



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku PRADAXA (eteksylan dabigatranu)
we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości
systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym
migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru
mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-12/2014

Data ukończenia: 6 czerwca 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., ul. Wołoska 5, 02-675 Warszawa, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., ul. Wołoska 5, 02-675 Warszawa, Polska 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: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., ul. Wołoska 5, 02-675 Warszawa, Polska

Dane określone **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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Bristol-Myers Squibb S.r.l., Bayer Pharma AG

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb S.r.l., Bayer Pharma AG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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: Bristol-Myers Squibb S.r.l., Bayer Pharma AG

Wykaz skrótów

ACCP- (ang. American College of Chest Physicians) amerykańska organizacja

ACC/AHA/HRA- (ang. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association) kompilacja amerykańskich towarzystw

ACE- acenokumarol

AF- (ang. atrial fibrillation) migotanie przedsionków

AE - analiza ekonomiczna

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AKL – analiza kliniczna

API- apiksaban

AR – analiza racjonalizacyjna

ASA- kwas acetylosalicylowy/aspiryna

AW – analiza wnioskodawcy

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BIA – (ang. *Budget Impact Analysis*) analiza wpływu na budżet

CCS- (ang. Canadian Cardiovascular Society) kanadyjska organizacja

CEA – (ang. cost-effectiveness analysis) analiza efektywności kosztów

CUA – (ang. cost-utility analysis) analiza użyteczności kosztów

CHADS₂ –skala służąca do oceny ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków

CHA₂DS₂ Vasc- (ang. congestive heart disease, hypertension, age, diabetes, stroke, vascular disease, age, sex category) skala ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

CrCl- (ang. Creatinine Clearance) klirens kreatyniny

DAB- dabigatran

DDD – (ang. *Defined Daily Dose*) zdefiniowana dawka dobową

ECH - (ang. *extracranial haemorrhage*) krwawienie zewnątrzczaszkowe

EDO- edoksaban

EKG- elektrokardiogram

ESC- (ang. European Society of Cardiology) europejskie towarzystwo kardiologiczne

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

GUS – Główny Urząd Statystyczny

GUSTO- (ang. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) kryteria oceny krwawień

HAS- (fr. Haute Autorité de Santé) francuska organizacja

HAS-BLED- Skala powikłań krwotocznych

HR- (ang. Hazard ratio) ryzyko względne

HS – udar krwotoczny (ang. haemorrhagic stroke)

ICER - (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności

ICUR - (ang. *incremental cost-utility ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

INAHTA – *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*

INR- (ang. International Normalized Ratio) międzynarodowy współczynnik znormalizowany

ICH – (ang. intracranial haemorrhage) krwawienie wewnątrzczaszkowe

IS – (ang. ischaemic stroke) udar niedokrwienny

ISTH- (ang. International Society on Thrombosis and Haemostasis) kryteria oceny dużych krwawień

ITT – (ang. *Intention-To-Treat*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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

LYG - (ang. life years gained) zyskane lata życia

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

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

MI- (ang. myocardial infarction) zawał serca
MTC- (ang. Mixed Treatment Comparison) meataanaliza sieciowa
n- liczba chorych w grupie/badaniu
na- (ang. not applicable) nie dotyczy
n_i- liczba chorych w grupie przyjmującej badaną interwencję (dabigatran)
n_k- liczba chorych w grupie przyjmującej komparator (warfaryna)
ns- (ang. non-significant) brak istotności statystycznej
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS- (ang. National Health Service) brytyjska organizacja
NICE – (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) brytyjska organizacja
NNH- (ang. number needed to harm) liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego
NNT – (ang. *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NOAC- (ang. new oral anticoagulants) nowe doustne leki przeciwzakrzepowe
NVAF- (ang. Non-Valvular Atrial Fibrillation) niezastawkowe migotanie przedsionków
Obwieszczenie MZ- obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
OAC- (ang. Oral anticoagulants) doustne antykoagulanty
OR- (ang. odds ratio) iloraz szans
PBAC- (ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) australijska organizacja
PDD- (ang. prescribed daily dose) dobowy dawka przepisana
PHARMAC- (ang. Pharmaceutical Management Agency) nowozelandzka organizacja
PK- punkt końcowy oceniany w badaniu
PKB- Produkt Krajowy Brutto
PLA- placebo
PP – (ang. *per protocol*) populacja zgodna z protokołem badania
POZ- Podstawowa Opieka Zdrowotna
PSUR- (ang. Periodic Safety Update Reports) raporty bezpieczeństwa
PTK- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
QALY – (ang. quality adjusted life years) lata życia skorygowane o jakość
RD- (ang. risk difference) różnica ryzyka
RE-LY- (ang. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) jedno z włączonych do analizy badań
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388)
RR – (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
RSS- (ang. risk sharing scheme) instrument dzielenia ryzyka
RYW- rywaroksaban
SIGN- (ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network) szkocka organizacja
SMC- (ang. Scottish Medicines Consortium) szkocka organizacja
Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIA- (ang. Transient Ischemic Attack) napad przemijającego niedokrwienia mózgu
TK- Tomografia komputerowa

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

TLV (szwed. Tandvårds – Och Läkemedelsföermånsverket) szwedzka organizacja

TTR- (ang. time in therapeutic range) określenie skuteczności kontrolowania międzynarodowego współczynnika znormalizowany (INR)

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

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

WAR- warfaryna

WHO- (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia

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

VKA- (ang. vitamin K antagonist) antagonistą witaminy K

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.4.2. Status rejestracyjny	14
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	37
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	37
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	37
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	48
3.3.1.5. Ograniczenia według Wnioskodawcy	48
3.3.1.6. Ograniczenia analityków Agencji.....	51
3.3.1.7. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	51
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	51
■ Porównanie ■.....	52
■ Porównanie ■.....	52
■ Porównanie ■.....	53
■ Porównanie ■.....	53
■ Porównanie ■.....	54
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
■ Porównanie ■.....	54
■ Porównanie ■.....	54
■ Porównanie ■.....	55
■ Porównanie ■.....	55
3.3.4. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona dla ogólnej populacji.....	56
■ Porównanie ■.....	56
■ Porównanie ■.....	58
■ Porównanie ■.....	58
3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	59

3.3.6. Prescrire	60
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	63
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	65
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	65
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	67
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	76
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	77
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	77
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	79
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	80
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	82
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	85
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	86
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	90
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	92
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	92
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	103
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	103
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	104
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	104
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	106
8.1. Rekomendacje kliniczne	106
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	108
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	110
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	112
10. Opinie ekspertów.....	116
11. Podsumowanie	119
12. Piśmiennictwo	124
13. Załączniki	127

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

17-03-2014 r.

MZ-PLR-460-20546-3/MG/14

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: Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsulek, 110mg, EAN: 5909990641277; Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsulek, 150mg, EAN: 5909990887460

Wnioskowane wskazanie:

Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej 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

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.,
ul. Wołoska 5,
02-675 Warszawa,
Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Boehringer Ingelheim GmbH,
Corporate Division Communications,
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Niemcy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

--

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Acenocumarol WZF- WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
Pabi-Acenocoumarol- WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA
Warfin- ORION CORPORATION, FINLANDIA
Xarelto- BAYER PHARMA AG, NIEMCY
Eliquis- BRISTOL MYERS SQUIBB, WIELKA BRYTANIA

Źródło: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/> data dostępu: 30.04.2014 r.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2014 r. znak MZ-PLR-460-20546-3/MG/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 110mg, Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 150mg, we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

■ Budka K., Wrona W., Fitał M., Niewada M., Dabigatran (Pradaxa[®]) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂,

■ Budka K., Wrona W., Fitał M., Niewada M., Marszałek D., Polkowska M., Dabigatran (Pradaxa[®]) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂,

■ Budka K., Wrona W., Niewada M., Polkowska M., Dabigatran (Pradaxa[®]) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂,

■ Lenarczyk E., Budka K., Wrona W., Niewada M., Dabigatran (Pradaxa[®]) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂,

■ Lenarczyk E., Wrona W., Niewada M., Dabigatran (Pradaxa[®]) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂,

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 12 poz. 388). Pismem z dnia 14 kwietnia 2014 r., znak: AOTM-OT-4350-12(12)/ŁB/2014, MZ zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o uzupełnienie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu. W dniu 19 maja 2014 r. otrzymano odpowiedź z MZ dot. uwag do wymagań minimalnych. Uwagi zostały uzupełnione.

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

Przedmiotowa technologia (eteksylan dabigatranu) była raz przedmiotem oceny Agencji.

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Wniosek o objęcie refundacją leku Pradaxa (dabigatran etexilate) 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 ≥II kl. wg NYHA; wiek ≥75 lat; wiek ≥65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze, jako świadczenia gwarantowanego		
Stanowisko RP nr 8/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Pradaxa (dabigatran etexilate) 110 mg, kapsułki twarde, 60 kapsulek i Pradaxa (dabigatran etexilate) 150 mg, kapsułki twarde, 60 kapsulek, 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 (ang. SEE - Systemic Embolism); frakcja wyrzutowa lewej komory serca <40%; objawowa niewydolność serca, ≥II kl. wg NYHA (New York Heart Association); wiek ≥75 lat; wiek ≥65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><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.</p>	

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Do tej pory, przedmiotem oceny Agencji były inne technologie stosowane w danym wskazaniu, które mogłyby stanowić alternatywę na wnioskowanej technologii.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Wniosek w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego 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 3 lub więcej punktów w skali CHADS2		
Stanowisko RP nr 154-157/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 98/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa, za zasadne 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 [] w skali CHADS2, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia.</p> <p>Proponowany poziom odpłatności za lek 30%. Równocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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 [] lub więcej punktów w skali CHADS2.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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 3 lub więcej punktów w skali CHADS2, w ramach nowej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%. Przedstawione dowody naukowe wskazują, że u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [] w skali CHADS2, apiksaban jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W</p>

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

		<p>porównaniu z warfaryną i kwasem acetylosalicylowym apiksaban istotnie statystycznie wpływał na redukcję ryzyka udaru mózgu lub zatorowości systemowej, przy mniejszym ryzyku krwawień i zdarzeń niepożądanych (vs warfaryna) czy też ciężkich zdarzeń niepożądanych (vs aspiryna).</p> <p>Apiksaban jest technologią efektywną kosztowo, rekomendowaną przez wytyczne kliniczne do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się również do stanowiska Rady Przejrzystości i wskazuje, że z uwagi na przewidywany wpływ na budżet płatnika, przedstawiony instrument podziału ryzyka jest nieakceptowalny i propozycja podmiotu powinna być skierowana w celu dalszego obniżenia kosztów terapii. Powyższe związane jest z dużą populacją docelową pacjentów mogących kwalifikować się do terapii (60-100 tys. pacjentów), może powodować znaczne obciążenie dla budżetu płatnika publicznego (ok .40 mln zł w 2015 roku), stąd zasadne jest opracowanie mechanizmu podziału ryzyka umożliwiające redukcje kosztów terapii.</p>
--	--	---

2.4. Problem zdrowotny

Migotanie przedsionków jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych zaburzeń rytmu serca. Migotanie przedsionków jest arytmia charakteryzującą się całkowicie zdezorganizowaną depolaryzacją przedsionków, niepowodującą efektywnego hemodynamicznie skurczu (wg definicji Douglasa P. Zipesa). Za pomocą elektrokardiografii ukazującej nieregularne wychylenia linii izoelektrycznej o małej i zmiennej amplitudzie oraz częstotliwości 350-600/min może być wykryta aktywność elektryczna przedsionków.

Źródło: Zapolski 2010

Niezastawkowe migotanie przedsionków odnosi się do przypadków chorych bez reumatycznej wady zastawki mitralnej, bez protezy zastawkowej oraz pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegów naprawczych zastawki.

Źródło: Krupa 2006

Epidemiologia

Migotanie przedsionków (AF) występujące u 1–2% populacji ogólnej, stanowi najczęstsze utrwalone zaburzenie rytmu serca. Z uwagi na starzenie się społeczeństwa na przełomie ostatnich 50 lat liczba chorych podwoiła się.

Źródło: Wytyczne ESC 2012

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

Źródło: Wytyczne ESC 2012

Diagnostyka

Podstawowym narzędziem stosowanym w diagnostyce migotania przedsionków jest elektrokardiogram (EKG). Jeśli są podejrzenia o przetrwałe lub utrwalone migotania przedsionków wykonuje się dodatkowo badanie holterowskie, EKG wysiłkowe, test marszowy. Przeprowadza się także badania pozwalające wykryć przyczynę lub powikłania choroby, tj.: echokardiografię, RTG klatki piersiowej, badania laboratoryjne. Tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (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.

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Ocenę ryzyka udaru niedokrwionego mózgu dokonuje się za pomocą skali CHADS₂. U osób, które uzyskały 0-1 punktów w skali CHADS₂ zaleca się stosowanie nowej, bardziej precyzyjnej skali CHA₂DS₂-VAS_c. Zakres skali został przedstawiony poniżej w tabeli.

