)   | 12 984 (11)   |
| 3                          | 15,73%                          | 60 566                            | 32 316 (53)                              | 13 067 (22)   | 10 122 (17)   | 5 061 (8)     |
| 4                          | 6,76%                           | 26 010                            | 13 109 (50)                              | 5 227 (20)    | 5 642 (22)    | 2 033 (8)     |
| 5                          | 2,08%                           | 8 006                             | 3 526 (44)                               | 2 074 (26)    | 1 452 (18)    | 954 (12)      |
| 6                          | 0,45%                           | 1 742                             | 747 (43)                                 | 332 (19)      | 415 (24)      | 249 (14)      |
| SUMA                       | 100%                            | 385 010                           | 186 469 (48,4)                           | 97 404 (25,3) | 51 564 (13,4) | 49 573 (12,9) |
| [REDACTED]                 |                                 | [REDACTED]                        | [REDACTED]                               | [REDACTED]    | [REDACTED]    | [REDACTED]    |
| [REDACTED]                 |                                 | [REDACTED]                        | [REDACTED]                               | [REDACTED]    | [REDACTED]    | [REDACTED]    |
| [REDACTED]                 |                                 | [REDACTED]                        | [REDACTED]                               | [REDACTED]    | [REDACTED]    | [REDACTED]    |

Dane kosztowe dotyczące produktów leczniczych: Eliquis pochodzą od wnioskodawcy, natomiast [REDACTED]  
[REDACTED] z obwieszczenia MZ – 21.12.2012 r.

|            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

|            |            |            |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

## Perspektywa

Przyjęto perspektywę NFZ oraz perspektywę pacjenta (w związku z współpłaceniem za leki).

## Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim (lata 2014-2015) [REDACTED]

Scenariusz istniejący: utrzymanie obecnego stanu i metod leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków, bez refundacji produktu leczniczego Eliquis<sup>®</sup>,

Ponadto w BIA wnioskodawcy przyjęto następujące założenia:

cena produktu Eliquis w 9-letnim horyzoncie czasowym będzie ulegała zmianom, w związku z silną walką cenową nowych doustnych antykoagulantów, np. dabigatranu i rywaroksabanu, które są zarejestrowane we wskazaniu: profilaktyka przeciwzakrzepowa w przebiegu migotania przedsionków czy też edoksabanu, który znajduje się w trakcie badań klinicznych oraz koniecznością okresowego „odnawiania” decyzji refundacyjnej.

- 

będzie ona przebiegała sukcesywnie i częściowo przejmowała rynek leków antykoagulantów wykorzystywanych przy leczeniu migotania przedsionków, aż do osiągnięcia docelowego udziału w rynku w 2022 r. (8 lat od wprowadzenia do refundacji). Przejęcie przez apiksaban rynku antykoagulantów będzie związane z jego większą skutecznością przy zachowaniu takiego samego lub nie niższego poziomu bezpieczeństwa oraz brakiem potrzeby stosowania odpowiedniej diety i przechodzenia częstych badań INR.

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, czyli koszty leków.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

## Analiza wariantów skrajnych

W scenariuszach skrajnych testowano wielkość populacji docelowej. W scenariuszu minimalnym założono, że        pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy przejdzie na leczenie apiksabanem, a w maksymalnym, że        nieleczonych podejmie terapię apiksabanem.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr                                                                                                                                                                                                                        | Wynik oceny<br>(TAK/NIE/?<br>/nie dotyczy) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?                                                                                    | TAK                                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?                                                                                     | TAK                                        | <span style="background-color: yellow;">      </span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 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                                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?                                                                                                                                            | TAK                                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?                                                        | TAK                                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?                                                                                           | Nie dotyczy                                | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?                                                                                                                    | NIE                                        | <span style="background-color: yellow;">      </span><br>Miesięczny koszt stosowania oparty na 5 mg tabletkach przy 30% odpłatności dla świadczeniobiorcy nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (<80 zł) w związku z czym produkty lecznicze Eliquis <b>powinny zostać objęte 30% odpłatnością</b> . Przedmiotowe rozwiązanie przedstawiono w obliczeniach własnych w pkt. 5.3.2. niniejszej AWA. <span style="background-color: yellow;">      </span> |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?                                                                                                        | TAK                                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?                                                                                                                                                 | NIE                                        | Nie uwzględniono kosztu kontroli INR w przypadku stosowania AWK, co ma wpływ na koszty z perspektywy NFZ. Na konieczność włączenia niniejszych kosztów do obliczeń zwracali uwagę także eksperci kliniczni.                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?                                                                                                             | Nie dotyczy.                               | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?                                                                                                      | TAK                                        | <span style="background-color: yellow;">      </span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                      |     |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
|                                                                                                      |     |   |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań? | NIE | - |

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej [wg tab. 6, modelu finansowego oraz uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę].



Przedstawione poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na obliczeniach dotyczących liczebności pacjentów.

Analizując poniższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia opisane w pkt. 5.2. niniejszej AWA. W związku z dużą niepewnością co do przyszłych wydatków ponoszonych przez NFZ i pacjenta [ ] horyzoncie czasowym poniżej tabelarycznie przedstawiono wyniki [ ], a opisano wyniki tylko dla 2-letniego horyzontu czasowego.



|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
| [ ] | [ ] |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |
|     | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] | [ ] |

[redacted]

[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono wyliczenia wykonane w modelu finansowym wnioskodawcy w sytuacji objęcia produktów Eliquis 30% odpłatnością (patrz uwaga do BIA wnioskodawcy w pkt. 5.2. niniejszej AWA).

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|            | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]



[REDACTED]

|            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych postępowania klinicznego i rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania apiksabanu w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych.

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

| Autorzy rekomendacji                                   | Przedmiot rekomendacji                                                                                                          | Metodyka wydania rekomendacji                                               | Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EHRA, 2013<br>(Europa)                                 | Zastosowanie nowych doustnych antykoagulantów u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                             | Opinie ekspertów na podstawie dostępnych danych naukowych.                  | Apiksaban jest jednym z nowych doustnych antykoagulantów, które są alternatywą dla AWK w zapobieganiu udarom u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                       |
| GSC, GSH, GSN, GSN, GSRT, GSVMd, GSS, 2013<br>(Niemcy) | Postępowanie w występowaniu powikłań związanych z nowymi lekami przeciwzakrzepowymi, apiksabanem, dabigatranem i rywaroksabanem | Stanowisko ekspertów klinicznych na podstawie dostępnych dowodów naukowych. | Apiksaban jest jednym z nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych, które wydają się być bezpieczną i wygodną alternatywą dla warfaryny w pierwotnej i wtórnej profilaktyce udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków. |
| SIGN, 2013<br>(Szkocja)                                | Leki przeciwzakrzepowe – wskazania i leczenie                                                                                   | Przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych.                    | Apiksaban może być rozważony jako alternatywa do warfaryny u pacjentów z migotaniem przedsionków i $\geq 1$ czynnikiem ryzyka udaru w skali CHADS2 lub CHA2DS2-VASc.                                                     |
| ESC, 2012                                              | Leczenie migotania                                                                                                              | Przeprowadzono                                                              | Apiksaban jest jedną z opcji zalecanych do stosowania u pacjentów z                                                                                                                                                      |