Źródło: Lelakowski 2008

Tabela 3. Skala CHADS₂ – ocena ryzyka udaru niedokrwionego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową

Skala CHADS ₂	
Czynnik ryzyka	Punkty
zastoinowa niewydolność serca	1
nadciśnienie tętnicze	1
wiek > 75 lat	1
cukrzyca	1
przebyty udar mózgu lub przejściowy atak niedokrwionny	2
Roczne ryzyko udaru (suma punktów): 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%	

Źródło: Szczeklik 2013

Leczenie i cele leczenia

Sporadycznie zdarza się żeby migotanie przedsionków bezpośrednio zagrażało życiu. Decydując się na konkretną opcję terapeutyczną należy, zatem wziąć pod uwagę bezpieczeństwo prowadzonej terapii.

W przypadku ostrej fazy zalecany podejściem terapeutycznym jest: farmakologiczna kontrola częstotliwości rytmu komór, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i oczekiwanie na ustąpienie napadu (objawy umiarkowane), kardiowersja, najczęściej farmakologiczna (arytmia trwa > 24 h, gdy < 48 h można ją przeprowadzić bez wcześniejszego leczenia przeciwkrzepliwego), kardiowersja elektryczna (migotanie przedsionków wywołuje istotne zaburzenia hemodynamiczne lub towarzyszy mu ból wieńcowy).

W przypadku przewlekłej fazy zalecany podejściem terapeutycznym jest: 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 kardiowersji 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).

Źródło: Szczeklik 2013

Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym

U chorych z ≥ 2 punktami w skali CHADS₂ powinno się długotrwale stosować leczenie przeciwkrzepliwe 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 CHADS₂. 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.

Źródło: Szczeklik 2013

Przebieg naturalny i rokowanie

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

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

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 rozwoju kardiomiopatii tachyarytmicznej i niewydolności serca.

Źródło: Szczeklik 2013

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Pradaxa 110 mg, kapsułki twarde, EAN: 5909990641277 Pradaxa 150 mg, kapsułki twarde, EAN: 5909990887460
Substancja czynna	eteksylan dabigatranu
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Po podaniu doustnym substancja ta szybko się wchłania i ulega przemianie do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu. Zahamowanie trombiny (proteaza serynowa) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	18 Marzec 2008
Wnioskowane wskazanie	Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS ₂
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dla prewencji udarów mózgu i zakrzepów u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, podaje się jedną kapsułkę 150 mg dwa razy na dobę dawka powinna być utrzymywana w dłuższym horyzoncie czasowym. Niższa dawka powinna być stosowana u pacjentów w wieku powyżej 80 lat oraz u pacjentów przyjmujących również werapamil. Mniejszą dawkę można również rozważyć u pacjentów w wieku od 75 do 80 lat, u których występują umiarkowane zaburzenia czynności nerek, u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku (zapalenie przełyku) lub refluks żołądkowo-przełykowy i innych pacjentów, którzy są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Wszyscy pacjenci, u których występuje zwiększone ryzyko krwawienia powinni być ściśle monitorowani.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none">•Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą•Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 ml/min)•Czynne, istotne klinicznie krwawienie•Zmiany narządowe wiążące się z ryzykiem krwawienia•Samoistne lub wywołane farmakologicznie zaburzenia hemostazy•Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie•Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i takrolimusem
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL Pradaxa (http://leki.urpl.gov.pl/files/Pradaxa_kapstwarde_110mg.pdf, data dostępu: 6.05.2014 r.);
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp
(data aktualizacji: 19.03.2014 r.)

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[REDACTED]
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów



Źródło: wniosek o objęcie refundacją

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 28 kwietnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Zastosowano następujące słowa kluczowe: Auricular Fibrillation, heart atrium fibrillation, dabigatran, apixaban, rivaroxaban), nie stosowano ograniczeń czasowych ani językowych.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - National Health and Medical Research Council [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
 - Belgian Health Care Knowledge Centre [[kce.fgov.be](http://www.kce.fgov.be/)];
 - National Guideline Clearinghouse [www.guideline.gov];
 - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality amerykańskiego Department of Health and Human Services [www.ahrq.gov];
 - Centre for Reviews and Dissemination, University of York [<http://www.york.ac.uk/>];
 - The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/guidelines/>];
 - Institute for Rational Pharmacotherapy [<http://www.irf.dk/>];
 - ECRI Institute [<https://www.ecri.org/>];
 - East Lancashire Medicines Management Board [<http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines/>];
 - Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvements [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się kardiologią:
 - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne [<http://www.ptkardio.pl/>]
 - Polskie Towarzystwo Angiologiczne [www.angio.org.pl/]
 - European Society of Cardiology [www.escardio.org/]
 - American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association [<http://content.onlinejacc.org/>]
 - American College of Chest Physicians
 - Canadian Cardiovascular Society

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania 7 dokumentów (polski, 3 amerykańskie, kanadyjski, brytyjski oraz szkocki) poświęconych wytycznym klinicznym dotyczącym prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Polskie wytyczne postępowania zostały oparte o jeden z dokumentów amerykańskich, tj. rekomendacje European Society of Cardiology 2012.

Tabela 7. Interwencje rekomendowane we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków

Kraj/region	Organizacja/rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), 2012	Na stronie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dostępne jest tłumaczenie wytycznych ESC z 2012 r. dotyczących postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. W niniejszym raporcie przedstawiono opis jedynie źródłowej rekomendacji, tj. ESC 2012.
Europa	European Society of Cardiology (ESC), 2012	<ul style="list-style-type: none"> •U chorych z ≥ 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VAsc przy braku przeciwwskazań, zaleca się doustne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą: antagonisty witaminy K, uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 lub bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu), lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [I/A]; •U pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na jakiegokolwiek leczenie OAC (antagonistami witaminy K lub NOAC), należy rozważyć leczenie przeciwpiłtkowe za pomocą skojarzonej terapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–100 mg/d. i kłopidogrelem w dawce 75 mg/d. (przy małym ryzyku powikłań krwotocznych) lub mniej skutecznej monoterapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–325 mg/d [IIa/B]; •U pacjentów z AF, u których zaleca się terapię OAC, 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, z działaniami niepożądanymi leczenia antagonistami witaminy K lub brakiem możliwości monitorowania wskaźnika, zaleca się zastosowanie jednego z NOAC: bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [I/B]; •U większości pacjentów z AF 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 NOAC: bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [IIa/A]; •W przypadku leczenia dabigatranem u większości pacjentów zaleca się dawkę 150 mg, natomiast dawka 110 mg. jest rekomendowana w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> a.osób starszych ≥ 80. roku życia; b.jednoczesnego stosowania leków wchodzących w interakcję z dabigatranem (np. werapamilu); c.wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punktacji w skali HAS-BLED ≥ 3); d.niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min) [IIa/B]; •W przypadku leczenia rywaroksabanem u większości pacjentów zaleca się dawkę 20 mg/d., natomiast dawka 15 mg/d. jest rekomendowana w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> e.wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punktacja w skali HAS-BLED ≥ 3); f.niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min) [IIa/C]; •Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban) nie są zalecane u chorych z istotną niewydolnością nerek (CrCl < 30 ml/min) [III/A];
USA	American College of Chest Physicians (ACCP), 2012	<p>W przypadku, gdy CHADS₂ jest równy 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> •doustne antykoagulanty preferowane w odniesieniu do braku leczenia; •doustne antykoagulanty preferowane w odniesieniu do leczenia kwasem acetylosalicylowym (75-325 mg/dobę) lub skojarzeniem aspiryny i kłopidogrelu; <p>w przypadku przeciwwskazań do antykoagulacji lub innych powodów leczenie skojarzone kwasem acetylosalicylowym (75-325 mg/dobę) z kłopidogrelem preferowane w odniesieniu do leczenia kwasem acetylosalicylowym w monoterapii</p> <p>W przypadku, gdy CHADS₂ jest równy 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> •doustne antykoagulanty preferowane w odniesieniu do braku leczenia, terapii kwasem acetylosalicylowym (75-325 mg/dobę) lub skojarzeniem aspiryny i kłopidogrelu; •w przypadku przeciwwskazań do antykoagulacji lub innych powodów leczenie skojarzone kwasem acetylosalicylowym z kłopidogrelem

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Kraj/region	Organizacja/rok	Rekomendowane interwencje
		preferowane w odniesieniu do leczenia kwasem acetylosalicylowym w monoterapii (75-325 mg/dobę); • u pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami preferowany jest dabigatran 150 mg 2 razy dziennie
Kanada	Canadian Cardiovascular Society (CCS), 2012	U pacjentów, u których jest wskazana profilaktyka przeciwzakrzepowa, należy stosować doustne antykoagulanty lub kwas acetylosalicylowy w zależności od występujących czynników ryzyka. Jeżeli wskazana jest profilaktyka doustnym antykoagulantem sugeruje się stosowanie u większości pacjentów dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu (po zarejestrowaniu w Kanadzie) zamiast warfaryny. Przewaga korzyści terapii tymi lekami jest mniejsza u chorych leczonych warfaryną, u których nie ma ryzyka powikłań krwotocznych a wskaźnik INR jest dobrze kontrolowany.
Wlk. Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012/2013	Dabigatran stanowi opcję leczniczą w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa, • frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%, • objawowa niewydolność serca, ≥ II kl. wg NYHA, • wiek ≥ 75 lat, • wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze. Rywaroksaban jest zalecany, jako opcja lecznicza w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • zastoinowa niewydolność serca, • nadciśnienie, • wiek ≥ 75 lat, • cukrzyca, • przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienności. Apiksaban jest zalecany, jako opcja lecznicza w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> • przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienności, • wiek ≥ 75 lat, • nadciśnienie, • cukrzyca, • objawowa niewydolność serca.
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (SIGN), 2013	W przypadku wartości skali CHADS ₂ >1 zaleca się stosowanie antagonistów witaminy K (warfaryna) w dawce umożliwiającej utrzymanie wskaźnika INR w zakresie 2.0-3.0 oraz stosowanie nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych
USA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association (ACC/AHA/HRA), 2014	Klasa I: <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z AF, leczenie przeciwzakrzepowe powinno być zindywidualizowane, na podstawie decyzji po omówieniu bezwzględnego ryzyka wystąpienia udaru mózgu i krwawienia pacjenta (Poziom wiarygodności : C) • Wybór leczenia przeciwzakrzepowego powinien opierać się na ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych , niezależnie od tego, czy AF jest napadowe , trwałe, lub stałe. (Poziom wiarygodności :B) • U pacjentów z niezastawkowym AF, wynik CHA₂DS₂ - Vasc jest zalecany do oceny ryzyka udaru mózgu (Poziom wiarygodności : B) • Dla pacjentów z AF, którzy mają mechaniczne zastawki serca, zaleca się użycie warfaryny. Międzynarodowy znormalizowany współczynnik

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Kraj/region	Organizacja/rok	Rekomendowane interwencje
		<p>(INR) znajdujący się w normach 2.0-3.0 lub 2.5-3.5 powinien bazować na typie oraz lokalizacji umiejscowienia zastawki (Poziom wiarygodności : B)</p> <ul style="list-style-type: none"> •Dla pacjentów z niezastawkowym AF z wcześniej występującym udarem, przemijającym atakiem niedokrwinnym (TIA) lub wynikiem w skali CHA2DS2 - Vasc wynoszącym 2 lub więcej zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów. Opcje terapeutyczne obejmują : warfarynę (INR 2,0 do 3,0) (Poziom wiarygodności : A), dabigatran (Poziom wiarygodności : B), rywaroksaban (Poziom wiarygodności : B), lub apiksaban. (Poziom wiarygodności : B) •Wśród pacjentów leczonych warfaryną INR należy określić co najmniej raz w tygodniu przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego i przynajmniej raz w miesiącu , kiedy INR jest stabilny (gdy jest w normie) . (Poziom wiarygodności : A) •Dla pacjentów z niezastawkowym AF, którzy nie są w stanie utrzymać terapeutycznego poziomu INR w przypadku stosowania warfaryny, zalecane jest użycie bezpośredniego inhibitora trombiny lub czynnika Xa (dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban). (Poziom wiarygodności : C) •Czynność pracy nerek należy ocenić przed rozpoczęciem podawania bezpośrednich inhibitorów trombiny lub czynnika Xa, powinny być ponownie ocenione co najmniej raz w roku, gdy istnieją wskazania kliniczne. (Poziom wiarygodności: B) <p>Klasa IIa:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Dla pacjentów z niezastawkowym AF i wynikiem CHA2DS2 - Vasc równym 0, uzasadnione jest niestosowanie terapii przeciwzakrzepowej. (Poziom wiarygodności : B) •U pacjentów z niezastawkowym AF, z wynikiem CHA2DS2 - Vasc równym 2 lub więcej , którzy mają klirens kreatyniny [CrCl] < 15 ml / min lub są na hemodializowani, uzasadnione jest zastosowanie warfaryny (INR 2,0 do 3,0) w ramach leczenia przeciwkrzepliwego . (Poziom wiarygodności : B) <p>Klasa IIb:</p> <ul style="list-style-type: none"> •U pacjentów z niezastawkowym AF i wynikiem CHA2DS2 - Vasc równym 1, możliwe jest nie stosowanie terapii przeciwzakrzepowej lub leczenia antykoagulantami bądź aspiryną. (Poziom wiarygodności : C) •U pacjentów z niezastawkowym AF i z umiarkowanym do wysokiego poziomem klirensu kreatyniny z CHA2DS2 - Vasc równym 2 lub więcej, leczenie z obniżonymi dawkami trombiny lub inhibitorów czynnika Xa może być stosowane (np. dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu), ale bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ustalone. (Poziom wiarygodności : C) •Po rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub chirurgicznej) u pacjentów z AF i wynikiem CHA2DS2 - Vasc 2 lub więcej, może być wskazane zastosowanie kłopidogrelu (75 mg/ dzień), jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi , ale bez aspiryny . (Poziom wiarygodności : B) <p>Klasa III:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Bezpośredni inhibitor trombiny, dabigatran i inhibitor czynnika Xa, rywaroksaban, nie są zalecane u pacjentów z AF i schyłkowym poziomem klirensu kreatyniny lub hemodializowanych z powodu braku dowodów z badań klinicznych dotyczących bilansu ryzyka i korzyści. (Poziom wiarygodności: C) •Bezpośredni inhibitor trombiny, dabigatran, nie powinien być stosowany u pacjentów z AF i mechanicznymi zastawkami serca. (Poziom wiarygodności: B)

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Klasy zaleceń

Klasa I - Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura diagnostyczna/sposób leczenia jest korzystna, przydatna i skuteczna

Klasa II - Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/ skuteczności danej formy terapii

Klasa IIa - Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody

Klasa IIb - Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody

Klasa III - Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest

nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy

Poziomy wiarygodności

Poziom A - Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją lub metaanaliz

Poziom B - Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji

Poziom C - Zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów

Powyższe klasy zaleceń można tłumaczyć następująco:

Klasa I - oznacza zdecydowanie stosować

Klasa IIa - oznacza raczej stosować


Klasa IIb - oznacza można rozważyć stosowanie

Klasa III - oznacza zdecydowanie nie stosować

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu : prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
---------	---	---	---	---	--

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n. med. Zenon Gawor Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii</p>	<p>„Stosowane są preparaty antagonistów Vit.K (acenokumarol, warfaryna). Ponadto obecnie w Polsce wykorzystuje się w wymienionych wskazaniach również preparaty : Riwaroksaban oraz Apiksaban”</p>	<p>„Terapia antagonistami witaminy K (preparaty acenokumarolu oraz warfaryny).”</p>	<p>„Acenokumarol oraz warfaryna”</p>	<p>„W badaniu RE-LY wykazano wyższą skuteczność dabigatranu w dawce 2x150mg na dobę w porównaniu do warfaryny”</p>	<p>„Terapia dabigatranem ma tę samą klasę zaleceń co terapia antagonistami vit.K (klasa IA) u pacjentów z wynikiem skali CHA2DS2-Vasc 2 lub więcej.”</p>
	<p>„Stosowane są preparaty antagonistów Vit.K (acenokumarol, warfaryna).”</p>	<p>„Warfaryna, Riwaroksaban oraz Apiksaban”</p>	<p>„Acenokumarol oraz warfaryna”</p>	<p>„Nowe doustne antykoagulanty np. dabigartan”</p>	<p>„W prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków nowe doustne antykoagulanty i antagoniści wit. K mają taką samą klasę wskazań jednakże u chorych z migotaniem przedsionków i obciążonych większym ryzykiem udaru mózgu (≥3 w skali CHADS₂) dabigartan należy uznać za lek pierwszego wyboru, biorąc pod uwagę jego większą skuteczność i podobne bezpieczeństwo stosowania w porównaniu z warfaryną. VKA można traktować, jako lek lepszy u chorych obciążonych mniejszym ryzykiem udaru mózgu (0-2 w skali CHADS), stabilnym INR i przyjmujących mniej leków mogących wchodzić w interakcje z VKA.”</p>

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	„Antagoniści witaminy K (acenokumarol, warfaryna), rywaroksaban”	„Terapia za pomocą antagonistów witaminy K (acenokumarol, warfaryna) zostanie częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię.”	„Zastosowanie antagonistów witaminy K (acenokumarol, warfaryna)”	„Dawka standardowa dabigatranu (2x150mg) jest wg badania RELY skuteczniejsza od VKA w zapobieganiu udarom mózgu. Dawka 2x110mg, jest równie skuteczna jak VKA w zapobieganiu udarom przy mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych. Porównanie wyników leczenia przeciwkrzepliwego za pomocą nowych leków przeciwkrzepliwych uzyskane w badaniach RELY, ROCKET-AF i ARISTOTLE sugeruje podobną skuteczność dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu w leczeniu chorych z migotaniem przedsionków i CHA2DS2-VASc ≥ 3 pkt przy najniższym ryzyku krwotocznym przy użyciu apiksabanu.”	„Rekomendowane są nowe leki przeciwkrzepliwie dabigatran i rywaroksaban.”

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„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. Mały odsetek chorych (ok 5%?) otrzymuje kwas acetylosalicylowy z kłopidogrelem. Od niedawna, dla chorych mających przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego, refundowana jest procedura przezskornego zamykania uszka lewego przedsionka.”	„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, rywaroksanban i w ogłoszonym badaniu epiksaban) stanowią przełom w dotychczasowej terapii dzięki większemu bezpieczeństwu, porównywalnej skuteczności i prostocie stosowania.”	„Wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego będące wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają nowe doustne antykoagulanty: apiksaban, dabigatran i rywaroksanban”

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków

Subst. 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										
Warfarinum	Warfin, tabl., 3 mg	100 tabl. (słoik)	590999 062236 8	21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	14.02	17.4	9.88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ¹	ryczałt	11.79
	Warfin, tabl., 5 mg	100 tabl. (słoik)	590999 062238 2		22.47	27.52	16.47			18.16

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Acenocoumarolum	Acenocumarol WZF, tabl., 4 mg	60 tabl.	590999 005571 5	21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	8.32	11.86	11.86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ²	ryczałt	5.12

¹ Zarejestrowane wskazania: 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 zawale 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. [ChPL Warfin: http://leki.urpl.gov.pl/files/Warfin_tabl_dwiedawki.pdf, data dostępu: 28.04.2014 r.]

² Zarejestrowane wskazania: Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie. [ChPL Acenocumarol: http://leki.urpl.gov.pl/files/Acenocumarol_WZF_4.pdf, data dostępu: 28.04.2014 r.]

Źródło: Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf, data dostępu: 28.04.2014 r.

Poniżej zamieszczono tabele przedstawiającą lek Pradaxa aktualnie refundowaną na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53).

Tabela 10. Obecny scenariusz refundacyjny dla leku Pradaxa

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa 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										
Dabigatranum etexilatam	Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg	10 kaps. (blis.)	590999 064121 5	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	56,16	17,95	63,7	Żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna	ryczałt	48,95
	Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg	30 kaps. (blis.)	590999 064122 2		168,48	53,84	186,25			135,61
	Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	10 kaps. (blis.)	590999 064125 3		58,32	26,32	67,3			44,18
	Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	30 kaps. (blis.)	590999 064126 0		174,96	78,97	195,33			119,56

Źródło: Załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0004/17572/Obwieszczenie.pdf, data dostępu: 28.04.2014 r.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Według wytycznych PTK, które swoją zalecenia zaczerpnęło na podstawie wytycznych ESC z 2012 r. komparatory dla ocenianej technologii stanowią: [REDACTED]

Podobną strategię w kwestii komparatorów przyjął Wnioskodawca. Zostały one również ujęte w analizie klinicznej.

Finansowane w Polsce ze środków publicznych są jedynie [REDACTED]. Pozostałe substancje czynne nie są refundowane.

Rejestrację we wskazaniach zgodnych z ocenianym wskazaniem mają jedynie [REDACTED]

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	Wybór zasadny.
[REDACTED]	[REDACTED]	Wybór zasadny.
[REDACTED]	[REDACTED]	Wybór zasadny.
[REDACTED]	[REDACTED]	Wybór zasadny.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych, autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili dodatkowo wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie opracowań wtórnych. Wyszukiwanie przeprowadzono 9 września 2013 roku, natomiast 29 stycznia 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące. Strategia wyszukiwania obejmowała hasła związane z rodzajem interwencji oraz typem poszukiwanych danych (metaanalizy i przeglądy systematyczne). Opracowaną strategię zaimplementowano do czterech baz informacji medycznej:

- Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

- Embase,
- Medline (przez PubMed).

Do przeglądu włączano wyłącznie publikacje, które zawierały metodykę wyszukiwania oraz syntezę i krytyczną ocenę wyników włączonych badań. Nie podano informacji dotyczących języka publikacji włączanych do przeglądu, na wyszukiwanie nie nałożono ograniczeń czasowych.

W toku wyszukiwania wnioskodawcy zidentyfikowano [REDACTED] przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu: [REDACTED]

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, dnia 06.05.2014 r. w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne, przeglądów systematycznych dotyczących ocenianego wskazania, w których porównywano dabigatran z technologiami alternatywnymi. Nie odnaleziono innych, poza włączonymi do analizy wnioskodawcy, publikacji spełniających kryteria włączenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 12. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną dabigatranu u chorych z migotaniem przedsionków i przebyłym udarem lub TIA

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

		<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

--	--	--	--

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania badań pierwotnych w temacie prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów niezastawkowym migotaniem przedsionków, na potrzeby AKL, Wnioskodawca przeprowadził systematyczny przegląd następujących źródeł danych:

- Medline (via PubMed),
- Cochrane Library,
- Embase,

z datą odcięcia 9 września 2013 r. Aktualizację wyszukiwania, zgodnie z informacjami podanymi w AKL, przeprowadzono 29 stycznia 2014 r.

W procesie wyszukiwania autorzy AKL wnioskodawcy korzystali również z referencji odnalezionych badań pierwotnych i wtórnych oraz rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.controlled-trials.com).

Do wyżej wymienionych, elektronicznych baz danych zaimplementowano strategię wyszukiwania badań pierwotnych, zaprojektowaną iteracyjnie. Wykorzystane słowa kluczowe ograniczały się do rodzaju badanej interwencji oraz typu poszukiwanych dowodów naukowych (randomizowane badania kliniczne). Nie stosowano słów kluczowych zawężających wyniki względem problemu zdrowotnego, potencjalnych komparatorów czy też punktów końcowych. Skutkowało to otrzymaniem odpowiednio czulej strategii wyszukiwania. Strategia dla wszystkich baz została zaprojektowana prawidłowo.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDACTED]		Populacja określona w analizie klinicznej nie jest zgodna z populacją określoną we wniosku refundacyjnym, również nie jest tożsama z Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Pradaxa
Interwencja	[REDACTED]		-
Komparatory	[REDACTED]		Należy mieć na uwadze fakt, iż [REDACTED] nie są refundowane w ocenianym wskazaniu
Punkty końcowe	[REDACTED]		-
Typ badań	[REDACTED]	[REDACTED]	-
Inne kryteria	[REDACTED]		-

Komentarz analityka: Populacja określona w analizie klinicznej nie jest zgodna z populacją określoną we wniosku refundacyjnym, również nie jest tożsama z Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Pradaxa. W analizie klinicznej Wnioskodawca używa pojęcia: „profilaktyka zakrzepowo-zatorowa u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków”. Natomiast wskazanie znajdujące się we wniosku refundacyjnym dotyczy prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂. Podejście Wnioskodawcy wydaje się słuszne, z uwagi na fakt wykonania szerszego wyszukiwania niż tyczy się wskazania przyjętego we wniosku refundacyjnym. Wnioskodawca wykonał je w celu niepominięcia badań, które należałoby włączyć do analizy klinicznej.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu włączono łącznie [REDACTED] badań klinicznych:

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Odnaleziono [REDACTED] publikacji dotyczących poniższych badań klinicznych.

[REDACTED] spośród odnalezionych publikacji poświęconych jest porównaniu [REDACTED]
[REDACTED]

Komentarz analityka: Badanie [REDACTED], którego Wnioskodawca nie dołączył do dokumentacji związanej z wnioskiem refundacyjnym.

[REDACTED] dotyczyły porównania [REDACTED] Porównanie [REDACTED] zostało przygotowane na podstawie również [REDACTED]
[REDACTED]

Komentarz analityka: Należy mieć na uwadze fakt, iż dla badań [REDACTED] [REDACTED] odnaleziono publikacje dotyczące wyników w zależności od ryzyka w skali CHADS₂. Pozwalają one na przedstawienie wyników dla docelowej subpopulacji chorych, tj. pacjentów wyłącznie z wysokim ryzykiem udaru tj. liczbą punktów wg skali CHADS₂ ≥ 3. Pozostałe publikacje ujęte przez wnioskodawcę w analizie klinicznej dotyczą ogólnej populacji chorych z migotaniem przedsionków. Nie jest to populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym. W analizie weryfikacyjnej AOTM została przedstawiona jedynie docelowa, określona wnioskiem refundacyjnym i zleceniem MZ populacja tj. pacjenci wyłącznie z wysokim ryzykiem udaru tj. liczbą punktów wg skali CHADS₂ ≥ 3.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej efektywności klinicznej wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Tabela 15. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skala CHADS₂	<p>Służy do oceny ryzyka zatorów mózgowych. Uwzględnia się w niej 5 czynników ryzyka, za które przyznaje się odpowiednią ilość punktów:</p> <ul style="list-style-type: none"> •C (congestive heart failure) – niewydolność serca – 1 pkt; •H (hypertension) – nadciśnienie tętnicze – 1 pkt; •A (age) – wiek (≥75 r.ż.) – 1 pkt; •D (diabetes mellitus) – cukrzyca – 1 pkt; •S (stroke) – przebyty udar niedokrwienny mózgu lub TIA – 1 pkt (2 pkt. w przypadku klasyfikacji CHADS₂). 	Skala użyta przez Wnioskodawcę w sposób właściwy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.1.6. Ograniczenia analityków Agencji

- Badanie [REDAKTOWANE] które dotyczyło porównania [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- 2) Populacja opisywana przez Wnioskodawcę jest niezgodna z wnioskiem refundacyjnym oraz ze wskazaniami ujętymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Pradaxa. [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Natomiast we wniosku refundacyjnym zostało podane wskazanie: „Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂”. Są to różne wskazania.