|                                   |                                                                                                                              |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Europa)                          | predsionków                                                                                                                  | systematyczny przegląd badań klinicznych.                | niezastawkowym migotaniem przedsionków w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej z wynikiem w skali CHA2DS2-VASc $\geq 2$ , przy braku przeciwwskazań.<br>Apiksaban zalecany jest w sytuacjach, gdy nie można zastosować doustnych antykoagulantów związanych z trudnościami w utrzymaniu INR na poziomie 2-3, działaniami niepożądanymi WKA lub niezdolności do uczestnictwa czy też prowadzenia monitorowania INR.<br>Apiksaban nie jest zalecany u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek (CrCl < 30 ml/min).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| PTK, PTNiGH, PTHiT, 2012 (Polska) | Zastosowanie nowych doustnych leków przeciwkrzepiających w prewencji powikłań zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków | Stanowisko ekspertów klinicznych.                        | Apiksaban jest jedną z ważnych alternatyw dla AWK w prewencji powikłań zatorowych u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Jej zastosowanie należy rozważyć u wszystkich chorych, w szczególności: nieefektywnej terapii AWK, niemożliwości skutecznego monitorowania INR, wystąpienia udaru niedokrwinnego lub innych powikłań zatorowych pomimo leczenia AWK i utrzymania terapeutycznych wartości INR, wysokiego ryzyka krwawienia śródczaszkowego, wystąpienie istotnych powikłań krwotocznych w trakcie stosowania AWK.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| CCS, 2012 (Kanada)                | Prewencja udaru i kontrola rytmu serca.                                                                                      | Przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych. | U większości pacjentów z migotaniem zastawek wymagających doustnych środków przeciwzakrzepowych preferowane jest stosowanie m.in.: ap ksabanu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| AHA/ASA, 2012 (Stany Zjednoczone) | Doustne środka przeciwzakrzepowe w prewencji udaru mózgu u niezastawkowym migotaniu przedsionków                             | Przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych. | Apiksaban jest jedną z opcji stosowaną w prewencji pierwotnego i powracającego udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. W dawce 5mg dwa razy dziennie jest efektywną alternatywą dla aspiryny u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, dla których terapia AWK jest nieodpowiednia, z 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka i nie więcej niż 1 z następujących: wiek > 80 lat, waga < 60kg, stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl. W dawce 2,5mg dwa razy dziennie może być rozważony jako alternatywa aspiryny u tej samej grupy pacjentów pomimo, że skuteczności i bezpieczeństwo jego stosowania nie zostały ustalone.<br>Apiksaban 5mg dwa razy dziennie jest względnie bezpieczną i efektywną alternatywą dla warfaryny u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków wymagających odpowiedniej terapii AWK, z 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka i nie więcej niż 1 z następujących: wiek > 80 lat, waga < 60kg, stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl. W dawce 2,5mg dwa razy dziennie może być rozważony jako alternatywa warfaryny u tej grupy pacjentów, z 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka i $\geq 2$ z następujących: wiek > 80 lat, waga < 60kg, stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl, pomimo iż skuteczności i bezpieczeństwo jego stosowania nie zostały ustalone. Ap ksaban nie powinien być stosowany u pacjentów z CrCl < 25ml/min. |

W 7 odnalezionych wytycznych klinicznych apiksaban był zalecany do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Ponadto w wytycznej amerykańskiej podkreślono, że chorzy powinni mieć 1 dodatkowy czynnik ryzyka, w wytycznej kanadyjskiej, że  $\geq 1$  czynnik ryzyka w skali CHADS2 lub CHA2DS2-VASc, a w europejskiej, że  $\geq 2$  w skali CHA2DS2-VASc.

Dodatkowo w Prescrire 2013 podano, że doustne leki przeciwzakrzepowe, m.in.: apiksaban są stosowane w zapobieganiu lub leczeniu zakrzepicy w różnych sytuacjach, jednocześnie mogą narażać na wystąpienie krwawień.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne [opracowanie własne].

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji                                                                                                    | Treść rekomendacji/Uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CADTH, 2013 (Kanada) | Finansowanie Eliquis 2,5 mg i 5mg w prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków. | <u>Zalecenia:</u> produkt leczniczy Eliquis jest rekomendowany do finansowania w prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy spełniają poniższe kryteria kliniczne:<br>1. ryzyko oceniane w skali CHADS2 $\geq 1$<br>2. pacjenci, u których nie można osiągnąć odpowiedniego efektu przeciwzakrzepowego przy pomocy warfaryny.<br><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki dwóch podwójnie zaślepionych RCTs sugerują wyższość apiksabanu nad warfaryną i kwasem acetylosalicylowym w prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej z migotaniem przedsionków u pacjentów ze średnim lub wysokim ryzykiem udaru (CHADS2 $\geq 1$ ). W zalecanym dawkowaniu, dzienny koszt apiksabanu jest równy kosztom dabigatranu i wyższy od kosztów warfaryny, kwasu acetylosalicylowego i rywaroksabanu. |
| SMC, 2013            | Finansowanie                                                                                                              | <u>Zalecenia:</u> produkt leczniczy Eliquis jest rekomendowany do finansowania w prewencji udaru i                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                 |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Szkocja)                       | Eliquis 2,5mg i 5mg w prewencji udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z $\geq 1$ czynnikiem ryzyka.                                       | <p>zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z <math>\geq 1</math> czynnikiem ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejszy udar lub przemijający atak niedokrwienny,</li> <li>• wiek <math>\geq 75</math> lat,</li> <li>• nadciśnienie,</li> <li>• cukrzyca,</li> <li>• objawowa niewydolność serca (NYHA <math>\geq</math> II).</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyższa skuteczność apiksabanu nad standardowymi doustnymi środkami przeciwzakrzepowymi w zapobieganiu udarom lub zatorowości systemowej, wykazano w dużym, podwójnie zaślepionym badaniu (pacjenci z migotaniem przedsionków i <math>\geq 1</math> czynnikiem ryzyka udaru), która była także związana z istotną redukcją ryzyka dużych krwawień.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| NICE, 2013<br>(Wielka Brytania) | Apiksaban w prewencji udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.                                                                                         | <p><u>Zalecenie:</u> produkt leczniczy Eliquis jest rekomendowany do finansowania w prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej, u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, spełniających <math>\geq 1</math> z kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze udary lub przemijający atak niedokrwienny,</li> <li>• <math>&gt; 75</math> r. ż.,</li> <li>• nadciśnienie,</li> <li>• cukrzyca,</li> <li>• objawowa niewydolność serca.</li> </ul> <p>Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna zostać podjęta po przedyskutowaniu ryzyka i korzyści stosowania apiksabanu w porównaniu do warfaryny, dabigatranu i rywaroksabanu. U pacjentów leczonych warfaryną ryzyko i korzyści zmiany leczenia na apiksaban powinny być rozważone z uwzględnieniem wyników INR.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Mniejsze ryzyko krwawień wewnętrznych u pacjentów z migotaniem przedsionków, wyższa efektywność kliniczna apiksabanu nad warfaryną w pierwotnej redukcji ryzyka udaru mózgu i zatorowości systemowej. Na podstawie wartości współczynnika ICER stwierdzono opłacalność stosowania apiksabanu w porównaniu do warfaryny.</p> |
| PBAC, 2012<br>(Australia)       | Eliquis 2,5mg i 5mg w prewencji udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z średnim lub wysokim ryzykiem udaru mózgu, spełniających określone kryteria. | <p><u>Zalecenia:</u> produkt leczniczy Eliquis jest nie rekomendowany do finansowania w prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z średnim lub wysokim ryzykiem udaru mózgu, spełniających określone kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt; 75</math> r. ż.,</li> <li>• cukrzyca</li> <li>• nadciśnienie</li> <li>• niewydolność serca lub lewokomorowa niewydolność serca (lewokomorowa frakcja wyrzutowa mniejsza niż 40%)</li> <li>• wcześniejszy wstrząs lub przemijający atak niedokrwienny.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wartość współczynnika ICER dla apiksabanu w odniesieniu do warfaryny i aspiryny jest niepewna i potencjalnie zbyt wysoka do zaakceptowania, PBAC nie zgadza się ze stwierdzeniem o równoważnej skuteczności i wyższym bezpieczeństwie apiksabanu w porównaniu do dabigatranu i rywaroksabanu.</p>                                                                                                                                                                                                                                 |