3.3.1.7. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przeprowadzono jakościową i ilościową syntezę wyników. Jakościowa synteza wyników w analizie Wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach, na wykresach i w formie opisowej.

Dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi oraz ciągłymi w metaanalizie. Uwzględniono w analizie Wnioskodawcy miarę przewagi jednej terapii nad drugą w postaci ryzyka względnego (RR, ang. relative risk) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. risk difference). W wyniku przeprowadzonej weryfikacji Agencji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

[REDAKTOWANE]. Z uwagi na metodykę [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] podano parametr względny: ryzyko względne (RR).

Komentarz analityka: Badanie [REDAKTOWANE], Wnioskodawca jedynie udostępnił podsumowanie badania na podstawie, którego nie jest możliwe przygotowanie opracowania analizy.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił 2 scenariusze. Pierwszy stanowiły wyniki analizy skuteczności dla ogólnej populacji tj. dla pacjentów jedynie z migotaniem przedsionków bez określenia ilości punktów według skali CHADS₂. Drugi scenariusz odnosił się do populacji chorych, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂.

Komentarz analityka: W ocenie analityków AOTM pierwszy scenariusz nie jest zgodny z przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia oraz nie jest zgodny z przedmiotem wniosku refundacyjnego. Jedynie populację chorych, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂ należy uznać za zgodną z wnioskiem i zleceniem Ministra Zdrowia. Analizę weryfikacyjną Agencji przygotowano jedynie w oparciu o zgodną z wnioskiem refundacyjnym populację chorych.

Niniejszą analizę oparto o dostępne publikację odnoszące się stricte do badań [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

Porównanie

[Redacted text block]

Tabela 16. Ocena skuteczności:

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Porównanie

[Redacted text block]

Tabela 17. Ocena skuteczności:

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Porównanie

[Redacted text block]

Tabela 18. Zestawienie wyników badania

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Porównanie

[Redacted text block]

Tabela 19. Porównanie

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

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

Porównanie [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 20. Porównanie [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 21. Ocena bezpieczeństwa: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Porównanie [REDACTED]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[Redacted text block]

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa: [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Porównanie [Redacted]

[Redacted text block]

Porównanie [Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 23. Porównanie [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

--	--	--	--	--	--

3.3.4. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona dla ogólnej populacji

Do analizy bezpieczeństwa, poza wynikami uzyskanymi na podstawie publikacji włączonych jako publikacje przedstawiające populację docelową tj. pacjentów z CHADS₂>3, włączono również wyniki przedstawiające kwestie bezpieczeństwa w ogólnej populacji chorych. Wyniki przedstawiono poniżej.

Porównanie

[Redacted Table Content]

Tabela 24. Podsumowanie bezpieczeństwa,

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorów krwi w systemie u dorosłych pacjentów

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 25. Podsumowanie bezpieczeństwa, [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Porównanie

[Redacted text block]

Tabela 26. Podsumowanie bezpieczeństwa, porównanie

Porównanie

[Redacted text block]

FDA nadal uważa lek Pradaxa za lek mający korzystny profil korzyści do ryzyka i nie wprowadzono żadnych zmian do bieżącej charakterystyki produktu lub zaleceń dotyczących stosowania.

Źródło: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>, data dostępu: 13.05.2014

URPL:

Nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania Pradaxy we wnioskowanym wskazaniu. Informacje na temat bezpieczeństwa stosowania Pradaxy zebrano na podstawie ChPL Pradaxa. Częstymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość, krwawienie z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego, ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności.

Źródło: http://leki.urpl.gov.pl/files/Pradaxa_kapstwarde_110mg.pdf data dostępu: 25.04.2014

EMA:

Nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania Pradaxy we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono informacje znajdujące się w Charakterystyce Produktu Leczniczego, informujące, iż najczęstszym działaniem niepożądanym, związanym ze stosowaniem produktu Pradaxa (obserwowane u więcej niż jednego pacjenta na 10) jest krwawienie.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf data dostępu: 25.04.2014

PSUR:

W okresie od 19 marca 2012 r. do 18 września 2012 r. raportowano do na podstawie PSUR 8 zdarzenia pożądane związane z podawaniem dabigatranu. Łącznie w tym okresie zgłoszono ponad 12 tys. przypadków działań niepożądanych. Do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych na podstawie PSUR były działania ze strony żołądka i jelit (średnio 28% zgłoszeń), zaburzenia układu nerwowego (16% zgłoszeń) oraz zaburzenia naczyń (10,5% zgłoszeń).

Autorzy PSUR 8 zwracają uwagę na fakt, iż krwawienia lub zdarzenia związane z krwawieniami były raportowane w 43,2% przypadków wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych. 7,4% przypadków krwawień było powiązanych ze zgonem chorego, przy czym struktura epizodów krwawienia była porównywalna z rozpoznaniem w badaniach klinicznych profilem bezpieczeństwa oraz raportowanymi zdarzeniami w ramach wcześniejszych PSUR, tj. od marca 2008 r. W okresie sprawozdawczym tj. od 19 marca 2012 r. do 18 września 2012 r. skumulowana częstość poważnych krwawień nieznacznie zmniejszyła się z 56,2 przypadków na 10 000 pacjento-lat do 51,5 przypadków na 10 000 pacjento-lat. Raportowanie częstości dla śmiertelnych krwawień było ustabilizowane na poziomie z 7,3 przypadków na 10 000 pacjento-lat.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500148636.pdf data dostępu: 26.05.2014

3.3.6. Prescrire

W wyniku wyszukiwania dotarto do 6 publikacji Prescire. Zostały one omówione poniżej i włączone do części związanej z bezpieczeństwem dabigatranu.

Prescrire 2014:

Interactions médicamenteuses - Comprendre et décider – 2014; Patients à risque de thromboses élevé.

Główne działania niepożądane dabigatranu to: krwawienia (nie jest znane antidotum), zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wydzielina z rany, zwiększone ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego w porównaniu z warfaryną.

Źródło: Interactions médicamenteuses - Comprendre et décider – 2014; Patients à risque de thromboses élevé., LA REVUE PRESCRIRE DÉCEMBRE 2013/TOME 33 N° 362 data dostępu: 23.05.2014 r.

Prescrire 2014

Dabigatran et valves mécaniques: moins efficace, plus risqué que warfarine.

W publikacji podano informację, iż randomizowane badanie kliniczne (Re-Align) prowadzone w Europie z udziałem pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca, zostało zakończone przedwcześnie z powodu występowania incydentów zakrzepowych częściej w grupie pacjentów leczonych dabigatranem w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących warfarynę. Dabigatran badano w dawce w zakresie od 150 mg dwa razy dziennie do 300 mg dwa razy dziennie.

Komentarz analityka: Dawka 300mg dabigatranu 2 razy dziennie nie jest dawką ujętą we wniosku refundacyjnym.

W porównaniu z warfaryną, dabigatran częściej powoduje ryzyko wystąpienia: zakrzepicy, zawału mięśnia sercowego. W przypadku złożonego punktu końcowego obejmującego zgon, udar mózgu, zatorowość, udar niedokrwienny, zakrzepicę lub zawał mięśnia sercowego, jego występowanie było dwukrotnie częstsze w grupie pacjentów stosujących dabigatran w z grupą pacjentów przyjmujących warfarynę (odpowiednio 10% i 4,5%). Różnica ta skupia się przede wszystkim na następujących zdarzeniach niepożądanych: udar (5 % vs. 0%), zakrzepica (2,5 % vs. 0 %), zawał mięśnia sercowego (1,9 % vs. 0 %).

W grupie pacjentów przyjmujących dabigatran, częściej występowały także duże krwawienia, w tym krwawienia osierdzia, w następstwie operacji zastawki: 3,8% pacjentów w grupie otrzymującej dabigatran w porównaniu z 1,1% pacjentów przyjmujących warfarynę.

Opisane zdarzenia niepożądane dabigatranu zostały zaobserwowane u pacjentów po operacji wszczepienia zastawki (w 3 dniu bądź wcześniej), ale również u tych, ze sztuczną zastawką serca (pacjenci, u których od wszczepienia minęło ponad 3 miesiące).

W opinii autorów publikacji dabigatran nie wydaje się równie skuteczny jak warfaryna, u pacjentów którzy są najbardziej narażeni na ryzyko zatorowości, a wskazane badanie pokazuje, że lek jest mniej przydatny do kontrolowania ryzyka występowania krwawienia, na przykład w kontekście kardiochirurgii.

Źródło: Dabigatran et valves mécaniques : moins efficace, plus risqué que warfarine, LA REVUE PRESCRIRE MARS 2013/TOME 33 N° 353 data dostępu: 23.05.2014 r.

Prescrire 2013:

Dabigatran : ulcérations digestives

Dabigatran wydaje się powodować owrzodzenia przewodu pokarmowego (przełyku, dwunastnicy, żołądka). Według autor publikacji może przyczyniać się do tego obecność kwasu winowego w zawartego w osłonie kapsułki. W grudniu 2013 r. owrzodzenia przełyku dodano do listy działań niepożądanych Charakterystyki Produktu Leczniczego Pradaxa. Może to w konsekwencji prowadzić do występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego.

Według autorów publikacji, w praktyce klinicznej, gdy wybiera się jednak dabigatranu jako antykoagulant, lepiej rozważyć zastosowanie sposobu postępowania, który zmniejsza to ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego: połykać kapsułki z dużą ilością wody, podczas posiłku, unikając pozycji leżącej. Ważne jest, aby nie otwierać kapsułek, ponieważ zwiększa to biodostępność dabigatranu o około 75%, a w konsekwencji zwiększa ryzyko krwawienia.

Źródło: Dabigatran : ulcérations digestives, LA REVUE PRESCRIRE MARS 2014/TOME 34 N° 365 data dostępu: 23.05.2014 r.

Prescrire 2013:

Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwzakrzepowych, dabigatran, rywaroksaban i apiksaban, powodują zwiększone ryzyko krwawienia, czasami na tyle poważne, że powodują przypadki śmiertelne. Na

podstawie danych zaczerpniętych z komunikatów bezpieczeństwa FDA odnotowano 2367 zgłoszeń związanych z poważnymi krwawieniami oraz 542 zgony związane ze stosowaniem dabigatranu.

Komentarz analityka: w publikacji powołano się na następujące źródło informacji: QuarterWatch *Monitoring FDA MedWatch Reports* Anticoagulants the Leading Reported Drug Risk in 2011, May 31, 2012].

Należy kontrolować funkcje pracy nerek w przypadku podawania dabigatranu. U pacjentów w podeszłym wieku lub chorobami nerek działania niepożądane występowały częściej.

Należy uważnie kontrolować interakcje z innymi lekami typu: aspiryna bądź leki przeciwzapalne, leki zmniejszające filtrację nerek (leki moczopędne, przeciwzapalne niesteroidowe inhibitory enzymów konwertazy, sartany i aliskiren), przeciwgrzybiczne leki, azolowe blokery kanału wapniowego (diltiazem, werapamil, nikardypina ,beprydyl), leki przeciwarytmiczne (amiodaron, dronedaron, hydrochinidyna, chinidyna , propafenon), ranolazyna ,atorwastatyna.

Źródło: Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban, LA REVUE PRESCRIRE MARS 2013/TOME 33 N° 353 data dostępu: 23.05.2014 r.

Prescrire 2012:

Dabigatran : hémorragies graves parfois mortelles

W połowie listopada 2011 r., odnotowano 256 zgonów z powodu krwotoku u osób przyjmujących dabigatran na terenie Europy. W Australii, Kanadzie, Japonii, Nowej Zelandii i USA odnotowano około 800 przypadków poważnych krwawień.

Na podstawie badania RE-LY, przerwania leczenia z wszystkich przyczyn, częściej raportowano w grupie pacjentów przyjmujących dabigatran: 21% w porównaniu z grupą pacjentów stosujących warfarynę 17%.

Szczegółowe dane z Nowej Zelandii i Australii.

Dnia 7 listopada 2011, po około 12 miesiącach od zatwierdzenia dabigatranu do stosowania na terenie Nowej Zelandii, Monitorowanie działań niepożądanych produktów leczniczych, Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w Nowej Zelandii otrzymało 295 zgłoszeń o działaniach niepożądanych dabigatranu na około 10 000 pacjentów. 124 dotyczyło krwawień, w tym 51 poważnych krwawień.

Od stycznia 2006 r. do grudnia 2010 r., Centrum otrzymało 127 zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem warfaryny, w tym odnotowano 15 zgonów.

W Australii w październiku 2011 r., 6 miesięcy po zatwierdzeniu dabigatranu we wskazaniu związanym z migotaniem przedsionków Therapeutic Goods Administration (TGA) otrzymała 297 powiadomień o działaniach niepożądanych związanych z dabigatranem. 70 z nich dotyczyło poważnych krwawień, w tym 48 były to krwawienia z przewodu pokarmowego oraz 6 stanowiło krwawienia wewnątrzczaszkowe.