INR – Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany.

W 3 z 4 odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych produkt leczniczy Eliquis był zalecany do finansowania ze środków publicznych w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka wg skali CHADS2. Dodatkowo w kanadyjskiej rekomendacji zaznaczono, że muszą to być chorzy, u których nie można osiągnąć odpowiedniego efektu przeciwzakrzepowego przy pomocy warfaryny. Natomiast w 1 rekomendacji nie zalecano niniejszej technologii medycznej do finansowania ze środków publicznych, z powodu niepewnego i trudnego do zaakceptowania współczynnika ICER.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące apiksabanu w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków – podsumowanie [opracowanie własne].

|                        | Kraj / region | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja |                            |           |  | Uwagi                                                                                          |
|------------------------|---------------|--------------------------|--------------|----------------------------|-----------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |               |                          | Pozytywna    | Pozytywna z ograniczeniami | Negatywna |  |                                                                                                |
| rekomendacje kliniczne | Europa        | EHRA, 2013               | +            |                            |           |  | alternatywa dla AWK w zapobieganiu udarom u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków |

|                           |                 |                                             |   |  |   |                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------|-----------------|---------------------------------------------|---|--|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rekomendacje refundacyjne | Niemcy          | GSC, GSH, GSN, GSN, GSRTH, GSVMD, GSS, 2013 | + |  |   | alternatywa dla warfaryny w zapobieganiu udarom u pacjentów z migotaniem przedsionków                                                                                            |
|                           | Szkocja         | CCS, 2012                                   | + |  |   | alternatywa dla warfaryny w migotaniu przedsionków i z $\geq 1$ czynnikiem ryzyka udaru w skali CHADS2 lub CHA2DS2-VASc.                                                         |
|                           | Europa          | ESC, 2012                                   | + |  |   | w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w niezastawkowym migotaniu przedsionków z $\geq 2$ punktami w skali CHA2DS2-VASc, przy braku przeciwwskazań.                                 |
|                           | Polska          | PTK, PTNiGH, PTHiT, 2012                    | + |  |   | alternatywa dla AWK w prewencji powikłań zatorowych u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków                                                                           |
|                           | Kanada          | CCS, 2012                                   | + |  |   | w migotaniu przedsionków wymagającym doustnych środków przeciwzakrzepowych                                                                                                       |
|                           | USA             | AHA/ASA, 2012                               | + |  |   | alternatywa dla aspiryny i warfaryny w prewencji pierwotnego i powracającego udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z $\geq 1$ czynnikiem ryzyka.      |
|                           | Kanada          | CADTH, 2013                                 | + |  |   | API vs WAR/ASA – wyższa efektywność kliniczna (prewencja udaru mózgu i zatorowości systemowej).                                                                                  |
|                           | Szkocja         | SMC, 2013                                   | + |  |   | API vs DLP – wyższa efektywność kliniczna (zapobieganie udaru lub zatorowości systemowej), redukcja ryzyka dużych krwawień.                                                      |
|                           | Wielka Brytania | NICE, 2013                                  | + |  |   | API vs WAR – wyższa efektywność kliniczna (redukcja ryzyka udaru mózgu i zatorowości systemowej), mniejsze ryzyko krwawień wewnętrzczaszkowych. ICER dla API vs WAR – opłacalny. |
|                           | Australia       | PBAC, 2012                                  |   |  | + | ICER dla API vs WAR jest niepewny i za wysoki do zaakceptowania.                                                                                                                 |

API – apiksaban, WAR – warfaryna, ASA – kwas acetylosalicylowy, DLP – doustne leki przeciwzakrzepowe.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA [wg wniosku o objęcie refundacją].

| Kraj             | Kraj   |           |        |         | Kraj      | Kraj     | Kraj   |
|------------------|--------|-----------|--------|---------|-----------|----------|--------|
|                  | Belgia | Chorwacja | Czechy | Francja | Hiszpania | Irlandia | Włochy |
| Austria          | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Belgia           | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Bulgaria         | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Czechy           | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Dania            | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Hiszpania        | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Irlandia         | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Włochy           | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Portugalia       | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Republika Czeska | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Szwecja          | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Szwajcaria       | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Węgry            | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Wielka Brytania  | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |
| Yugoslawa        | +      | +         | +      | +       | +         | +        | +      |

[illegible]

## Opinie ekspertów klinicznych

<sup>7</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Eliquis w ocenianym wskazaniu.