Przypadki zgonów we Francji.

We Francji odnotowano 210 przypadków działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dabidagranu, w tym 93 poważnych (44%), które zarejestrowano we francuskiej bazie monitorowania działań niepożądanych produktów leczniczych.

Działania niepożądane dotyczyły starszych pacjentów ze średnią wieku 69 lat. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były krwawienia (50 przypadków), w tym krwiaki (21), krwawienie z przewodu pokarmowego (14), krwimocz (5), krwawienie wewnątrzczaszkowe (1), krwawienie do płuc (1), krwawienie z nosa (1), krwawienie nieokreślone (4). Ciężkie krwawienia raportowano z częstością 0,6/ 1 000 pacjentów.

6 chorych zmarło w wyniku działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dabigatranu. Przyczynami zgonów były: 1 krwotok wewnątrzczaszkowy, 1 niedokrwienie przewodu pokarmowego, 4 nieokreślone zgony.

Dodatkowe informacje

Z uwagi na fakt iż dabigatran jest wydalany przez nerki, pacjenci z niewydolnością nerek mają poważne zwiększone ryzyko krwawienia. W marcu 2012 roku w Nowej Zelandii zaobserwowano 78 przypadków krwawień przypisanych stosowaniu dabigatranu u pacjentów w wieku od 40 lat do 92 lat z migotaniem przedsionków. 44 przypadki były przedmiotem szczegółowej analizy. Doszło do 12 poważnych krwawień. 1 pacjent zmarł. 32 pacjentów miało niewydolność nerek (lekką w przypadku 11 pacjentów). Brak antidotum stanowiło czynnik pogarszający komplikacje związane z krwawieniem.

W opinii autorów publikacji, dabigatran jest lekiem zarezerwowanym dla pacjentów z ryzykiem wystąpienia zakrzepicy, kiedy zastosowanie antagonisty witaminy K stwarza problemy, w tym problemy ze stabilnością INR. W tych przypadkach, użycie dabigatranu jest uzasadnione, ale pod warunkiem monitorowania pacjenta, zwłaszcza przy zmianie antykoagulantu. Kluczowe elementy, które powinny być monitorowane to czynność nerek i towarzyszące lekarstwa. Ważne jest, aby powiadomić pacjenta o ryzyku krwawienia i interakcji pomiędzy stosowanymi lekami.

Źródło: Dabigatran : hémorragies graves parfois mortelles, LA REVUE PRESCRIRE NOVEMBRE 2012/TOME 32 N° 349 data dostępu: 23.05.2014 r.

Prescrire 2011:

Dabigatran i migotanie przedsionków. Alternatywa dla warfaryny u wybranych pacjentów.

U pacjentów z migotaniem przedsionków oraz z umiarkowanym bądź wysokim ryzykiem zakrzepicy, rezultaty dużego badania sugerują, że bilans korzyści-ryzyka dabigatranu nie jest wyższy od bilansu korzyści-ryzyka warfaryny w dawkach dostosowanych do uzyskania INR, podczas gdy dabigatran może być związany z małą nadwyżką zawału mięśnia sercowego.

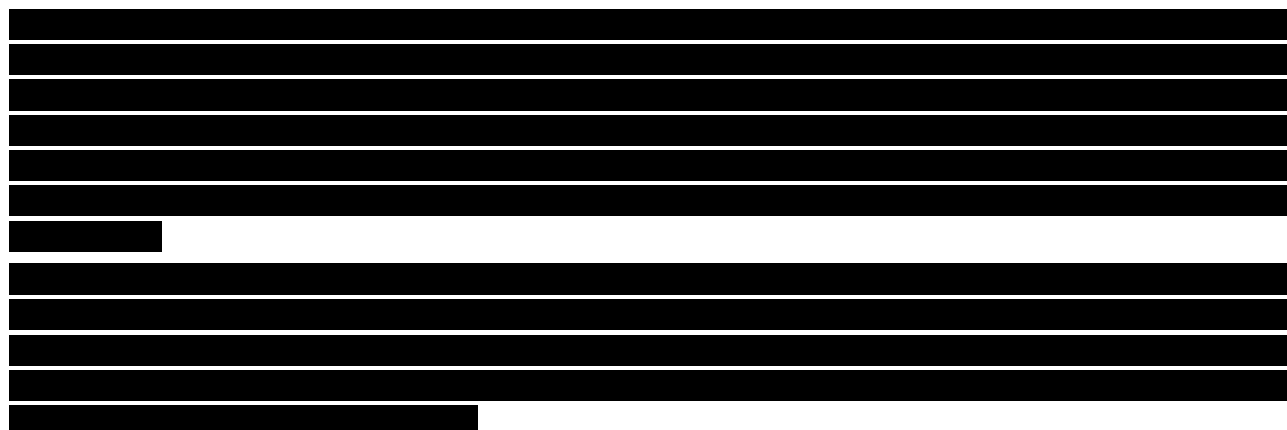
Częstość występowania poważnych krwawień nie różniła się istotnie statystycznie między warfaryną, a wyższą dawką dabigatranu (odpowiednio 3,57% i 3,32%), W przypadku niższej dawki dabigatranu odsetek wyniósł 2,87%.

W porównaniu z warfaryną, dabigatran wydaje się powodować o 0,2% częściej zawały mięśnia sercowego (0,73% w stosunku do 0,53%). Powoduje również częściej objawy dyspepsji niż warfaryna (odpowiednio 6% w porównaniu do 1,4%).

Źródło: Dabigatran and atrial fibrillation. The alternative to warfarin for selected patients, Rev Prescrire December 2011; 31 (338): 888-892 data dostępu: 26.05.2014

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Istotnym aspektem, na który należy zwrócić uwagę to rozgraniczenie docelowej populacji od ogólnej populacji która również została przedstawiona w analizie Wnioskodawcy. W opinii analityków AOTM jedynie populacja docelowa powinna zostać uwzględniona w analizie weryfikacyjnej, jest to podejście zgodne z przedmiotem wniosku refundacyjnego oraz zleceniem MZ.



[Redacted text block]

Dodatkowe informacje uzyskane w kwestii bezpieczeństwa uzyskano na stronie FDA. Pradaxa została uznana za lek mający korzystny profil korzyści do ryzyka i nie wprowadzono żadnych zmian do bieżącej charakterystyki produktu lub zaleceń dotyczących stosowania.

Publikacje Prescrire również poruszały kwestie bezpieczeństwa stosowania Pradaxy. Wymienione w publikacjach działania niepożądane tj. poważne krwawienia, krwawienia wewnętrzne, dolegliwości oraz krwawienia z przewodu pokarmowego, zwiększone ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego w porównaniu z warfaryną, pokrywają się z ChPL Pradaxa.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] School of Pharmacy, The Chinese University of Hong Kong	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[REDACTED]			[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] SCS Boehringer Ingelheim Comm V	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Boehringer Ingelheim and the County Council of Östergötland Sweden	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Boehringer Ingelheim Denmark	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Boehringer Ingelheim Canada Ltd	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy według wnioskodawcy było uzasadnienie stosowania produktu dabigatran (Pradaxa®) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków w porównaniu ze stosowaniem warfaryny/acenokumarolu, rywaroksabanu lub apiksabanu.

Technika analityczna

[Redacted]

[Redacted]

Porównywane interwencje

Analizą objęto porównania:

[Redacted]

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

[Redacted]

Dyskontowanie

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

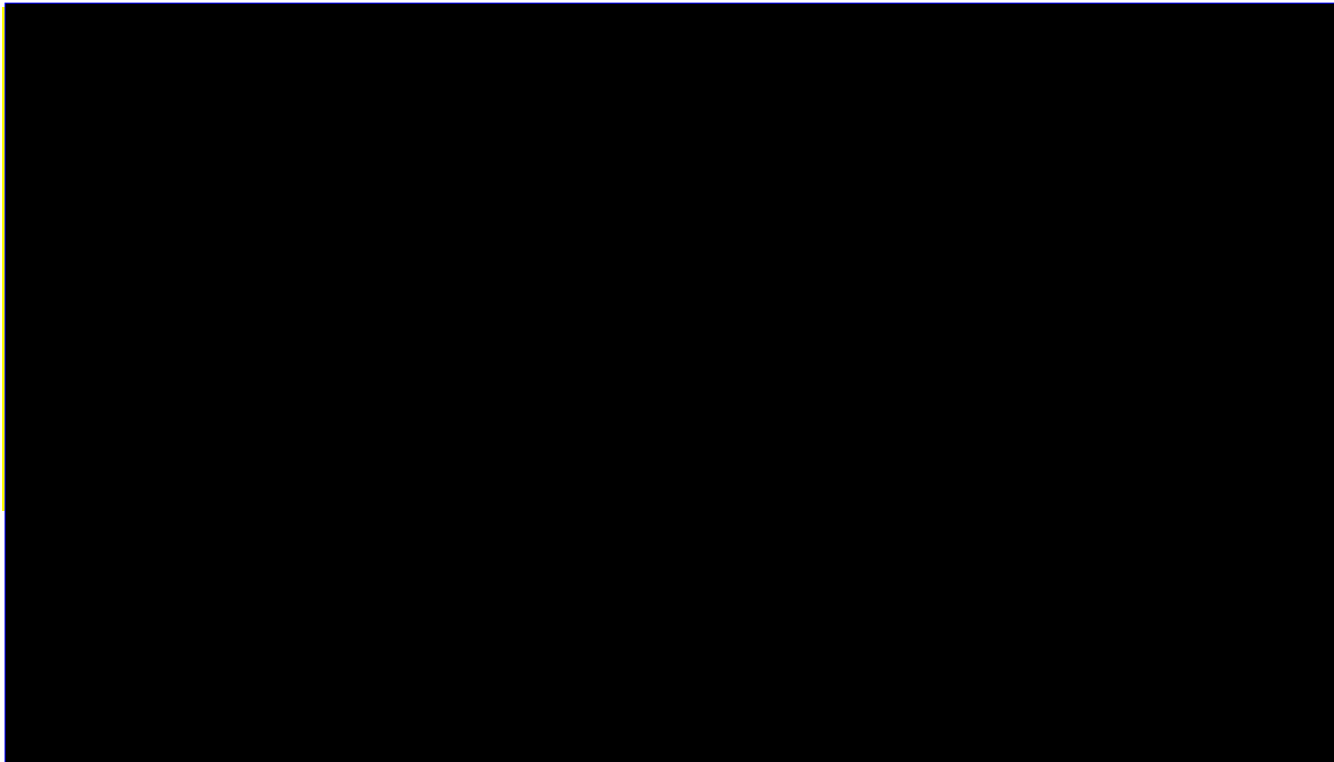
[Redacted]

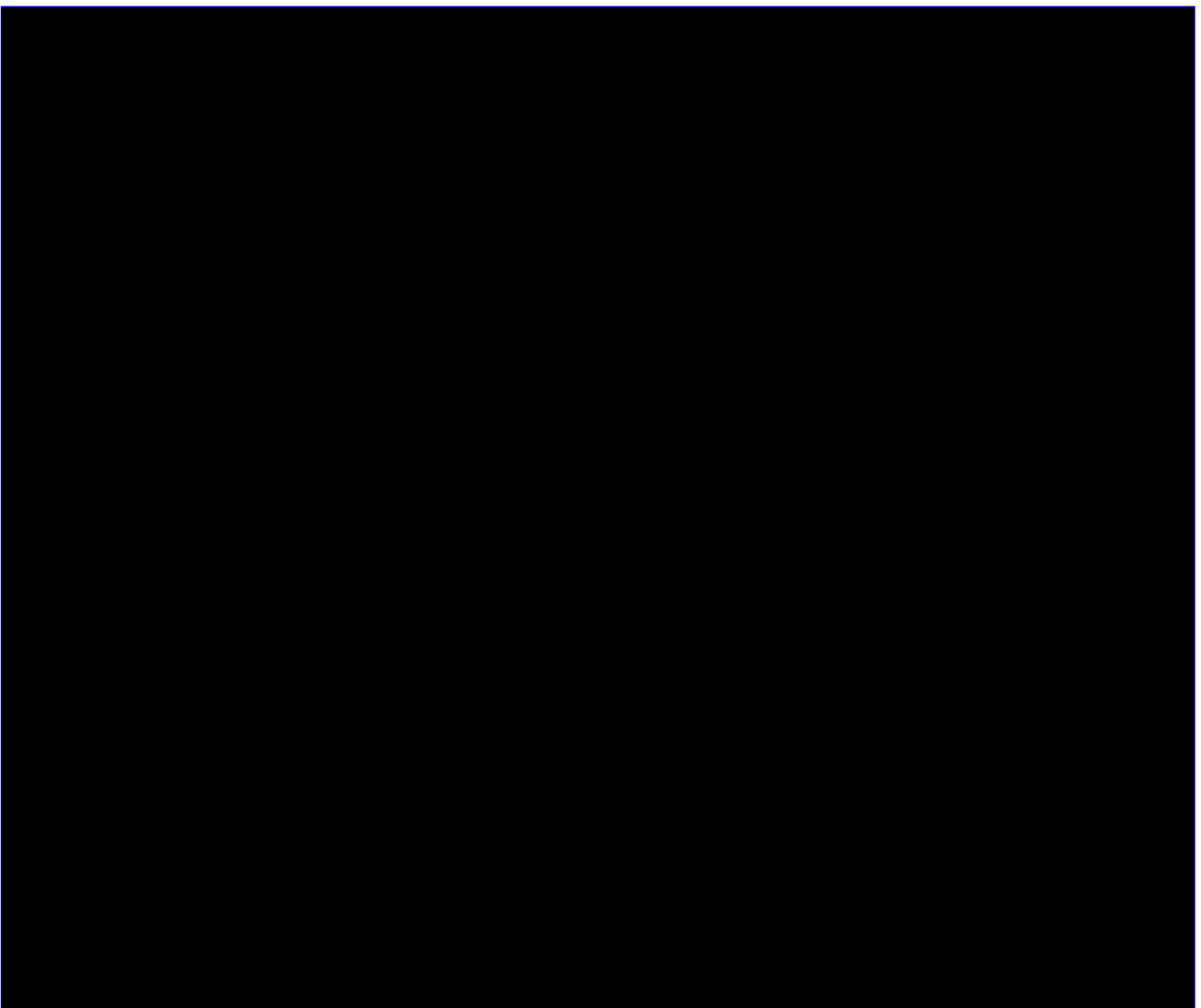
[Redacted]