| Ekspert | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F       | <p>„Najgroźniejszym powikłaniem migotania przedsionków jest udar niedokrwieny mózgu. Do niedawna jedyną opcją terapeutyczną w przewlekłym leczeniu było stosowanie doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K (AWK). Apiksaban to nowy innowacyjny lek przeciwkrzepliwy (obok dabigatranu i riwaroksabanu), który jest bardziej skuteczny w porównaniu do warfaryny w prewencji udaru mózgu u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków umiarkowanego i wysokiego ryzyka udaru mózgu. Ponadto lek nie wymaga monitorowania INR.</p> <p>W badaniu ARISTOTLE - randomizowanym, podwójnie zaślepionym, porównującym ap ksaban w dawce 5 mg 2 razy dziennie z warfaryną z docelowym INR 2-3, wykazano większą skuteczność apiksabanu w zapobieganiu udarowi lub zatorowości obwodowej, przy mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych, zwłaszcza krwawień śródczaszkowych oraz obniżenie śmiertelności całkowitej w grupie leczonej apiksabanem. Należy podkreślić, że do badania włączono ponad 18 tysięcy chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których średnie roczne ryzyko udaru mózgu dla całej populacji wg skali CHADS2 wynosiło 2.1.</p> <p>Apiksaban był oceniany również w porównaniu do aspiryny u pacjentów, którzy nie mogli przyjmować warfaryny w badaniu AVERROES. Wykazano, że w stosunku do aspiryny apiksaban zmniejszał ryzyko udaru lub zatorowości obwodowej bez istotnego zwiększenia częstości poważnych krwawień, w tym krwawienia śródczaszkowego.”</p>                                                 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>„Uważam, że apiksaban powinien być finansowany ze środków publicznych w podanym wskazaniu. [ ]</p> <p>Aktualne wytyczne zalecają rozważenie leczenia przeciwkrzepliowego (AWK lub nowym doustnym lekiem przeciwkrzepliowym) już od 1 pkt w nowej skali CHA2DS2-VASc.</p> <p>Ap ksaban należy do grupy nowych leków przeciwkrzepliowych (dabigatran i riwaroksaban), które mają, co najmniej taką samą lub większą skuteczność w prewencji niedokrwienych udarów mózgu oraz przewagę pod względem częstości występowania krwawień śródczaszkowych i liczby interakcji lekowych w stosunku do AWK. Leki te nie wymagają rutynowego oznaczania parametrów krzepnięcia. Należy podkreślić, że apiksaban ma wyjątkowy profil skuteczności i bezpieczeństwa. W porównaniu do warfaryny istotnie zmniejsza liczbę udarów mózgu (w tym zwłaszcza udarów krwotocznych), śmiertelność całkowitą oraz liczbę poważnych krwawień.”</p> |
| F       | <p>„Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (z roku 2010 i 2012), przyjętymi przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym jest najważniejszym elementem leczenia chorych z migotaniem przedsionków (AF). Przełom w tej dziedzinie wiąże się z wprowadzeniem w 2009 r. w miejsce antagonistów witaminy K nowych doustnych antykoagulantów (NDA). Mechanizm ich działania polega na selektywnym, hamowaniu czynników krzepnięcia, czynnika II i X. Eliquis (apiksaban) oraz Pradaxa (riwaroksaban) to wybiórcze inhibitory aktywnego czynnika X. Główne zalety preparatu Eliquis, podobnie jak pozostałych 2 nowych leków przeciwkrzepliowych (riwaroksabanu i dabigatranu) to stałe dawkowanie bez potrzeby monitorowania, szybki czas działania i krótki okres półtrwania. Ap ksaban wyróżnia od innych wiele dróg eliminacji (&gt;50% z kałem i 25% z moczem), co sprawia że może być stosowany w przypadkach średniego stopnia uszkodzenia nerek. Wadą wszystkich NDA jest brak specyficznego, odwracającego ich działanie antidotum oraz standardowych laboratoryjnych testów monitorujących. Ponadto wg danych z piśmiennictwa przewaga ksabanów (inhibitorów czynnika Xa) nad lekami blokującymi czynnik II polega na jeszcze szerszym „oknie terapeutycznym”, braku zjawiska „odbicia” (rebound), bardzo szybkim efekcie działania oraz braku kumulacji. Leki te hamują zarówno wolny czynnik X, jak i związany z kompleksem protrombinaz czy skrzepem. Eliquis uzyskał</p> | <p>„Argumenty dlaczego nowe doustne antykoagulanty nie powinny automatycznie zastąpić warfaryny w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych z AF szczegółowo omawia J. Ansell [Circulation 2012, 125, 165-170]. W podsumowaniu autor podkreśla, że jest jeszcze wiele wątpliwości, aby zalecić nowe antykoagulanty jako leki pierwszego wyboru u chorych z AF. Nakazuje ostrożność, choć nie neguje faktu, że środki te charakteryzują się interesującymi właściwościami zarówno dla pacjentów jak i lekarzy. Oceniam, że przyszłość należyć będzie do nowych selektywnych inhibitorów czynników krzepnięcia. Wynika to zarówno z ich korzyści klinicznych nad warfaryną jak i wygody stosowania. W tej dziedzinie prowadzone są intensywne badania.”</p> | <p>„Uważam, że wniosek o refundację leczenia Eliquise (apiksabanem) w profilaktyce powikłań zatorowych u dorosłych pacjentów z niezastawkowym AF, u których ryzyko udaru ocenia się na [ ] punktów w skali CHADS2 nie odpowiada aktualnym wytycznym europejskim. Zalecają one stosowanie leczenia przeciwkrzepliowego u wszystkich pacjentów z ryzykiem w skali CHADS2 równym lub większym od 2 punktów. Ponadto w standardach z 2012 r. klasyfikację ryzyka powikłań zatorowych uzupełniono o skalę CHA2DS2-VASc. Uwzględnia ona nowe czynniki ryzyka oraz inaczej punktuje wiek chorych. Szwedzkie badania obejmujące ponad 180 tys. osób wykazały, że skala CHA2DS2-VASc w porównaniu do skali CHADS2; tylko nieznacznie poprawia przewidywalność udaru mózgu. Pozwala natomiast lepiej identyfikować chorych niskiego ryzyka (Friberg L. i wsp. Eur Heart J 2012,33, 1500-15 W)”.</p>                                     |