Model

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

Dokładne założenia dla zastosowanego modelu opisane zostały przez wnioskodawcę w rozdziale 2.6.5 Analizy Wnioskodawcy. Z uwagi na obszerność nie zostały opisane

Tabela 28. Kluczowe parametry modelu 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]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	

We wskazanii: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi analityka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia według analityka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	Uwagi patrz Ograniczenia wg analityka
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 dożywnym (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?	Tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	Nie	

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Porównanie wnioskowanych interwencji z wybranymi komparatorami

[Redacted text block]

Struktura modelu

Przedstawiony przez wnioskodawcę model sprawdzono poprzez wprowadzenie zerowych wartości parametrów wejściowych. Model ekonomiczny zawierał liczne nieopisane dane wejściowe oraz wartości liczbowe, co w znaczącym stopniu utrudniało weryfikację poprawności użytych danych oraz obniżało wiarygodność przedstawionej analizy, np. w arkuszu „Utility and Costs” wartości dla parametrów „Drug costs” podano z dokładnością do 16 miejsca po przecinku, bez formuł obliczeniowych oraz opisu przedstawionych danych.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 31. Analiza [REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 32. Analiza [REDACTED] rocznej terapii

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 33.

Tabela 34.

Tabela 35.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36.

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Tabela 37. Oszacowanie ceny zbytu netto dabigatranu,

Tabela 38. Oszacowanie ceny zbytu netto dabigatranu,

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

We wskazanii: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.4. *Obliczenia własne Agencji*

Obliczenia własne Agencji przeprowadzono w oparciu o dane dostarczone przez podmioty odpowiedzialne wraz z wnioskami:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 40. Koszty [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 41. Koszty [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 42. Koszty [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 43. Analiza [Redacted] - obliczenia własne

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 44. [Redacted] - obliczenia własne

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] obliczenia własne

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

obliczenia własne

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted content]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Pradaxa (eteksylan dabigatranu) w ramach wykazu leków refundowanych.

Populacja i wielkość sprzedaży

Na podstawie danych uzyskanych od klinicystów Wnioskodawca przyjął założenie iż liczba chorych z migotaniem przedsionków w Polsce wynosi [REDACTED] chorych. Na podstawie badania GARFIELD przyjęto założenie, iż wnioskowaną populację o objęcie refundacją stanowią [REDACTED]. Stanowią oni [REDACTED] wszystkich przypadków związanych z migotaniem przedsionków.

W analizie Wnioskodawca przyjął, iż technologiami alternatywnymi będą warfaryna oraz acenokumarol z uwagi na fakt, iż tylko one są preparatami refundowanymi na chwilę obecną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Koszty obu leków przyjęto na podstawie aktualnego na dzień złożenia wniosku obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.¹ [REDACTED]

Komentarz analityka: w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego Wnioskodawca powołuje się również na refundowanie Pradaxy [REDACTED]. Według wniosków refundacyjnych złożonych do AOTM zarówno Pradaxa 110mg jak i Pradaxa 150mg [REDACTED]

Tabela 47. Liczba sprzedanych [REDACTED] w Polsce

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

¹ Ceny warfaryny i acenokumarolu przyjęte przez Wnioskodawcę są aktualne i zgodne z obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 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]

Komentarz analityka: założenie przyjęte przez Wnioskodawcę dotyczące przyjęcia [REDACTED] z refundacją dabigatranu wydaje się być rozwiązaniem właściwym.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Przyjęto [REDACTED] horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

Rozpatrywano następujące scenariusze analizy:

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 48. Koszty jednostkowe preparatów [REDACTED] w kolejnych latach oszacowane w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 23 grudnia 2013 r. (PLN)

Preparat	Urzędowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Udział, % - dane NFZ za 2012 rok
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 49. Dzienny koszt stosowania dabigatranu z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

[REDACTED]

Komentarz analityka: Wnioskodawca z uwagi na brak danych [REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[REDACTED]

[Redacted content]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Wnioskodawca założył, że w [Redacted] [Redacted] [Redacted]
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?	?/ NIE	Wnioskodawca założył [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?/ TAK	W analizie klinicznej Wnioskodawca [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca przedstawił dane przedstawiające stosunek udziału [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	Wnioskodawca wnioskuje [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	?/ TAK	Należy mieć na uwadze niepewność dotyczącą przyjęcia założenia, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?/ TAK	Poza wymienionymi wyżej niepewnościami oszacowań w przejmowaniu przez dabigatran rynku w danym wskazaniu [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
███	█████	█████	█████
███	█████	█████	█
███	█████	█████	█
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
███	█████	█████	█████
███	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 53. Obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 54. Obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

█████	█████	█████	█
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
███	█████	█████	█████
███	█████	█████	█████
███	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
██████████	█████	█████	█████
██████████			
███	█	█	█
███	█████	█████	█████
███	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
██████████	█████	█████	█████
███	█████	█████	█████
███	█████	█████	█
███	█████	█████	█
█████	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
███	█████	█████	█████
███	█████	█████	█████
███	█████	█████	█████
█████	█████	█████	█████
██████████	█████	█████	█████

[Redacted text block]

Tabela 55. Obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej w [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 56. Obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ w [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

Tabela 57. Obciążenia budżetowe z perspektywy wspólnej w [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej umieszczono tabelaryczne zestawienie wszystkich kosztów inkrementalnych w zależności od scenariusza, perspektywy oraz roku finansowania, w jakim dabigatran będzie refundowany.

Tabela 58. Zestawienie tabelaryczne kosztów inkrementalnych w przypadku objęcia refundacją [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano m.in.:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy było oszacowanie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Pradaxa (eteksylan dabigatranu) w ramach wykazu leków refundowanych.

Rozpatrywano następujące scenariusze analizy:

█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█
█

[Redacted text]

Wyniki:

[Redacted text]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego w wysokości odpowiadającej [Redacted text]

[Redacted text]

W analizie wpływu na budżet, w wariantcie podstawowym, oszacowano, [Redacted text]

[Redacted text]

Poniższa tabela przedstawia rozwiązania zaproponowane przez Wnioskodawcę, [Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 61. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków na 1 rok [PLN]
-------------	---

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków na 1 rok [PLN]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii (przeszukano internetowe bazy informacji medycznych PubMed, MEDLINE i Cochrane, strony internetowe innych agencji HTA oraz towarzystw naukowych i innych instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych) odnaleziono 6 dokumentów dotyczących rekomendacji klinicznych. W większości pokrywają się one z wytycznymi leczenia, które zostały zamieszczone w rozdz. 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

W opinii American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz European Society of Cardiology gdy nie ma możliwości leczenia antagonistami witaminy K z wartością INR w zakresie 2,0–3,0 z powodu trudności z utrzymaniem terapeutycznego poziomu wskaźnika, z działaniami niepożądanymi leczenia antagonistami witaminy K można zastosować dabigatran. Należy mieć jednak na uwadze fakt, iż bezpieczeństwo stosowania terapii nie zostało potwierdzone. W wielu rekomendacjach poruszana jest kwestia możliwości wystąpienia krwawień po zastosowaniu dabigatranu oraz niestosowania dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek (ACC/AHA/HRA 2014, ESC 2012).

Tabela 62. Rekomendacje kliniczne

Kraj/region	Organizacja/rok	Rekomendowane interwencje
USA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association (ACC/AHA/HRA), 2014	<p>Klasa I:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Dla pacjentów z niezastawkowym AF z wcześniej występującym udarem, przemijającym atakiem niedokrwinnym (TIA) lub wynikiem w skali CHA2DS2 - Vasc wynoszącym 2 lub więcej, zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów. Opcje terapeutyczne obejmują: warfarynę (INR 2,0 do 3,0) (Poziom wiarygodności : A), dabigatran (Poziom wiarygodności : B), rywaroksaban (Poziom wiarygodności : B), lub apiksaban. (Poziom wiarygodności : B) •Dla pacjentów z niezastawkowym AF, którzy nie są w stanie utrzymać terapeutycznego poziomu INR w przypadku stosowania warfaryny, zalecane jest użycie bezpośredniego inhibitora trombiny lub czynnika Xa (dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban). (Poziom wiarygodności : C) <p>Klasa IIb:</p> <ul style="list-style-type: none"> •U pacjentów z niezastawkowym AF i z umiarkowanym do wysokiego poziomu klirensu kreatyniny z CHA2DS2 - Vasc równym 2 lub więcej, leczenie z obniżonymi dawkami wskazanej trombiny lub inhibitorów czynnika Xa może być stosowane (np. dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban), ale bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ustalone. (Poziom wiarygodności : C) <p>Klasa III:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Bezpośredni inhibitor trombiny, dabigatran i inhibitor czynnika Xa, rywaroksaban, nie są zalecane u pacjentów z AF i schyłkowym poziomem klirensu kreatyniny lub hemodializowanych z powodu braku dowodów z badań klinicznych dotyczących bilansu ryzyka i korzyści. (Poziom wiarygodności: C) •Bezpośredni inhibitor trombiny, dabigatran, nie powinien być stosowany u pacjentów z AF i mechanicznymi zastawkami serca. (Poziom wiarygodności: B)
Polska	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), 2012	Na stronie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dostępne jest tłumaczenie wytycznych ESC z 2012 r. dotyczących postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. Postanowiono o przedstawieniu jedynie źródłowej rekomendacji, tj. ESC 2012.

Kraj/region	Organizacja/rok	Rekomendowane interwencje
Europa	European Society of Cardiology (ESC), 2012	<ul style="list-style-type: none"> •u chorych z ≥ 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VASc przy braku przeciwwskazań, zaleca się doustne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą: antagonisty witaminy K, uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 lub bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu), lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [I/A]; •u pacjentów z AF, u których zaleca się terapię OAC, 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, z działaniami niepożądanymi leczenia antagonistami witaminy K lub brakiem możliwości monitorowania wskaźnika, zaleca się zastosowanie jednego z NOAC: bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [I/B]; •u większości pacjentów z AF 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 NOAC: bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [IIa/A]; •w przypadku leczenia dabigatranem u większości pacjentów zaleca się dawkę 150mg., natomiast dawka 110mg. jest rekomendowana w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> •osób starszych ≥ 80. roku życia; •jednoczesnego stosowania leków wchodzących w interakcję z dabigatranem (np. werapamilu); •wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punktacji w skali HAS-BLED ≥ 3); •niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min) [IIa/B]; •nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban) nie są zalecane u chorych z istotną niewydolnością nerek (CrCl < 30 ml/min) [III/A];
USA	American College of Chest Physicians (ACCP), 2012	W przypadku gdy CHADS ₂ jest równy 2, u pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami, preferowany jest dabigatran 150 mg 2 razy dziennie niż antagoniści witaminy K (docelowo INR 2,0-3,0).
Kanada	Canadian Cardiovascular Society (CCS), 2012	Jeżeli wskazana jest profilaktyka doustnym antykoagulantem sugeruje się stosowanie u większości pacjentów dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu (po zarejestrowaniu w Kanadzie) zamiast warfaryny. Przewaga korzyści terapii tymi lekami nad warfaryną jest mniejsza u chorych, u których nie ma ryzyka powikłań krwotocznych, a wskaźnik INR jest dobrze kontrolowany.
Wlk. Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012/2013	Dabigatran stanowi opcję leczniczą w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> •przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa, •frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%, •objawowa niewydolność serca, \geq II kl. wg NYHA, •wiek ≥ 75 lat, •wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

8.2. Rekomendacje refundacyjne

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii (przeszukano internetowe bazy informacji medycznych PubMed, MEDLINE i Cochrane, strony internetowe innych agencji HTA oraz towarzystw naukowych i innych instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych) odnaleziono 7 dokumentów dotyczących rekomendacji refundacyjnych. Wszystkie rekomendacje są rekomendacjami pozytywnymi z uwagi na korzystny profil skuteczności w prewencyjnym leczeniu przeciwzakrzepowym.

Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), Nowa Zelandia 2011	Dabigatran w leczeniu przeciwzakrzepowym	Rekomendacja pozytywna. Dabigatran, który należy do nowej klasy leków inhibitorów trombiny, jest finansowany od 1 lipca 2011 roku i ma zastąpić warfarynę jako preferowane leczenie w celu zapobiegania krzepnięcia krwi u odpowiednich pacjentów. Leczenie przeciwzakrzepowe jest istotne u pacjentów z chorobami serca oraz u pacjentów, którzy mieli zarówno protezy stawów, takich jak kolana lub biodra. Chociaż dabigatran i wcześniej finansowana przeciwzakrzepowa warfaryna miały podobną skuteczność, ogólnie dabigatran miałby większe korzyści dla zdrowia ludności w zmniejszaniu częstości występowania udarów mózgu, ponieważ jest lepiej tolerowany i może być używany przez więcej osób niż warfaryna.
Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja 2011	Prewencja udaru mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> •poprzedni udar, przemijający napad niedokrwienny lub zator systemowy •frakcja wyrzutowa lewej komory <40% •objawowa niewydolność serca > bądź równe New York Heart Association (NYHA) Klasa 2 •wiek 75 lat bądź więcej •wiek 65 lat bądź więcej, związany z jedną z 	Rekomendacja pozytywna. Dabigatran był co najmniej tak samo skuteczny jak standardowe doustne leczenie przeciwkrzepliwe w zapobieganiu udaru mózgu lub zatorowi systemowemu w jednym dużym, otwartym badaniu u chorych z migotaniem przedsionków i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru mózgu. Nie było to związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych krwawień.

	następujących sytuacji: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie	
National Health Service (NHS), Wielka Brytania 2011	Dabigatran w migotaniu przedsionków	Dabigatran może być odpowiedni dla pacjentów, którzy wymagają profilaktyki przeciwzakrzepowej ze względu na wysokie ryzyko udaru, a dla których warfaryna jest przeciwwskazana, lub którzy nie mogą przejść niezbędnego monitoringu. Dabigatran może być także korzystny dla pacjentów, którzy aktualnie leczeni są warfaryną, natomiast mają problemy z utrzymaniem INR w przedziale terapeutycznym.
Tandvårds – Och Läkemedelsförmånsverket (TLV), Szwecja 2011	Pradaxa we wskazaniu: prewencja udaru mózgu i zakrzepów krwi u dorosłych, którzy mają zaburzenia rytmu serca o nazwie "niezastawkowe migotanie przedsionków"	TLV szacuje, że koszt Pradaxy jest w rozsądnej proporcji w odniesieniu do przewidywanych korzyści klinicznych. Z powyższych względów Pradaxa powinna być refundowana. Decyzja obowiązuje od 01 grudnia 2011.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, (CADTH), Kanada 2011	Prewencja udaru lub zatorowości w krążeniu dużym u chorych z migotaniem przedsionków	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem dotyczącym stosowania dabigatranu określonego jako prewencja udaru lub zatorowości w krążeniu dużym u chorych z migotaniem przedsionków, którzy spełniają wszystkie z następujących kryteriów: chorzy z CHADS ₂ ≥ 1; chorzy, u których nie można łatwo osiągnąć właściwej antykoagulacji za pomocą warfaryny.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia 2011	Pradaxa 110 mg i 150 mg w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków	Rekomendacja pozytywna dabigatranu w prewencji 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, ≥ II kl. wg NYHA, wiek ≥ 75 lat, wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.
Haute Autorité de Santé (HAS) Francja 2011	Pradaxa 110 mg i 150 mg w prewencji udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z ≥ 1 czynnikiem ryzyka	Rekomenduje włączenie na listę leków refundowanych i listę leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego dabigatranu 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, ≥ II kl. wg NYHA; wiek ≥ 75 lat; wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze"

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 64. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące dabigatranu w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTK 2012	+			Stanowisko zgodne ze stanowiskiem przyjętym w rekomendacji ESC 2012
	Europa	ESC 2012		+		Zalecane stosowanie dabigatranu u chorych z ≥ 2 punktami w skali CHA ₂ DS ₂ -VAsc.
	USA	ACCP 2012	+			U pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami preferowany jest dabigatran 150 mg 2 razy dziennie niż antagoniści witaminy K (docelowy INR 2,0-3,0).
	Kanada	CCS 2012	+			Profilaktyka przeciwzakrzepowa to profilaktyka doustnym antykoagulantem lub kwasem acetylosalicylowym w zależności od czynników ryzyka. Sugeruje się stosowanie u większości pacjentów dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu zamiast warfaryny.
	Wlk. Brytania	NICE 2012/2013	+			Dabigatran stanowi opcję leczniczą w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków
	USA	ACC/AHA/HRA 2014		+		<ul style="list-style-type: none"> •Dla pacjentów z niezastawkowym AF z wcześniejszym udarem, przemijającym atakiem niedokrwinnym (TIA) lub wynikiem w skali CHA₂DS₂ - Vasc wynoszącym 2 lub więcej zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów. Opcje terapeutyczne obejmują : warfarynę (INR 2,0 do 3,0), dabigatran ,rywaroksaban, lub apiksaban. •Dla pacjentów z niezastawkowym AF, którzy nie są w stanie utrzymać terapeutycznego poziomu INR w przypadku stosowania warfaryny ,zalecane jest użycie bezpośredniego inhibitora trombiny lub czynnika Xa (dabigatran , rywaroksaban lub apiksaban). •dabigatran nie powinien być stosowany u pacjentów z AF i schyłkowym poziomem klirensu kreatyniny lub hemodializowanych oraz u pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca z powodu braku dowodów z badań klinicznych dotyczących bilansu ryzyka i korzyści.
Rekomendacje refundacyjne	Nowa Zelandia	PHARMAC 2011	+			Dabigatran, który należy do nowej klasy leków zwanych bezpośrednie inhibitory trombiny, został finansowany z dniem 1 lipca 2011 roku i ma zastąpić warfarynę jako preferowane leczenie lekarzy w celu zapobieganiu krzepnięcia krwi u odpowiednich pacjentów.
	Wielka Brytania	SMC 2011	+			Analiza ekonomiczna umożliwi korzystanie z zaproponowanego schematu uporządkowanego dozowania (przy czym dawka została zmniejszona z 150 mg dwa razy na dobę do 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów w wieku 80 bądź więcej lat). Dotyczy to zarówno alternatywnego leczenia jakim jest warfaryna, aspiryna lub "nie leczenie" (tj. ani warfaryną ani aspiryną).
	Szkocja	NHS 2011	+			Dabigatran może być odpowiedni dla pacjentów, którzy wymagają profilaktyki przeciwzakrzepowej

					ze względu na wysokie ryzyko udaru, a dla których warfaryna jest przeciwwskazana, lub którzy nie mogą przejść niezbędnego monitoringu.
Szwecja	TLV 2011	+			TLV szacuje, że koszt Pradaxa jest w rozsądnej proporcji w odniesieniu do przewidywanych korzyści. Z powyższych względów Pradaxa powinna być refundowana.
Kanada	CADTH 2011		+		Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem dotyczącym stosowania dabigatranu określonego jako prewencja udaru lub zatorowości w krążeniu dużym u chorych z migotaniem przedsionków, którzy spełniają wszystkie z następujących kryteriów: chorzy z CHADS ₂ ≥ 1; chorzy, u których nie można łatwo osiągnąć właściwej antykoagulacji za pomocą warfaryny
Australia	PBAC 2011	+			Rekomendacja pozytywna
Francja	HAS 2011	+			Rekomendacja pozytywna

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku Pradaxa 150mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
██████	██	██	██████████	██
██████	██	██	██████████	██
██████	██	██	██████████	██
██████████	██	██████████	██████████	██████████
██	██	██████████	██████████	██████████
██████	██	██	██████████ ██████████	██
██████	██	██	██████████	██
██████	██	██████████	██████████	██████████
██████	██	██	██████████ ██████████	██
██████	██	██	██████████	██
██████	██	██████████	██████████	██████████
██████	██	██	██████████	██
██████	██	██████████	██████████	██████████
██████	██	██	██████████	██
██████	██	██████████	██████████	██████████
██████	██	██	██████████ ██████████ ██████████	██
██████	██	██████████	██████████	██████████
██████████	██	██	██████████	██
██	██	██████████	██████████	██████████
██████████	██	██	██████████ ██████████	██
██████	██	██████████	██████████	██████████
██████	██	██████████	██████████	██████████
██████	██	██	██████████	██

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorów krwi w systemowej u dorosłych pacjentów

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedłożonych przez wnioskodawcę, Pradaxa (eteksylan dabigatranu) jest finansowany w

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

² Źródło: (<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>)


We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

Tabela 66. Warunki finansowania wnioskowanego leku Pradaxa 110mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10. Opinie ekspertów

Tabela 67. Opinie ekspertów klinicznych

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
<p>Prof. dr hab. n. med. Zenon Gawor Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> „oferuje szybką przewidywalną oraz stabilną antykoagulację ma ustaloną stałą dawkę dobową oraz system podawania nie wymaga rutynowego laboratoryjnego monitorowania poziomu antykoagulacji w porównaniu do tradycyjnej terapii antagonistami Vit.K leczenie dabigatranem jest wygodniejsze dla pacjentów a także lekarzy- co praktycznie będzie sprzyjać upowszechnieniu profilaktyki p-zatorowej u pacjentów z migotaniem przedsionków oraz zmniejszać ryzyko udarów mózgu a konsekwencji zmniejszy koszty społeczne i finansowe wykazuje wyższą lub porównywalną skuteczność w zapobieganiu udarom mózgu przy zbliżonej lub mniejszej częstotliwości krwawień śródczaszkowych w porównaniu do warfaryny (w zależności od zastosowanej dawki dobowej - 2x150mg lub 2x110mg)” 	<ul style="list-style-type: none"> „brak specyficznego antidotum brak standardowych testów laboratoryjnych oceniających precyzyjnie efekt antykoagulacyjny – choć stosowanie dabigatranu nie wymaga jego rutynowej kontroli wyższa cena terapii w porównaniu do tradycyjnej terapii antagonistami Vit.K” 	<p>„Biorąc pod uwagę przedstawione w punkcie 1 plusy i minusy oraz dotychczasowe własne praktyczne doświadczenia jestem w pełni przekonany o słuszności wniosku dotyczącego wprowadzenia finansowania na poziomie odpłatności 30% . Duża część pacjentów kwalifikujących się do zastosowania dabigatranu w przedstawionym wskazaniu dotychczas odmawiała jego przepisania ze względu na przewidywane wysokie, jak na ich możliwości, koszty terapii. W niektórych przypadkach mogło to być powodem niewłączenia terapii p-zakrzepowej u pacjentów z migotaniem przedsionków - bo nie było żadnej możliwości kontroli podawania i monitorowania terapii antagonistami Vit.K.”</p>
	<p>„Alternatywą dla chorych trudnością utrzymania terapeutycznego INR, a także dla chorych u których mimo przyjmowania antagonistów wit. K występowały w przeszłości udar mózgu, zatorowość w krążeniu dużym lub TIA”</p>	<p>„Istotny koszt leku- kilkanaście razy więcej niż VKA U chorych, u których było stosowane VKA z optymalnie kontrolowanym INR”</p>	<p>„Dabigatran powinien być refundowany u chorych z dużym ryzykiem (CHADS ≥3), u których istnieje trudność z utrzymaniem terapeutycznego INR lub pomimo leczenia VKA występowały epizody TIA, zatorowości obwodowej lub udaru mózgu”</p>

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
[REDACTED]	<p>„Stosowanie nowych leków przeciwkrzepliwych, w tym dabigatranu w dawce 150mg i 110mg, stanowi pierwszą klasę wskazań, leczeniu chorych z migotaniem przedsionków, ze skalą ryzyka krwawienia CHA₂DS₂-VASc ²pkt. Wskazania te opierają się na jednoznacznych wynikach badań, w tym badaniu wieloośrodkowym RELY. Jest to alternatywa dla stosowanych od dawna antagonistów witaminy K (VKA.)</p> <p>Dawka standardowa leku - zalecana w wytycznych- to 2x150mg. Jest ona wg badania RELY skuteczniejsza od VKA w zapobieganiu udarom mózgu. W wybranych sytuacjach takich jak wiek chorego >80 rż, wysokiego ryzyka krwotocznego (≥3pkt w skali HAS-BLED), niewydolność nerek umiarkowanego stopnia, jednocześnie stosowanie leków wzajemnie oddziałujących takich jak VERAPAMIL zalecana jest dawka leku 2x110mg. Dawka 2x110mg, jest równie skuteczna jak VKA w zapobieganiu udarom przy mniejszym ryzyku powikłań krwotocznych.”</p>	<p>„Wadą nowego leku jest brak wiarygodnej możliwości monitorowania jego poziomu we krwi. Brak również skutecznego antidotum w razie wystąpienia poważnych powikłań krwotocznych lub konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego ze wskazań życiowych. W takich przypadkach antagoniści witaminy K wykazują w chwili obecnej swoją wyższość.”</p>	<p>„Ekspert powołuje się na swoją opinie zawartą w argumentach za i przeciw finansowaniu Pradaxy.”</p>

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
	<p>„Dabigatran jest nowym innowacyjnym doustnym bezpośrednim inhibitorem trombiny tak samo skutecznym jak dotychczas stosowane leki z grupy antagonistów witaminy K, niewymagający monitorowania INR.</p> <p>Pozostałe dwa leki mające te same zalety to inhibitory czynnika X: rywaroksaban i apiksaban. Ze względu na to, że dabigatran był pierwszym zarejestrowanym nowym doustnym antykoagulantem, doświadczenie w jego stosowaniu jest największe.”</p>	--	<p>„Jestem za finansowaniem dabigatranu ze środków publicznych. Na podstawie wyników dużych badań randomizowanych jest oczywiste, że dabigatran, rywaroksaban i apiksaban stanowią ważną alternatywę w stosunku do AWK w prewencji powikłań zatorowych u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków. 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.”</p>

11. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 110mg, EAN: 5909990641277; Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 150mg, EAN: 5909990887460 we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂, wpłynął do AOTM dnia 18 marca 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20546-3/MG/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Migotanie przedsionków jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych zaburzeń rytmu serca. Migotanie przedsionków jest arytmia charakteryzującą się całkowicie dezorganizowaną depolaryzacją przedsionków, niepowodującą efektywnego hemodynamicznie skurczu (wg definicji Douglasa P. Zipesa). Za pomocą elektrokardiografii ukazującej nieregularne wychylenia linii izoelektrycznej o małej i zmiennej amplitudzie oraz częstotliwości 350-600/min może być wykryta aktywność elektryczna przedsionków [Zapolski 2010]. Migotanie przedsionków (AF) występujące u 1–2% populacji ogólnej, stanowi najczęstsze utrwalone zaburzenie rytmu serca. Z uwagi na starzenie się społeczeństwa na przełomie ostatnich 50 lat liczba chorych podwoiła się. 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 [Wytyczne ESC 2012].