|                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      | akceptację europejskiej agencji rejestracyjnej (EMA) do stosowania u chorych z AF w roku 2012. Podstawą rejestracji były wyniki programu ARISTOTLE ogłoszone w roku 2011. Badanie objęło ponad 18 tys. chorych z AF i przynajmniej 1 czynnikiem ryzyka powikłań zatorowych, obserwowanych średnio przez 1,8 roku. Oceniano skuteczność leku w porównaniu z warfaryną. Wykazano, że apiksaban lepiej od warfaryny zapobiegał występowaniu powikłań zatorowych. Był bezpieczniejszy, redukując ryzyko krwawień oraz zmniejszał ogólną śmiertelność. W 2012 r. ukazały się dalsze analizy badania ARISTOTLE. Wykazały one, że apiksaban lepiej chroni przed kolejnym udarem chorych po przebyciu już incydencie mózgowym niż osoby bez takiego zdarzenia w przeszłości. Wykazuje przewagę nad warfaryną niezależnie od stopnia ryzyka zatorowości w skali CHADS2 czy CPSA2DS2-VASc oraz zagrożenia krwawieniem w skali HAS-BLED. Ogranicza w porównaniu z warfaryną ryzyko udaru, zgonu lub krwawienia niezależnie od czynności nerek (z badania wyłączono chorych z GFR<25 ml/min.). Wcześniejsze badanie AYERROES porównujące apiksaban z ASA w prewencji powikłań zatorowych u chorych z niezastawkowym AF zostało przedwcześnie przerwane z powodu wyraźnych korzyści z leczenia apiksabanem”                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <span style="background-color: red; color: black;">[REDACTED]</span> | „Apiksaban jest bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa i należy do grupy nowych doustnych antykoagulantów (NOAC). W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, opracowanych przy udziale European Heart Rhythm Association i opublikowanych w kardiologii Polskiej w roku 2012, rozszerzono wskazania do stosowania antykoagulacji w prewencji powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych z migotaniem przedsionków (AF). Jako grupę leków preferowanych w leczeniu przeciwzakrzepowym w przebiegu AF uznano NOAC. W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu ARISTOTLE z udziałem ponad 18 000 chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków wykazano, że apiksaban jest skuteczniejszy od warfaryny w zapobieganiu udarom mózgu lub incydom zatorowości obwodowej. Jednocześnie jest preparatem bezpieczniejszym niż warfaryna, gdyż powoduje mniej krwawień wewnętrznych i dużych krwawień. Zmniejsza ponadto śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny. Średni CHADS2 w badaniu wynosił 2,1 a 30% pozostawało w klasie CHADS <span style="background-color: yellow;">    </span> . Oznacza to, że w grupie chorych właśnie z taką punktacją wykazano opisano wyższość nad warfaryną, przy jednocześnie lepszym profilu bezpieczeństwa w zakresie powikłań krwotocznych. Apiksaban, zgodnie z protokołem badania ARISTOTLE, w którym stosowano dwie dawki: 2x5 mg/dobę i 2x2,5 mg/dobę u chorych ze stężeniem kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl w powiązaniu z wiekiem $\geq 80$ lat lub wagą $\leq 60$ kg, uzyskał rejestrację do profilaktyki powikłań zatorowo-zakrzepowych u chorych z niezastawkowym AF.” | „Obecnie nie ma przyczyn, dla których lek ten nie powinien być refundowany ze środków publicznych.” | „Apiksaban jako nowy doustny antykoagulant ma udowodnioną wyższą skuteczność od warfaryny w zapobieganiu incydom zatorowo-zakrzepowym u chorych z niezastawkowym AF. Chorzy w skali CHADS <span style="background-color: yellow;">    </span> mają od 6-18% ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu, w związku z czym wymagają skutecznej i dostępnej antykoagulacji. Antagoniści witaminy K, obecnie jedyna refundowana w tym wskazaniu grupa leków, w porównaniu z NOAC ma liczne ograniczenia: liczne interakcje lekowe, konieczność oznaczenia INR, trudności w utrzymaniu INR w zakresie terapeutycznym (2-3), mają długi okres półtrwania i późniejszy początek działania. Na skutek tego, jak wynika z danych światowych jedynie około 20% chorych z AF wymagających antykoagulacji, przyjmując tradycyjne leki z grupy VKA jest skutecznie leczona przeciwzakrzepowo. Skutkuje to dużą częstością udarów niedokrwiennych o ciężkim przebiegu, prowadzących do trwałego inwalidztwa i związanych z tym wysokich kosztów leczenia powikłań tej arytmii. Zastosowanie apiksabanu, łatwego w stosowaniu, nie wymagającego kontroli INR, z pewnością spowoduje przy jego akceptowalnej cenie, że więcej chorych z AF z grupy najwyższego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych będzie stosować taką terapię. Należy podkreślić, że ze względu na zmniejszenie śmiertelności, należy spodziewać się, że dwukrotnie zwiększone ryzyko zgonu osób z migotaniem przedsionków spadnie poniżej tego poziomu. Inną ważną właściwością leku jest jego skuteczność bez względu na funkcję nerek.” |
| <span style="background-color: red; color: black;">[REDACTED]</span> | „Skutki społeczne i ekonomiczne udarów mózgu są bardzo znaczne, co uzasadnia poszukiwanie nowych skutecznych i bezpiecznych metod                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -                                                                                                   | „Jestem za finansowaniem ze środków publicznych apiksabanu. Na podstawie wyników dużych badań                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>zapobiegania udarom. Do niedawna jedyną opcją terapeutyczną w przewlekłym leczeniu było stosowanie doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K (VKA). Z metaanalizy Harta i wsp. wynika, że stosowanie VKA zmniejsza ryzyko udaru o ponad 60% i o 25% redukuje śmiertelność całkowitą w porównaniu do grupy placebo (Ann Intern Med. 2007;146:857-867). Mimo ponad 70-letniego doświadczenia z tą grupą leków, występuje szereg problemów związanych z ich stosowaniem. Indywidualny dobór dawki, interakcje z lekami, pożywieniem, konieczność oznaczania INR powodują, że jedynie 55% pomiarów wskaźnika INR pozostaje w zakresie terapeutycznym. Ryzyko udaru mózgu wzrasta o 70% jeżeli wartości wskaźnika INR wynoszą &lt;2, a jeżeli INR jest &gt;3, wówczas dwukrotnie zwiększa się ryzyko krwawienia.</p> <p>Apiksaban jest bezpośrednim doustnym inhibitorem czynnika X. W badaniu ARISTOTLE - randomizowanym, podwójnie zaślepionym, porównującym apiksaban w dawce 5 mg 2 razy dziennie z warfaryną z docelowym INR 2-3, wykazano większą skuteczność apiksabanu w zapobieganiu udarowi lub zatorowości obwodowej, przy mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych, zwłaszcza krwawień śródczaszkowych oraz obniżenie śmiertelności całkowitej w grupie leczonej apiksabanem. W badaniu wzięło udział 18 201 chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków i <math>\geq 1</math> z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W wywiadzie udar/TIA lub zator obwodowy</li> <li>• Objawowa niewydolność serca lub LVEF <math>\leq 40\%</math></li> <li>• Wiek <math>\geq 75</math> lat</li> <li>• Cukrzyca</li> <li>• Nadciśnienie tętnicze.</li> </ul> <p>Apiksaban był badany również w badaniu AVERROES. Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, do którego włączono 5599 chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków i podwyższonym ryzykiem udaru. Chorzy, którzy z różnych przyczyn nie mogli otrzymywać VKA byli randomizowani do apiksabanu w dawce 5 mg 2 razy dziennie lub kwasu acetylosalicylowego w dawce dobowej od 81 do 324 mg. Średni czas obserwacji wynosił 1,1 roku. Oceniano złożony pierwotny punkt końcowy, w którego skład wchodziły: udar i zatorowość obwodowa. Wykazano, że w porównaniu z aspiryną apiksaban zmniejszał ryzyko udaru lub zatorowości obwodowej bez istotnego zwiększenia częstości poważnych krwawień, w tym krwawienia śródczaszkowego. Za finansowaniem ze środków publicznych przemawia: co najmniej taka sama skuteczność, większe bezpieczeństwo w porównaniu do warfaryny. Prostsze dawkowanie, brak interakcji z lekami i pokarmami co zwiększy compliance."</p> |  | <p>randomizowanych jest oczywiste, że dabigatran, rywaroksaban i apiksaban stanowią ważną alternatywę w stosunku do AWK w prewencji powikłań zatorowych u chorych z niezastawkowym MP. Ich stosowanie nie wymaga rutynowego oznaczania parametrów krzepnięcia. Leki te są nie tylko ekwiwalentne w stosunku do warfaryny, ale pod niektórymi względami wykazują wyższość, czego dobrą ilustracją jest zmniejszenie liczby krwawień śródczaszkowych, mniejsza liczba interakcji lekowych czy brak konieczności monitorowania laboratoryjnego. Uważam, że zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi niezastawkowego migotania przedsionków, nowe doustne antykoagulanty, jako preferowane w stosunku do warfaryny, powinny być refundowane. Apiksaban ma wyjątkowy profil skuteczności i bezpieczeństwa. W porównaniu do warfaryny zmniejsza liczbę udarów (HR 0.79), śmiertelność całkowitą (HR 0.89), liczbę poważnych krwawień (HR 0.68), a przede wszystkim liczbę udarów krwotocznych (HR 0.47), krwawień śródczaszkowych (HR 0.80). Wnioskodawcy ograniczają populację do chorych najwyższego ryzyka powikłań udarowych, podczas gdy z wytycznych wynika zalecenie dla całej populacji z niezastawkowym migotaniem przedsionków zagrożonej powikłaniami udarowymi."</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Wszyscy eksperci zwracają uwagę na większą skuteczność apiksabanu w porównaniu do warfaryny, jak również na korzystny profil bezpieczeństwa. Podkreślają również brak konieczności kontroli INR. Eksperci uważają za zasadne finansowanie produktu Eliquis ze środków publicznych, a także zaznaczają, że aktualne wytyczne kliniczne zalecają rozważenie leczenia przeciwkrzepliwego już od 1 pkt w nowej skali CHA2DS2-VASc.



## Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie przekazano opinii.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji odnośnie objęcia refundacją produktów leczniczych: Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990861057, Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019365, Eliquis (apiksaban) 5 mg, 56 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019396, Eliquis (apiksaban) 5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019440 w ramach refundacji aptecznej [ ] we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [ ] punkty w skali CHADS2.

### Problem zdrowotny

Migotanie przedsionków jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową. Charakteryzuje się szybką (350-700/min) nieskoordynowaną aktywacją przedsionków, prowadzącą do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm serca. Występuje u 1-2% dorosłych, w tym częściej u mężczyzn i zwiększa się wraz z wiekiem (85% chorych ma > 65 lat).

W zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u chorych z migotaniem przedsionków z  $\geq 2$  punktami w skali CHADS2 (określająca ryzyko udaru mózgu) powinno się długotrwale stosować leczenie przeciwkrzepliwe: antagonistą witaminy K (AWK), np.: acenokumarol, warfaryna lub nowe leki np. dabigatran, rywaroksaban, apiksaban. W przypadku przeciwwskazań do podawania AWK oraz u osób z mniejszym wynikiem w skali CHADS2 można stosować kwas acetylosalicylowy.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako technologie alternatywne w analizach wnioskodawcy wybrano: [ ] (terapię aktualnie stosowane, zalecane w wytycznych klinicznych i przez ekspertów).

### Skuteczność kliniczna

Analizę efektywności klinicznej wnioskodawcy oparto o przegląd systematyczny z metaanalizą. Włączono do niej 3 randomizowane badania kliniczne obejmujące pacjentów z migotaniem przedsionków (także z trzepotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE) z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka udaru, w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną – ARISTOTLE (III fazy) i ARISTOTLE-J (II fazy) oraz apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym – AVERROES (III fazy).

Apiksaban w porównaniu z warfaryną **istotnie statystycznie redukował ryzyko: udaru mózgu ogółem** (wyniki badania ARISTOTLE i metaanalizy), **udar mózgu krwotocznego, udaru mózgu prowadzącego do zgonu, udaru mózgu prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu** oraz złożonych punktów końcowych, tj.: **udar mózgu lub zatorowości układowej; udaru mózgu, zatorowości układowej lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału mięśnia sercowego lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układowej lub dużego krwawienia; udaru mózgu, zatorowości układowej, dużego krwawienia lub zgonu** (ARISTOTLE). Wykazał także tendencję w zmniejszaniu ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ( $p=0,05$ ). Pomiędzy badanymi grupami nie wykazano znamiennych statystycznie różnic odnośnie: udaru mózgu niedokrwiennego lub nieokreślonego, przemijającego ataku niedokrwiennego, zatorowości układowej, zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich, zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe (ARISTOTLE), przemijającego ataku niedokrwiennego, czy udaru mózgu ogółem (ARISTOTLE-J).

Apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego **znamienne statystycznie redukował ryzyko: udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niedokrwiennego, udaru mózgu prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu, zatorowości układowej, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych** oraz złożonych punktów końcowych, tj.: **udar mózgu lub zatorowości układowej; udaru mózgu, zatorowości układowej lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału mięśnia sercowego,**

**zgonu lub dużego krwawienia.** Pomiędzy ocenianymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: udaru mózgu nieokreślonego, udaru mózgu krwotocznego, zawału mięśnia sercowego, zgonu ogółem oraz zgonu z przyczyn naczyniowych (AVERROES).

### Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

### Bezpieczeństwo stosowania

Apiksaban w porównaniu z warfaryną **istotnie statystycznie redukował ryzyko: dużego krwawienia, dużego lub istotnie klinicznie mniejszego krwawienia** (wyniki badania ARISTOTLE i metaanalizy), **dużego krwawienia wewnątrzczaszkowego, dużego krwawienia w pozostałych lokalizacjach, krwawienia ogółem, ciężkiego krwawienia wg GUSTO i TIMI, ciężkiego lub umiarkowanego krwawienia wg GUSTO i TIMI, zdarzeń niepożądanych ogółem** (ARISTOTLE). Wykazał tendencję w zmniejszaniu ryzyka **przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich niepożądanych zdarzeń ogółem** ( $p=0,05$ ) (ARISTOTLE i metaanaliza). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: dużego krwawienia do przewodu pokarmowego, ciężkiego migotania przedsionków, ciężkiego zapalenia płuc, wzrostu parametrów laboratoryjnych (ARISTOTLE) oraz dużego krwawienia, dużego lub istotnie klinicznie mniejszego krwawienia, istotnie klinicznie mniejszego krwawienia, małego krwawienia, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich niepożądanych zdarzeń ogółem, ciężkich niepożądanych zdarzeń związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, krwawienia z nosa ogółem, krwawienia z nosa związanego z leczeniem, obecności krwi w moczu ogółem, obecności krwi w moczu związanej z leczeniem, zapalenia nosogardzieli ogółem (ARISTOTLE-J), zdarzeń niepożądanych ogółem (ARISTOTLE-J i metaanaliza).

Apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego **istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, infekcji, zaburzeń układu nerwowego ogółem, zaburzeń naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym.** Wykazał tendencję w zmniejszaniu ryzyka zakażeń i zarażeń pasożytniczych ( $p=0,05$ ). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: dużych krwawień, dużych krwawień wewnątrzczaszkowych, dużych krwawień pozaczaszkowych lub niesklasyfikowanych, istotnie klinicznie mniejszych krwawień, małych krwawień, zaburzeń serca ogółem, arytmii, zaburzeń tętnic wieńcowych, niewydolności serca, zaburzeń układu pokarmowego; urazów, zatruc i powikłań; nowotworu łagodnego, złośliwego i nieokreślonego; zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia; wzrostu parametrów laboratoryjnych (AVERROES).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną (AE) wnioskodawcy oparto o analizę kosztów-konsekwencji i analizę kosztów-użyteczności. [ ]

[ ] Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Koszty dyskontowano stopą – 5% a efekty zdrowotne – 3,5 %. Obliczenia wykonano w zagranicznym modelu Markowa dostosowanym do warunków polskich.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim (lata 2014-2015) [ ]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W 7 odnalezionych wytycznych klinicznych (europejskich, niemieckiej, szkockiej, polskiej, kanadyjskiej, amerykańskiej) apiksaban był zalecany do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Ponadto w wytycznej amerykańskiej podkreślono, że chorzy powinni mieć 1 dodatkowy czynnik ryzyka, w wytycznej kanadyjskiej, że  $\geq 1$  czynnik ryzyka w skali CHADS2 lub CHA2DS2-VASc, a w europejskiej, że  $\geq 2$  w skali CHA2DS2-VASc. Dodatkowo w Prescrire 2013 podano, że doustne leki przeciwzakrzepowe, m.in.: apiksaban są stosowane w zapobieganiu lub leczeniu zakrzepicy w różnych sytuacjach, jednocześnie mogą narażać na wystąpienie krwawień.

W 3 z 4 odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych (kanadyjskiej, szkockiej, brytyjskiej) produkt leczniczy Eliquis był zalecany do finansowania ze środków publicznych w zapobieganiu udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka wg skali CHADS2. Dodatkowo w kanadyjskiej rekomendacji zaznaczono, że muszą to być chorzy, u których nie można osiągnąć odpowiedniego efektu przeciwzakrzepowego przy pomocy warfaryny. Natomiast w rekomendacji australijskiej nie zalecano niniejszej technologii medycznej do finansowania ze środków publicznych, z powodu niepewnego i trudnego do zaakceptowania współczynnika ICER.

**Uwagi dodatkowe**

Brak uwag.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACCF/AHA, 2013                                   | Anderson J., et al., Management of Patients With Atrial Fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations): A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American College of Cardiology i American Heart Association, 2013, <a href="http://circ.ahajournals.org/content/127/18/1916">http://circ.ahajournals.org/content/127/18/1916</a> , data dostępu: 26.06.13.                       |
| ACCP, 2012                                       | You J. et al., Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation, Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, American College of Chest Physicians, 2012, <a href="http://www.guideline.gov/content.aspx?id=35270&amp;search=stroke+embolism+and+stroke+apixaban">http://www.guideline.gov/content.aspx?id=35270&amp;search=stroke+embolism+and+stroke+apixaban</a> , data dostępu: 21.06.13 |
| ACCP, 2013                                       | Wigle P. et al., Updated Guidelines on Outpatient Anticoagulation, <i>American Family Physician</i> , April 15, 2013, Volume 87, Number 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| AHA/ASA, 2012                                    | Furie K. et al., Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation : A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, American Heart Association i American Stroke Association, 2012, <a href="http://stroke.ahajournals.org/content/43/12/3442.full.pdf+html">http://stroke.ahajournals.org/content/43/12/3442.full.pdf+html</a> , data dostępu: 26.06.13.                         |
| AOTM                                             | Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych <a href="http://www.aotm.gov.pl/">http://www.aotm.gov.pl/</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <span style="background-color: yellow;"> </span> | <span style="background-color: yellow;"> </span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <span style="background-color: yellow;"> </span> | <span style="background-color: yellow;"> </span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| CADATH, 2013                                     | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2013, <a href="http://www.cadth.ca/en/search?advanced=1&amp;withall_keywords=eliquis&amp;phrase=&amp;q=&amp;without_keywords=&amp;order_by=relv_asc&amp;per_page=10">http://www.cadth.ca/en/search?advanced=1&amp;withall_keywords=eliquis&amp;phrase=&amp;q=&amp;without_keywords=&amp;order_by=relv_asc&amp;per_page=10</a> , data dostępu 21.06.13.                                                                                 |
| CADTH 2012                                       | Canadian Collaborative for Network Meta-Analysis for Drug Safety and Effectiveness Project Team (DSEN-NMA Project Team). Safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012 Apr.                                                                                                  |
| CADTH, 2012                                      | Peterson P., New Oral Anticoagulants for the Prevention of Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012, <a href="http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38699&amp;search=stroke+embolism+and+stroke+apixaban">http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38699&amp;search=stroke+embolism+and+stroke+apixaban</a> , data dostępu: 17.06.13.                                                                       |
| CCS, 2012                                        | Skanes A., Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control, Canadian Cardiovascular Society, 2012, <a href="http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0828-282X/PIIS0828282X12000463.pdf">http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0828-282X/PIIS0828282X12000463.pdf</a> , data dostępu: 21.06.13.                                                |
| ChPL Eliquis                                     | Charakterystyka Produktu Leczniczego Eliquis <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf</a> data dostępu 22.07.2013 r.                                                                                                                                                                              |
| <span style="background-color: yellow;"> </span> | <span style="background-color: yellow;"> </span>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Conolly 2011                                     | Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. <i>N Engl J Med</i> . 2011 Mar 3;364(9):806-17.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Coyle 2013                                       | Coyle D, et al., Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation, <i>VA L U E I N H E A L T H</i> 1 6 ( 2 0 1 3 ) 4 9 8 – 5 0 6                                                                                                                                                                                                                                               |
| CSN HSFC, 2010                                   | Gubitz G. et al., Canadian Best Practice Recommendations For Stroke Care (update 2010), Canadian Stroke Network i Heart and Stroke Foundation of Canada, 2010, <a href="http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=34090">http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&amp;id=34090</a> , data dostępu: 21.06.13.                                                                                                                                                                           |
| Diener 2012                                      | Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. <i>Lancet Neurol</i> . 2012 Mar;11(3):225-31                                                                                                                                                                                                                    |
| Easton 2012                                      | Easton JD, Lopes RD, Bahit MC et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. <i>Lancet Neurol</i> . 2012 Jun;11(6):503-11                                                                                                                                                                                                                                        |
| Edwards 2012                                     | Edwards SJ, Hamilton V, Trevor N, Nherera L, Karner C, Thurgar E. Apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with non-valvular atrial fibrillation: A Single Technology Appraisal. <i>BMJ-TAG</i> , London, 2012 <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13652/62425/62425.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13652/62425/62425.pdf</a> (data dostępu 27.06.2013 r.)                                                                               |
| EHRA, 2013                                       | Heidbuchel H., et al., European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation, Europace (2013) 15, 625–651                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| EMA                                         | Strona internetowa European Medicines Agency <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a> (data dostępu 13.06.2013 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ESC, 2012                                   | Camm A. et al., 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, European Society of Cardiology, 2012, <a href="http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_Focused_Update_Atrial_Fib_FT.pdf">http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_Focused_Update_Atrial_Fib_FT.pdf</a> , data dostępu: 26.06.13.                                                  |
| FDA                                         | Strona internetowa Food and Drug Administration <a href="http://www.fda.gov/">http://www.fda.gov/</a> (data dostępu 13.06.2013 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Go 2001                                     | Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–2375                                                                                                                                                                                    |
| Granger 2011                                | Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| GSC, GSH, GSN, GSN, GSRTH, GSVMd, GSS, 2013 | Steiner S., et al., Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban, Clin Res Cardiol (2013) 102:399–412                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Harrington 2013                             | Harrington AR. et al., Cost-Effectiveness of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, <i>Stroke</i> . published online April 2, 2013                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Kamel 2012                                  | Kamel H, Easton JD, Johnston SC et al. Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. Neurology 2012;79(14):1428-1434                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| KE                                          | Strona internetowa Komisji Europejskiej. Community Register of medicinal products <a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/</a> (data dostępu 17.06.2013 r.)                                                                                                                                                                                                                                |
| Lee 2012                                    | Lee S, Mullin R, Blazawski J et al. Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke pre-vention in atrial fibrillation. PLoS ONE 2012;7(10):e47473                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Lee 2012a                                   | Lee S, Anglade MW, Meng J et al. Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke pre-vention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012;Cardiovascular Quality & Outcomes. 5(4):472-479                                                                                                                                                                                                                          |
| Małek 2008                                  | Małek ŁA., Rużyło W., Krwawienie i oporność na leki – cienie współczesnego leczenia przeciwpłytkowego i przeciwkrzepliwego w kardiologii, Post Kardiol Interw 2008; 4, 2 (12): 74-79                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Mantha 2012                                 | Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2012 Jun 28;108(3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Mitchell 2013                               | SA. Mitchell et al., The Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Warfarin-Suitable Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis, Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 00(0) 1-13, 2013                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| NCP                                         | National Centre for Pharmacoeconomics, Cost Effectiveness of Apixaban (Eliquis®) for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in People with Non-Valvular Atrial Fibrillation, May 2013 <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/12/Apixaban-in-NVAF-Summary-21.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/12/Apixaban-in-NVAF-Summary-21.pdf</a> (data dostępu 27.06.2013 r.)                                                                                    |
| NHFA, 2012                                  | Davidson P. et al., Reducing risk in heart disease. An expert guide to clinical practice for secondary prevention of coronary heart disease, National Heart Foundation of Australia, 2012, <a href="http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Reducing-risk-in-heart-disease.pdf">http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Reducing-risk-in-heart-disease.pdf</a> , data dostępu: 26.06.13.                                                            |
| NICE, 2013                                  | National Institute for Health and Clinical Excellence, 2013, <a href="http://publications.nice.org.uk/apixaban-for-preventing-stroke-and-systemic-embolism-in-people-with-nonvalvular-atrial-fibrillation-ta275">http://publications.nice.org.uk/apixaban-for-preventing-stroke-and-systemic-embolism-in-people-with-nonvalvular-atrial-fibrillation-ta275</a> , data dostępu: 17.06.2013.                                                                                              |
| NSF, 2010                                   | Parsons M. et al., Clinical Guidelines for Stroke Management 2010, National Stroke Foundation, 2010, <a href="http://strokefoundation.com.au/health-professionals/tools-and-resources/clinical-guidelines-for-stroke-prevention-and-management/">http://strokefoundation.com.au/health-professionals/tools-and-resources/clinical-guidelines-for-stroke-prevention-and-management/</a> , data dostępu: 21.06.13.                                                                        |
| obwieszczenie MZ – 24.06.2013 r.            | 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. <a href="http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&amp;ms=383&amp;ml=pl&amp;mi=383&amp;mx=0&amp;mt=&amp;my=419&amp;ma=32235">http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&amp;ms=383&amp;ml=pl&amp;mi=383&amp;mx=0&amp;mt=&amp;my=419&amp;ma=32235</a> data dostępu 10.07.2013 r. |



|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| obwieszczenie URPL 2013  | OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Lekczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej <a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf</a> (data dostępu 17.06.2013 r.).                                                                                                                                                              |
| Ogawa, 2011              | Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. -The ARISTOTLE-J study-. Circ J. 2011;75(8):1852-9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| PBAC 2012                | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2012, <a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/apixaban-eliquis">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/apixaban-eliquis</a> , data dostępu 21.06.13                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Prescrire 2013           | Strona internetowa Prescrire <a href="http://english.prescrire.org/en/">http://english.prescrire.org/en/</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| PTK, PTNiGH, PTHiT, 2012 | Pruszczyk P., et al., Zastosowanie nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych w prewencji powikłań zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków, Kardiologia Polska 2012; 70, 9: 979–988                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| RecordAF                 | „Baseline characteristics of patients from Poland enrolled In the global registry of patients with recently diagnosed atrial fibrillation” badanie RecordAF, Kardiologia Polska, 2010; 68,5: 546-554. Copyright Via Medica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| [REDACTED]               | [REDACTED]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| SFNZ, 2010               | Vivian M. et al., New Zealand Clinical Guidelines for Stroke management, Stroke Foundation of New Zealand, 2010, <a href="http://www.health.govt.nz/publication/new-zealand-clinical-guidelines-stroke-management-2010">http://www.health.govt.nz/publication/new-zealand-clinical-guidelines-stroke-management-2010</a> , data dostępu: 21.06.2013                                                                                                                                                                                                                                |
| SIGN, 2013               | M. Greaves, Antithrombotics: indications and management. A national clinical guideline, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2013, <a href="http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/129/index.html">http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/129/index.html</a> , data dostępu: 21.06.2013                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| SMC, 2013                | Scottish Medical Consortium, 2013, <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/836_13_apixiban_Eliquis/apixaban_Eliquis">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/836_13_apixiban_Eliquis/apixaban_Eliquis</a> , data dostępu 21.06.2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sobieraj 2012            | Sobieraj DM, White CM, Alikhanov S, et al. The impact of antiplatelet and anticoagulant therapies on gastrointestinal symptoms in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Ann Pharmacother. 2012 Sep;46(9):1220-31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| [REDACTED]               | [REDACTED]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Stewart 2001             | Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and pre-dictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516–521.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| [REDACTED]               | [REDACTED]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Szczekliak 2012          | Gajewski P. (red) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. M. Trusz-Gluza. Migotanie przedsionków. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012 str. 236-246                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| TNS OBOP                 | Leczenie przeciwzakrzepowe w terapii AF; Określenie schematów leczenia migotania przedsionków przez lekarzy kardiologów i lekarzy POZ w Polsce ze szczególnym uwzględnieniem terapii DAK ; TNS na zlecenie BMS, czerwiec 2012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URPL                     | Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Lekczniczych, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Wells 2012               | Wells G., et al., Therapeutic Review Safety, Effectiveness, and Cost-Effectiveness of New Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Preventing Stroke and Other Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation, Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta – Analysis and Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, April 9, 2012 <a href="http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf">http://www.cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf</a> (data dostępu 18.06.2013 r.) |
| WHO                      | Strona internetowa Światowej Organizacji Zdrowia <a href="http://www.whocc.no/atc_ddd_index/">http://www.whocc.no/atc_ddd_index/</a> data dostępu 10.07.2013 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Wisloff 2013             | Wisløff T, Ringerike T, Hagen G, Reikvam Å, Klemp M. Efficacy and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared to warfarin for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Report from Kunnskapssenteret no. 5-2013. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, 2013                                                                                                                                                                                                                                                                   |



## 14. Załączniki

- Zal. 1. [ ] Analiza problemu decyzyjnego, Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej chorych z migotaniem przedsionków, HealthQuest, Warszawa, luty 2013;
- Zal. 2. [ ] Analiza kliniczna, Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków, HealthQuest, Warszawa, luty 2013;
- Zal. 3. [ ] Analiza ekonomiczna, Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków, HealthQuest, Warszawa, luty 2013;
- Zal. 4. [ ] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków. HealthQuest, Warszawa, luty 2013;\
- Zal. 5. Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika publicznego preparatu Eliquis (apiksaban) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków, Bristol-Myers Squibb;
- Zal. 6. [ ] Uzupełnienie, Apiksaban (Eliquis®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej w migotaniu przedsionków, HealthQuest, Warszawa, czerwiec 2013