Podstawowym narzędziem stosowanym w diagnostyce migotania przedsionków jest elektrokardiogram (EKG). Jeśli są podejrzenia o przetrwałe lub utrwalone migotania przedsionków wykonuje się dodatkowo badanie holterowskie, EKG wysiłkowe, test marszowy. Przeprowadza się także badania pozwalające wykryć przyczynę lub powikłania choroby, tj.: echokardiografię, RTG klatki piersiowej, badania laboratoryjne. Tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (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 niedokrwienego mózgu dokonuje się za pomocą skali CHADS₂ [Lelakowski 2008].

U chorych z ≥ 2 punktami w skali CHADS₂ powinno się długotrwale stosować leczenie przeciwkrzepliwe 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 CHADS₂. Alternatywą dla antagonistów witaminy K mogą być nowe leki (niewymagające monitorowania efektu przeciwkrzepliwego): dabigatran (inhibitor trombinowy), rywaroksaban, apiksaban (inhibitory czynnika Xa).

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

Alternatywne technologie medyczne

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) powołują się na wytyczne European Society of Cardiology (ESC) z 2012 r. Rekomendowanymi terapiami leczenia są w opinii ESC stosowanie u chorych z ≥ 2 punktami w skali CHA₂DS₂-VAsc antagonisty witaminy K, uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu).

Dodatkowo u większości pacjentów z AF 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 NOAC np. rywaroksabanu, apiksabanu.

American College of Chest Physicians (ACCP) odnosi się jedynie do skali CHADS₂ gdzie wartość jest równa 2. W opinii organizacji doustne antykoagulanty powinno preferować się w odniesieniu do braku leczenia, terapii kwasem acetylosalicylowym (75-325 mg/dobę) lub skojarzeniem aspiryny i kłopidogrelu. W przypadku przeciwwskazań do antykoagulacji lub innych powodów leczenie skojarzone kwasem acetylosalicylowym z kłopidogrelem preferowane jest w odniesieniu do leczenia kwasem acetylosalicylowym w monoterapii (75-325 mg/dobę).

W opinii Canadian Cardiovascular Society (CCS), u pacjentów, u których jest wskazana profilaktyka przeciwzakrzepowa, należy stosować doustne antykoagulanty lub kwas acetylosalicylowy w zależności od występujących czynników ryzyka.

Jeżeli wskazana jest profilaktyka doustnym antykoagulantem sugeruje się stosowanie u większości pacjentów rywaroksabanu lub apiksabanu (po zarejestrowaniu w Kanadzie) zamiast warfaryny. Przewaga korzyści terapii tymi lekami jest mniejsza u chorych leczonych warfaryną, u których nie ma ryzyka powikłań krwotocznych a wskaźnik INR jest dobrze kontrolowany.

W opinii National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) rywaroksaban oraz apiksaban są zalecane jako opcja lecznicza w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienności.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (SIGN) sugeruje, że w przypadku wartości skali CHADS₂ >1 zaleca się stosowanie antagonistów witaminy K (warfaryna) w dawce umożliwiającej utrzymanie wskaźnika INR w zakresie 2.0-3.0 oraz stosowanie nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych.

W wytycznych przedstawionych przez American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association (ACC/AHA/HRA) zaleca się stosowanie, pacjentów z niezastawkowym AF z wcześniej występującym udarem, przemijającym atakiem niedokrwienności (TIA) lub wynikiem w skali CHA₂DS₂ - Vasc wynoszącym 2 lub więcej, doustnych antykoagulantów. Opcje terapeutyczne obejmują : warfarynę (INR 2,0 do 3,0), rywaroksaban (Poziom wiarygodności : B), lub apiksaban. Dodatkowo, wśród pacjentów leczonych warfaryną, INR należy określić co najmniej raz w tygodniu przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego i przynajmniej raz w miesiącu , kiedy INR jest stabilny (gdy jest w normie).

W przypadku pacjentów z niezastawkowym AF, którzy nie są w stanie utrzymać terapeutycznego poziomu INR w przypadku stosowania warfaryny, zalecane jest użycie bezpośredniego inhibitora trombiny lub czynnika Xa (rywaroksaban lub apiksaban). Jeśli u pacjentów z niezastawkowym AF, występuje wynik CHA₂DS₂ - Vasc równy 2 lub więcej oraz mają klirens kreatyniny [CrCl] < 15 ml / min lub są na hemodializowani , uzasadnione jest zastosowanie warfaryny (INR 2,0 do 3,0) w ramach leczenia przeciwkrzepliwego . U pacjentów z niezastawkowym AF i z umiarkowanym do wysokiego poziomem klirensu kreatyniny z CHA₂DS₂ - Vasc równym 2 lub więcej, leczenie z obniżonymi dawkami trombiny lub inhibitorów czynnika Xa może być stosowane (np. rywaroksabanu lub apiksabanu), ale bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ustalone. Należy również pamiętać o tym ,że rywaroksaban, nie jest zalecany u pacjentów z AF i schyłkowym poziomem klirensu kreatyniny lub hemodializowanych z powodu braku dowodów z badań klinicznych dotyczących bilansu ryzyka i korzyści.

Skuteczność kliniczna

Istotnym aspektem, na który należy zwrócić uwagę to rozgraniczenie docelowej populacji od ogólnej populacji która również została przedstawiona w analizie Wnioskodawcy. W opinii analityków AOTM jedynie populacja docelowa powinna zostać uwzględniona w analizie weryfikacyjnej, jest to podejście zgodne z przedmiotem wniosku refundacyjnego oraz zleceniem MZ.

We wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted]

Dodatkowe informacje uzyskane w kwestii bezpieczeństwa uzyskano na stronie FDA. Pradaxa została uznana za lek mający korzystny profil korzyści do ryzyka i nie wprowadzono żadnych zmian do bieżącej charakterystyki produktu lub zaleceń dotyczących stosowania.

Publikacje Prescrire również poruszały kwestie bezpieczeństwa stosowania Pradaxy. Wymienione w publikacjach działania niepożądane tj. poważne krwawienia, krwawienia wewnątrzczaszkowe, dolegliwości oraz krwawienia z przewodu pokarmowego, zwiększone ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego w porównaniu z warfaryną, pokrywają się z ChPL Pradaxa.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

Brak uwag.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 dokumentów dotyczących rekomendacji klinicznych. W opinii American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association, Polskiego Towarzystwa Kardologicznego oraz European Society of Cardiology gdy nie ma możliwości leczenia antagonistami witaminy K z wartością INR w zakresie 2,0–3,0 z powodu trudności z utrzymaniem terapeutycznego poziomu wskaźnika, z działaniami niepożądanymi leczenia antagonistami witaminy K można zastosować dabigatran. Należy mieć jednak na uwadze fakt, iż bezpieczeństwo stosowania terapii nie zostało potwierdzone. W wielu rekomendacjach poruszana jest kwestia możliwości wystąpienia krwawień po zastosowaniu dabigatranu oraz niestosowania dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek (ACC/AHA/HRA 2014, ESC 2012).

Odnaleziono także 7 dokumentów dotyczących rekomendacji refundacyjnych. Wszystkie rekomendacje są rekomendacjami pozytywnymi z uwagi na korzystny profil skuteczności w prewencyjnym leczeniu przeciwzkrzepowym.

12. Piśmiennictwo

Problem decyzyjny	
Krupa 2006	Krupa W.: Porównanie wytycznych dotyczących leczenia migotania przedsionków- zmiany w standardach w 2006 roku, Folia Cardiologica Excerpta 2006, tom 1, nr 8, 405–410 Copyright © 2006 Via Medica ISSN 1896–2475
Lelakowski 2008	Lelakowski J.: Leczenie farmakologiczne migotania przedsionków, Pol. Merk. Lek., 2008, XXV, 148, 303
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 98/2013	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 98/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.
Stanowisko RP nr 8/2012	Stanowisko RP nr 8/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.
Stanowisko RP nr 154-157/ 2013	Stanowisko RP nr 154-157/ 2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.
Szczeklik 2013	Gajewski P., Szczeklik A., Interna Szczeklika 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
Zapolski 2010	Zapolski T., Wysockiński A., Znaczenie migotania przedsionków w powstawaniu zatorowości systemowej, Polski Przegląd Kardiologiczny 2010; 12(1): 45-54
Strony internetowe	
	http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm , data dostępu: 13.05.2014
	http://leki.urpl.gov.pl/files/Pradaxa_kapstwarde_110mg.pdf data dostępu: 25.04.2014
	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf data dostępu: 25.04.2014
	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500148636.pdf data dostępu: 26.05.2014
	http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703
	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp (data dostępu: 26.05.2014; data aktualizacji: 19.03.2014 r.)
Rekomendacje kliniczne	
AHA/ACC/HRS 2014	2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> S0735-1097(14)01739-2
CCS 2012	Focused 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines: Recommendations for Stroke Prevention and Rate/Rhythm Control, <i>Canadian Journal of Cardiology</i> Volume 28, Issue 2, Pages 125-136, March 2012
ESC 2012	2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, <i>European Heart Journal</i> (2012) 33, 2719–2747 doi:10.1093/eurheartj/ehs253
HAS 2012	TRANSPARENCY COMMITTEE: PRADAXA 110 mg, capsules, PRADAXA 150 mg, capsules
NICE 2012	Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation
NICE 2012	Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation
NICE 2013	Apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation
Prescrire 2014	Interactions médicamenteuses - Comprendre et décider – 2014; Patients à risque de thromboses élevées., LA REVUE PRESCRIRE DÉCEMBRE 2013/TOME 33 N° 362
Prescrire 2014	Dabigatran et valves mécaniques : moins efficace, plus risqué que warfarine, LA REVUE PRESCRIRE MARS 2013/TOME 33 N° 353
Prescrire 2013	Dabigatran : ulcérations digestives, LA REVUE PRESCRIRE MARS 2014/TOME 34 N°
Prescrire 2013	Saignement sous dabigatran, rivaroxaban ou apixaban, LA REVUE PRESCRIRE MARS 2013/TOME 33 N° 353
Prescrire 2012	Dabigatran : hémorragies graves parfois mortelles, LA REVUE PRESCRIRE NOVEMBRE 2012/TOME 32 N°
Prescrire 2011	Dabigatran and atrial fibrillation. The alternative to warfarin for selected patients, <i>Rev Prescrire</i> December 2011; 31 (338): 888-892
PTK 2012	Wytyczne ESC dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków na 2012 rok, <i>Kardiologia Polska</i> 2012; 70, supl. IV: 197–234 ISSN 0022–9032
Rekomendacje refundacyjne	
CADTH 2011	CDEC final recommendation Dabigatran Etexilate
NHS 2012	Dabigatran in atrial fibrillation
PBAC 2011	Public summary document, Product: Dabigatran etexilate, capsules, 110 mg and 150 mg (as mesilate), Pradaxa®
PHARMAC 2011	Papers reveal PHARMAC's cautious approach with new anticoagulant drug
SMC 2011	Dabigatran etexilate 110mg and 150mg hard capsules (Pradaxa®) SMC No. (672/11)
TLV 2011	Pradaxa ingår i högkostnadsskyddet
Opracowania wtórne	

13. Załączniki

Zal. 1. Budka K., Wrona W., Fitał M., Niewada M. Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂, [REDACTED]

Zal. 2. Budka K., Wrona W., Fitał M., Niewada M., Marszałek D., Polkowska M. Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂, [REDACTED]

Zal. 3. Budka K., Wrona W., Niewada M., Polkowska M. Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂, [REDACTED]

Zal. 4. Lenarczyk E., Budka K., Wrona W., Niewada M. Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂, [REDACTED]

Zal. 5. Lenarczyk E., Wrona W., Niewada M. Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂, [REDACTED]