



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

**Wnioski o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
leków Pradaxa (dabigatran)  
w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości  
płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył  
głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-37/2014

Data ukończenia: 7 listopada 2014 r.

## Wykaz skrótów

<b>ACCP</b> – (ang. – <i>American College of Chest Physicians</i> ) amerykańska organizacja
<b>AE</b> – analiza ekonomiczna
<b>AEs</b> – (ang. – <i>Adverse Events</i> ) zdarzenia niepożądane
<b>AF</b> – (ang. – <i>Atrial Fibrillation</i> ) migotanie przedsionków
<b>Agencja / AOTM</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AKL</b> – analiza kliniczna
<b>APD</b> – analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b> – analiza racjonalizacyjna
<b>AW</b> – analiza wnioskodawcy
<b>AWA</b> – analiza weryfikacyjna Agencji
<b>b.d.</b> – brak danych
<b>BIA</b> – (ang. – <i>Budget Impact Analysis</i> ) analiza wpływu na budżet
<b>CEA</b> – (ang. – <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ) analiza efektywności kosztów
<b>CHADS<sub>2</sub></b> – skala służąca do oceny ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b> – (ang. – <i>Confidence Interval</i> ) przedział ufności
<b>CrCl</b> – (ang. – <i>Creatinine Clearance</i> ) klirens kreatyniny
<b>CT</b> – (ang. – <i>Computed Tomography</i> ) tomografia komputerowa
<b>CUA</b> – (ang. – <i>Cost-Utility Analysis</i> ) analiza użyteczności kosztów
<b>CUS</b> – (ang. – <i>Compression Ultrasonography</i> ) ultrasonograficzny test uciskowy
<b>DAB</b> – dabigatran
<b>DAL</b> – dalteparyna
<b>DDD</b> – (ang. – <i>Defined Daily Dose</i> ) zdefiniowana dawka dzienna
<b>DIC</b> – (ang. – <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i> ) rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe
<b>DVT</b> – (ang. – <i>Deep Vein Thrombosis</i> ) zakrzepica żył głębokich
<b>EMA</b> – (ang. – <i>European Medicines Agency</i> ) Europejska Agencja ds. Leków
<b>ENO</b> – enoksaparyna
<b>ESC</b> – (ang. – <i>European Society of Cardiology</i> ) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>FDA</b> – (ang. – <i>Food and Drug Administration</i> ) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>GFR</b> – (ang. – <i>Glomerular Filtration Rate</i> ) współczynnik przesączania kłębuszkowego
<b>HDCz</b> – heparyny drobnocząsteczkowe
<b>HIT</b> – (ang. – <i>Heparin Induced Thrombocytopenia</i> ) małopłytkowość wywołana przez heparynę
<b>HNF</b> – heparyna niefrakcjonowana
<b>HTA</b> – (ang. – <i>Health Technology Assessment</i> ) ocena technologii medycznych
<b>ICER</b> – (ang. – <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>ICUR</b> – (ang. – <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
<b>INAHTA</b> – <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
<b>INR</b> – (ang. – <i>International Normalized Ratio</i> ) międzynarodowy współczynnik znormalizowany
<b>ISTH</b> – (ang. – <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> ) Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy
<b>Komparator</b> – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
<b>LMWH</b> – (ang. – <i>Low Molecular Weight Heparin</i> ) heparyny drobnocząsteczkowe
<b>MBE</b> – (ang. – <i>Major Bleeding Event</i> ) krwawienia poważne
<b>MCRB</b> – (ang. – <i>Major or Clinically Relevant Bleeding</i> ) poważne lub klinicznie istotne krwawienia
<b>N</b> – liczba chorych w badaniu
<b>n</b> – liczba chorych w grupie przyjmującej badaną interwencję/komparator

<p><b>NAD</b> – nadroparyna</p> <p><b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p><b>NHS</b> – (ang. – National Health Service) brytyjska organizacja</p> <p><b>NICE</b> – (ang. – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>NNT</b> – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p><b>NNTH</b> – (ang. – <i>Number Needed To Harm</i>) liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego</p> <p><b>NOAC</b> – (ang. – <i>New Oral Anticoagulants</i>) nowe doustne leki przeciwzakrzepowe</p> <p><b>NVAF</b> – (ang. – <i>Non-Valvular Atrial Fibrillation</i>) niezastawkowe migotanie przedsionków</p> <p><b>NYHA</b> – (ang. – <i>New York Heart Association</i>) Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne</p> <p><b>OAC</b> – (ang. – <i>Oral Anticoagulants</i>) doustne antykoagulanty</p> <p><b>OR</b> – (ang. – <i>Odds Ratio</i>) iloraz szans</p> <p><b>PDD</b> – (ang. – <i>Prescribed Daily Dose</i>) dobowy dawka przepisana</p> <p><b>PE</b> – (ang. – <i>Pulmonary embolism</i>) zatorowość płucna</p> <p><b>PKB</b> – Produkt Krajowy Brutto</p> <p><b>PLC</b> – placebo</p> <p><b>PTK</b> – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne</p> <p><b>QALY</b> – (ang. – <i>Quality Adjusted Life Years</i>) lata życia skorygowane o jakość</p> <p><b>RCT</b> – (ang. – <i>Randomized Controlled Trial</i>) randomizowane badanie kliniczne</p> <p><b>RK</b> – Rada Konsultacyjna</p> <p><b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b> – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)</p> <p><b>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań</b> – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r., poz. 388)</p> <p><b>RP</b> – Rada Przejrzystości</p> <p><b>RSS</b> – (ang. – <i>Risk Sharing Scheme</i>) instrument dzielenia ryzyka</p> <p><b>RYW</b> – rywaroksaban</p> <p><b>Skala NYHA</b> – zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA, <i>New York Heart Association</i>) skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca</p> <p><b>SMC</b> – (ang. – <i>Scottish Medicines Consortium</i>) szkocka organizacja</p> <p><b>Technologia</b> - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><b>TEE</b> – (ang. – <i>Transesophageal Echocardiography</i>) badanie echokardiograficzne przezprzełykowe</p> <p><b>TIA</b> – (ang. – <i>Transient Ischemic Attack</i>) napad przemijającego niedokrwienia mózgu</p> <p><b>UFH</b> – (ang. – <i>Unfractionated Heparin</i>) heparyna niefrakcjonowana</p> <p><b>URPL</b> – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p> <p><b>Ustawa o refundacji</b> – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p><b>Ustawa o świadczeniach</b> – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p>
--

**VKA** – (ang. – *Vitamin K Antagonist*) antagonistą witaminy K

**VTE** – (ang. – *Venous Thromboembolism*) żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

**WAR** – warfaryna

**WHO** – (ang. – *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

**WLR** – wykaz leków refundowanych

**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

**ŻChZZ** – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

**ZP** – zatorowość płucna

**ZŻG** – zakrzepica żył głębokich

---

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	12
2.4. Problem zdrowotny.....	16
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	29
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	29
2.5.2. Status rejestracyjny .....	29
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	30
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>31</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	31
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	31
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	35
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	36
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	40
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	40
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	41
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	55
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	56
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	57
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	60
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	68
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>74</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	74
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	75
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	86
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	87
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	88
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	88
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	89
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	89
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	90
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	91
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>93</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	93
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	99

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	100
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	100
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	102
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	102
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>103</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>103</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>103</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>103</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	103
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	104
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	104
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>105</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>106</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>107</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>114</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>117</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

16.09.2014 r.  
MZ-PLR-4610-342/JM/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)

Leki:

- Pradaxa (dabigatran), kapsułki twarde, 110 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990641260;
- Pradaxa (dabigatran), kapsułki twarde, 150 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990887453.

Wnioskowane wskazanie:

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

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

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

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

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Pradaxa (dabigatran), kapsułki twarde, 110 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990641260 –                     

Pradaxa (dabigatran), kapsułki twarde, 150 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990887453 –                     

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK                       NIE

Analizy załączone do wniosku:

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



---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

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

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

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

1.     Boehringer Ingelheim International GmbH

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Acenocumarol WZF (acenocoumarol / acenokumarol) – Warszawskie Zakł. Farm. Polfa S.A., Polska
2. Pabi-Acenocoumarol (acenocoumarol / acenokumarol) – Warszawskie Zakł. Farm. Polfa S.A., Polska
3. Warfin (warfarin / warfaryna) – Orion Corporation, Finlandia
4. Xarelto (rivaroxaban / rywaroksaban) – Bayer Pharma Ag, Niemcy
5. Eliquis (apixaban / apiksaban) – Bristol Myers Squibb, Wielka Brytania
6. Clexane (enoxaparin / enoksaparyna) – Sanofi Aventis France, Francja
7. Clexane Forte (enoxaparin / enoksaparyna) – Sanofi Aventis France, Francja
8. Fragmin (dalteparin / dalteparyna) – Pfizer Europe Ma Eeig, Wielka Brytania
9. Fraxiparine (nadroparin / nadroparyna) – Glaxosmithkline Export.Ltd, Wielka Brytania
10. Fraxodi (nadroparin / nadroparyna) – Glaxosmithkline Export.Ltd, Wielka Brytania

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu** produktów leczniczych:

- Pradaxa (dabigatran), kapsułki twarde, 110 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990641260;
- Pradaxa (dabigatran), kapsułki twarde, 150 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990887453

w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych wpłynęły do AOTM dnia 16 września 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-4610-342/JM/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza efektywności klinicznej „Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej” [redacted], Warszawa, sierpień 2014 r.;

- Analiza wpływu na budżet „Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej” [redacted], Warszawa, sierpień 2014 r.;

- Analiza minimalizacji kosztów „Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej” [redacted], Warszawa, sierpień 2014 r.;

- Analiza ekonomiczna „Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej” [redacted], Warszawa, sierpień 2014 r.

Powyższe analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań i nie wymagały uzupełnień.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

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

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Lek Pradaxa (eteksylan dabigatranu) we wskazaniach: 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 <sub>2</sub>	Stanowisko RP nr 185/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Pradaxa w wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii i zawężenia populacji objętej refundacją, np. do pacjentów powyżej 75 roku życia, którzy przebyli udar mózgu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe wysokiej jakości potwierdzają skuteczność dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu, dowodząc jego porównywalności z warfaryną.</p> <p>Jednocześnie jednak, w wartościach bezwzględnych przewaga dabigatranu nad warfaryną nie przekracza zwykle 1 punktu procentowego. Refundacja leku we wnioskowanym wskazaniu wiązałaby się z bardzo dużym obciążeniem dla budżetu. Skutkowałoby to ograniczeniem możliwości finansowania innych istotnych technologii.</p>
Lek Pradaxa ( <i>dabigatran etexilate</i> ) 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 <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> leku Pradaxa w wnioskowanym wskazaniu, 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>
Utworzeniu wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: Dalteparinum natricum, Enoxaparinum natricum, Nadroparinum calcicum, Rivaroxabanum, Dabigatran etexilate	Opinia RK nr 9/2011 z dnia 7 listopada 2011 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne utworzenie wspólnej grupy limitowej</b> dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: Dalteparinum natricum, Enoxaparinum natricum, Nadroparinum calcicum, Rivaroxabanum, Dabigatran etexilate.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej za utworzeniem wspólnej grupy limitowej dla wszystkich wymienionych substancji czynnych przemawiają: podobny mechanizm hamowania krzepnięcia, podobne wskazania w profilaktyce zakrzepów żylnych, porównywalna efektywność w profilaktyce zakrzepicy żyłnej po wymianie biodra lub kolana, podobne przeciwwskazania, tolerancja i powikłania oraz brak potrzeby monitorowania. Można wskazać również przesłanki utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne rivaroxabanum i dabigatran etexilate: innowacyjność tych leków, 3-4 razy większy koszt niż heparyn drobnocząsteczkowych, inną drogę podania (doustnie a nie w iniekcjach) oraz możliwość stosowania, gdy drobnocząsteczkowe heparyny są przeciwwskazane, np. w małopłytkowości poheparynowej.</p>

Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.	Stanowisko nr 73/20/2008 z dnia.22 grudnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje <b>tymczasowe finansowanie</b> ze środków publicznych, przez okres jednego roku, eteksylanu dabigatranu (Pradaxa) w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach WLR, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej HDCz.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo dabigatranu nie różnią się od efektywności heparyn. Zaletą tego leku jest podawanie go doustnie, co jest wygodniejsze i może poprawić stosowanie się pacjentów do zaleceń. Brak wiarygodnej analizy efektywności kosztów wskazuje na potrzebę ponownej oceny tej technologii, a stosowanie leku przez 1 rok powinno dostarczyć danych dotyczących rzeczywistej praktyki w Polsce.</p>
---	--	---

[opracowanie własne AOTM]

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

Zestawienie stanowisk i rekomendacji AOTM dotyczących technologii alternatywnych przedstawiono w tabeli poniżej:

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
<b>Xarelto (rywaroksaban)</b>		
Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: „profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie”	Stanowisko RP nr 10/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> leku Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: „profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie”, jako świadczenia gwarantowanego</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rywaroksaban ma podobną skuteczność jak warfaryna, równocześnie jest lekiem dużo droższym niż obecnie dostępne terapie, mało przebadanym</p>
Xarelto (rywaroksaban), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych”	Stanowisko RP nr 6/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za <b>niezasadne zakwalifikowania</b> leku Xarelto (rywaroksaban), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.lek nie jest bardziej skuteczny niż dotychczas stosowane w wyżej wymienionych stanach,</li> <li>2. jest mało przebadany,</li> <li>3. jest bardzo drogi.</li> </ol>
Rywaroksaban (Xarelto) w profilaktyce żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego	Stanowisko RK nr 6/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych rywaroksabanu (Xarelto) w profilaktyce żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rywaroksaban charakteryzuje się wyższą skutecznością od enoksaparyny i zadowalającym profilem bezpieczeństwa. W przeciwieństwie do heparyn drobnocząsteczkowych, stosowanych w iniekcjach podskórnych, rywaroksaban podawany jest doustnie, co ułatwia jego stosowanie w praktyce klinicznej i może zwiększać stosowanie się do zaleceń.</p>

<b>Eliquis (apiksaban)</b>		
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 CHADS <sub>2</sub> .	Stanowisko RP nr 154-157/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne objęcie refundacją</b> leku Eliquis (apiksaban) we wnioskowanym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia. <u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody naukowe wskazują, że u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na $\geq 3$ punkty w skali CHADS <sub>2</sub> , apiksaban jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W 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). Apiksaban jest technologią efektywną kosztowo, rekomendowaną przez wytyczne kliniczne do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.
<b>Arixtra (fondaparynuks)</b>		
Leczenie żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego – prewencja pierwotna.	Stanowisko RK nr 41/2011 z dnia 23 maja 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje <b>niefinansowanie</b> ze środków publicznych technologii lekowej Arixtra (fondaparynuks) w żylnych powikłaniach zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego – prewencja pierwotna, w ramach WLR. <u>Uzasadnienie:</u> Przewaga efektywności klinicznej fondaparynuksu nad komparatorami w terapii długoterminowej, zalecanej w wytycznych klinicznych, nie została przekonująco wykazana, wskutek czego jego finansowanie ze środków publicznych mogłoby wiązać się z nieuzasadnionym zwiększeniem wydatków. W krótkoterminowej terapii, w bezpośrednich badaniach klinicznych, fondaparynuks zwiększał ryzyko działań niepożądanych związanych z krwawieniem. Należy także zwrócić uwagę, że obecnie we wnioskowanych wskazaniach refundowane są dwa innowacyjne i skuteczne leki – dabigatran i rywaroksaban.
Przedłużona profilaktyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych	Stanowisko RK nr 72/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje <b>niefinansowanie</b> ze środków publicznych fondaparynuksu (Arixtra) w przedłużonej profilaktyce ŻChZZ u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych, w ramach WLR. <u>Uzasadnienie:</u> Fondaparynuks i HDCz mają porównywalną skuteczność kliniczną. Ryzyko krwawień u pacjentów otrzymujących fondaparynuks jest porównywalne lub większe niż w przypadku HDCz, co może być związane z przedłużonym działaniem tego leku. Koszty leczenia byłyby przy tym większe, wobec czego brak jest podstaw do finansowania tego leku ze środków publicznych.
<b>Zibor (bemiparyna)</b>		
Leczenie zakrzepicy żył głębokich, z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez, w trakcie ostrej fazy.	Stanowisko RK nr 53/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje <b>finansowanie</b> ze środków publicznych bemiparyny (Zibor) w leczeniu ZZG, z towarzyszącą ZP lub bez, w trakcie ostrej fazy, w ramach WLR, pod warunkiem kosztowo efektywnego sposobu finansowania, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej HDCz. <u>Uzasadnienie:</u> Bemiparyna jest lekiem z grupy HDCz o udowodnionej skuteczności w terapii ŻChZZ. Bemiparyna była porównywana z HNF, natomiast brak jest bezpośrednich porównań z innymi HDCz. Rada rekomendowała finansowanie ze środków publicznych bemiparyny we wskazaniu „profilaktyka ŻChZZ u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym”. Takie stanowisko Rady jest uzasadnione również w obecnie rozpatrywanym wskazaniu.
Profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym.	Stanowisko RK nr 74/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje <b>finansowanie</b> ze środków publicznych bemiparyny (Zibor) w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w ramach WLR, pod warunkiem kosztowo efektywnego sposobu finansowania, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej HDCz. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo bemiparyny nie

		różnią się od innych HDCz. Potencjalne korzyści wynikające z małego rozmiaru cząsteczki i szybkiego działania bemiparyny wymagają weryfikacji w wiarygodnych badaniach. Wobec tego lek ten powinien być dostępny na zasadach podobnych do innych leków tej grupy.
<b>dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum</b>		
Zasadność finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Opinia RP nr 411/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne finansowanie</b> produktów leczniczych zawierających substancję czynną: nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u> Zarówno odnalezione opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.
Zasadność finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: enoxaparinum natricum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Opinia RP nr 397/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne finansowania</b> produktów leczniczych zawierających substancję czynną: enoxaparinum natricum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u> Zarówno odnalezione opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.
Zasadność dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do	Opinia RP nr 380/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne dalsze finansowanie</b> produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

stosowania lub dawkowania, lub sposobu odawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego		<u>Uzasadnienie:</u> Zarówno odnalezione rekomendacje organizacji i towarzystw naukowych, jak też opinie ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne. Terapia pomostowa w okresie okołoperacyjnym jest rekomendowana i powszechnie praktykowana.
---	--	---

**WLR** – wykaz leków refundowanych; **ZChZZ** – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; **ZŻG** – zakrzepica żył głębokich; **ZP** – zatorowość płucna; **VKA** – antagoniści witaminy K; **HDCz** – heparyny drobnocząsteczkowe; **RK** – Rada Konsultacyjna.

[źródło: opracowanie własne AOTM, <http://www.aotm.gov.pl/>]

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

**I00-I99** Choroby układu krążenia

**I26-I28** Zespół sercowo-płucny i choroby krążenia płucnego

**I26** Zator płucny

**I26.0** Zator płucny ze wzmianką o ostrym sercu płucnym

**I26.9** Zator płucny bez wzmianki o ostrym sercu płucnym

Zatorowość płucna (**ZP**) [ang. *Pulmonary Embolism*, **PE**] polega na zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy. Zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich (**ZŻG**) [ang. *Deep Vein Thrombosis*, **DVT**] są dwiema manifestacjami klinicznymi żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (**ŻChZZ**) [ang. *Venous Thromboembolism*, **VTE**]. W większości przypadków ZP jest następstwem ZŻG kończyn dolnych; niezakrzepowa zatorowość płucna występuje rzadko.

[Źródło: Szczeklik 2013]

### Epidemiologia

ŻChZZ jest trzecią z kolei najczęstszą chorobą układu sercowo-naczyniowego z zapadalnością szacowaną na 100-200 przypadków/100 000 mieszkańców/rok. Biorąc to pod uwagę w ciągu roku w Polsce na ŻChZZ może zachorować 40 000-80 000 osób.

[Źródło: opinia eksperta ██████████]

Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku ~57 000 osób zapada na ZŻG, zaś ~36 000 na ZP. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku  $\geq 65$  lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku  $> 80$  lat sięga 5/1000 rocznie. Ok. 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku  $> 60$  lat. Zapadalność na ZŻG zależy od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego. Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, z których około połowa jest obciążona zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (~65% chorych), jak i internistycznych (~42% chorych). Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych jest rzadką chorobą (4-10% przypadków zakrzepicy).

[Źródło: Szczeklik 2013]

### Etiologia i patogeneza

Do powstania zakrzepu w żyłę prowadzą czynniki tworzące tzw. **triadę Virchowa**:

1. Zwolnienie przepływu krwi (np. w skutek unieruchomienia kończyny lub ucisku żył)
2. Przewaga czynników prozakrzepowych nad inhibitorami krzepnięcia i czynnikami fibrynolitycznymi (trombofilie wrodzone i nabyte)
3. Uszkodzenie ściany naczyniowej (np. w wyniku urazu lub mikrourazów podczas operacji kończyny dolnej).

Zwykle potrzebne są  $\geq 2$  ww. czynniki, aby doszło do zakrzepicy.

Cechy osobnicze i stany kliniczne wiążące się ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ (**czynniki ryzyka**):

1. Wiek  $> 40$  lat (ryzyko zwiększa się z wiekiem)
2. Otyłość (BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>)
3. Przebyta ŻChZZ
4. Urazy (zwłaszcza wielonarządowe lub złamania miednicy, bliższego odcinka kości udowej i innych kości długich kończyn dolnych)
5. Długotrwałe unieruchomienie kończyny dolnej (z powodu np. niedowładu, opatrunku gipsowego unieruchamiającego 2 sąsiednie stawy, znieczulenia ogólne [zwłaszcza z użyciem środków zwiotczających])
6. Udar mózgu, gdy wiąże się z niedowładem kończyny dolnej
7. Nowotwory złośliwe (ryzyko ŻChZZ zwiększa się wraz z zaawansowaniem nowotworu), zwłaszcza rak trzustki, nowotwory mózgu, rak płuca, rak jajnika i rak nerki



8. ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym
9. Trombofilia wrodzona lub nabyta (szczególnie niedobór antytrombiny i zespół antyfosfolipidowy)
10. Sepsa
11. Ostra obłożna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc)
12. Niewydolność serca III i IV klasy NYHA
13. Niewydolność oddechowa
14. Choroby autoimmunologiczne (m.in. choroba Leśniowskiego i Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie wielomięśniowe/skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, guzkowe zapalenie tętnic, reumatoidalne zapalenie stawów, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, pierwotna małopłytkowość immunologiczna)
15. Zespół nerczycowy
16. Zespoły mieloproliferacyjne
17. Nocna napadowa hemoglobinuria
18. Ucisk na naczynia żyłne (np. guz, krwiak, malformacja tętnicza)
19. Cięża i połóg
20. Długotrwały (> 6-8 h) lot samolotem w klasie ekonomicznej, zwłaszcza połączony ze snem w pozycji siedzącej
21. Żylaki kończyn dolnych u młodszych osób (< 60 r.ż., zwłaszcza < 45 r.ż.)
22. Ostre zakażenia, wysoka gorączka, odwodnienie.

[Źródło: Szczeklik 2013]

#### **Interwencje diagnostyczne, lecznicze i profilaktyczne związane ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ:**

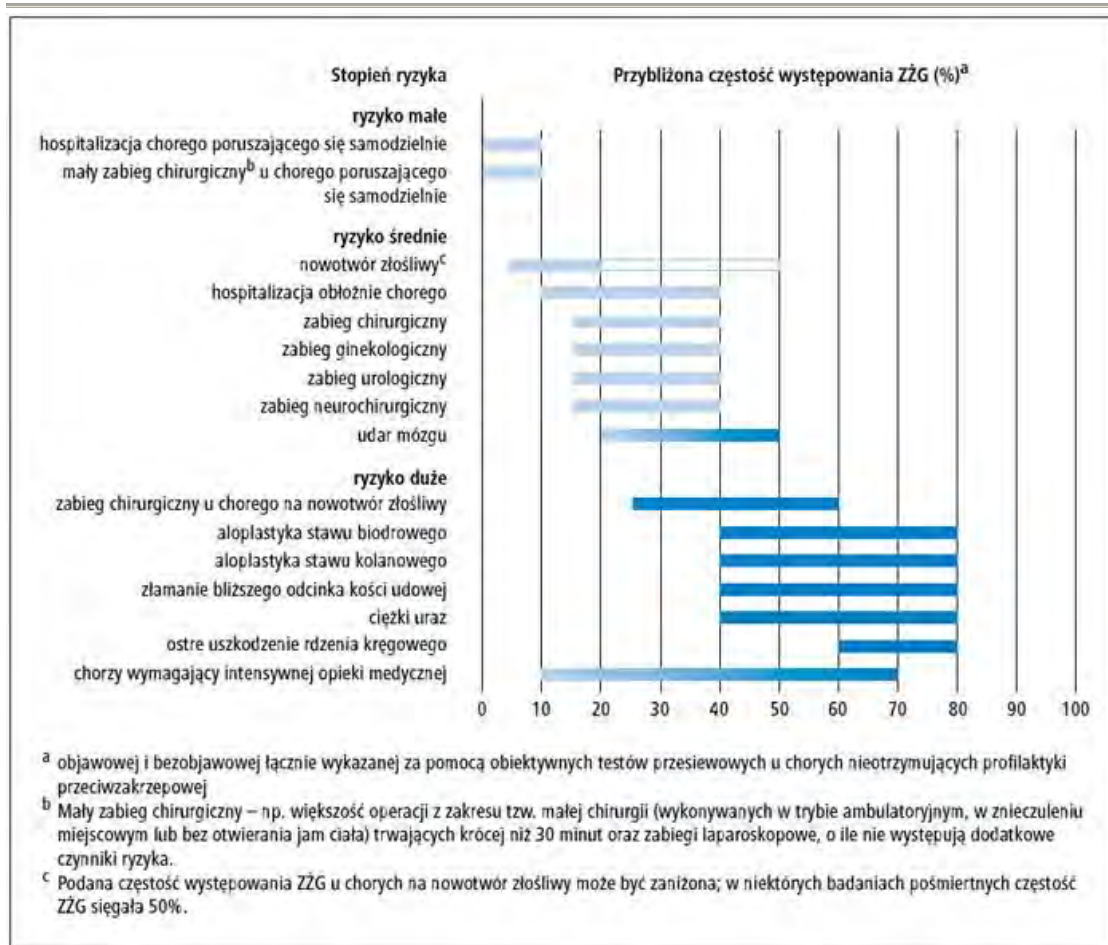
1. Duże zabiegi operacyjne, szczególnie w obrębie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej
2. Obecność cewnika w dużych żyłach, zwłaszcza wprowadzonego do żyły udowej
3. Leczenie przeciwnowotworowe – chemioterapia, leczenie hormonalne i szczególnie stosowanie inhibitorów angiogenezy
4. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego
5. Stosowanie leków stymulujących erytropoezę
6. Stosowanie heparyny, zwłaszcza niefrakcjonowanej, w związku z dużym zabiegiem kardiochirurgicznym (ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej heparyną [HIT]).

Część czynników ryzyka ma charakter przemijający (np. operacja, uraz, czasowe unieruchomienie w opatrunku gipsowym), inne zaś są trwałe (np. wrodzone trombofilie). Ocenia się, że ~60% przypadków zakrzepicy żyłnej niezakończonych zgonem wiąże się z przemijającymi czynnikami ryzyka, które można wyeliminować. ŻChZZ związaną z przemijającymi czynnikami ryzyka określa się mianem **sprowokowanej**. ŻChZZ, w której nie zidentyfikowano czynników ryzyka lub nie są one znane, określa się mianem **idiopatycznej** (samoistnej).

Zakrzepy powstające w żyłach są utworzone głównie z fibryny i erytrocytów (tzw. zakrzep czerwony). W układzie żylnym kończyn dolnych zakrzepy są inicjonowane najczęściej w zatokach żylnych mięśnia płaszczkowatego i kieszonkach zastawek żyły podkolanowej; rzadziej w wyniku ucisku lewej żyły biodrowej przez prawą tętnicę biodrową (zespół Maya i Thurnera). W warunkach patologicznych zakrzepy mogą się powiększać aż do zamknięcia światła naczynia i dalej w kierunku żyły o zachowanym przepływie. Rozpuszczanie zakrzepu zachodzi dzięki własnej aktywności fibrynolitycznej silniejszej niż aktywność czynników prozakrzepowych. Jeśli zakrzep powoduje znaczne utrudnienie odpływu krwi z kończyny, wzrasta ciśnienie wewnątrznaczyniowe i rozwija się niewydolność żylna.

[Źródło: Szczeklik 2013]

w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej



**Rycina 1.** Ryzyko wystąpienia ŻChZZ bez stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej [Źródło: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012]

### Obraz kliniczny

ZŻG w ~2/3 przypadków nie powoduje istotnego utrudnienia odpływu krwi z kończyny i przebiega bez objawów lub ze skąpyimi objawami. Objawowa zakrzepica to w 60-90% przypadków zakrzepica proksymalna.

[Źródło: Szczeklik 2013]

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

Najczęstsze objawy:

1. podmiotowe – duszność (u ~80% chorych), ból w klatce piersiowej (~50% chorych), kaszel [zwykle suchy] (20%), omdlenie (14%) i krwioplucie (7%)
2. przedmiotowe – *tachypnea* ( $\geq 20/\text{min}$ ) i tachykardia ( $>100/\text{min}$ ), objawy ZŻG, sinica i gorączka ( $>38,5^\circ\text{C}$ ).

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

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

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

[Źródło: Torbicki 2008]

## Diagnostyka

Ocena kliniczna chorego z **zakrzepicą żył** ma ograniczone znaczenie:

- Tylko u około 50% chorych obiektywne metody potwierdzają podejrzenie kliniczne zakrzepicy
- U prawie 50% chorych zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych przebiega bez istotnych objawów klinicznych
- O trudnościach diagnostycznych świadczy też i to, że za życia zakrzepica rozpoznawana jest u zaledwie 3% chorych, u których stwierdza się ją w badaniu sekcyjnym.

Obserwacje te przemawiają za prowadzeniem profilaktyki pierwotnej zakrzepicy żyłnej u osób zagrożonych i stosowaniem obiektywnych metod diagnostycznych w celu weryfikacji podejrzenia.

[Źródło: Wielka Interna Kardiologia II 2010]

Ponieważ u większości chorych ŻChZZ przebiega skąpo objawowo lub niecharakterystycznie, rozpoznanie musi się opierać na znajomości czynników ryzyka i czujności w sytuacjach, gdy one występują. W przypadku podejrzenia choroby należy zawsze dążyć do potwierdzenia albo wykluczenia rozpoznania ŻŻG ze względu na duże ryzyko ciężkich powikłań, w tym zgonu, oraz konieczności długotrwałego stosowania leczenia przeciwniekrzepliwego, z którym wiąże się ryzyko poważnych skutków niepożądanych.

Podstawą rozpoznania jest połączenie oceny klinicznego prawdopodobieństwa zakrzepicy, np. za pomocą skali Wellsa (Tabela 3), z oznaczeniem stężenia dimeru D i/lub CUS (ultrasonograficzny test uciskowy). W przypadku gdy rozpoznanie za pomocą USG budzi wątpliwości, badanie należy powtórzyć.

[Źródło: Szczeklik 2013]

**Tabela 3. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego w skali Wellsa [na podstawie: Wells 1997 (ŻŻG), Wells 2000 (ZP)]**

Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ŻŻG w skali Wellsa	
Cecha kliniczna	Liczba punktów
nowotwór złośliwy (leczony lub rozpoznany w ciągu ostatnich 6 mies.)	+1
porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym	+1
niedawne unieruchomienie w łóżku przez >3 dni lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni	+1
bolesność miejscowa w przebiegu żył głębokich kończyny dolnej <sup>a</sup>	+1
obrzęk całej kończyny dolnej <sup>a</sup>	+1
obwód goleni większy o >3 cm w porównaniu z bezobjawową kończyną (pomiar 10 cm poniżej guzowatości piszczeli) <sup>a</sup>	+1
obrzęk ciastowaty (większy na objawowej kończynie) <sup>a</sup>	+1
widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego (nieżyłakowe) <sup>a</sup>	+1
inne rozpoznanie równie lub bardziej prawdopodobne niż ŻŻG	-2
Interpretacja	
Prawdopodobieństwo kliniczne	Suma punktów
małe	≤0
pośrednie	1-2
duże	≥3
Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZP w skali Wellsa	
Zmienna	Liczba punktów
czynniki predysponujące	
- przebyta ŻŻG lub ZP	+1,5
- niedawno przebyty zabieg chirurgiczny lub unieruchomienie	+1,5
- nowotwór złośliwy	+1
objawy podmiotowe	
- krwioplucie	+1
objawy przedmiotowe	
- częstotliwość rytmu serca >100/min	+1,5 +3

- objawy ZŻG	
ocena kliniczna - inne rozpoznanie mniej prawdopodobne niż ZP	+3
<b>Interpretacja</b>	
prawdopodobieństwo kliniczne (3 poziomy)	Suma punktów
małe	0-1
pośrednie	2-6
duże	≥7
prawdopodobieństwo kliniczne (2 poziomy)	Suma punktów
ZP mało prawdopodobna	0-4
ZP prawdopodobna	>4

<sup>a</sup> - Jeśli występują objawy ze strony obu kończyn dolnych, należy oceniać tę kończynę, w której objawy są bardziej nasilone.

[Źródło: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012]

### 1. Chorzy ambulatoryjni:

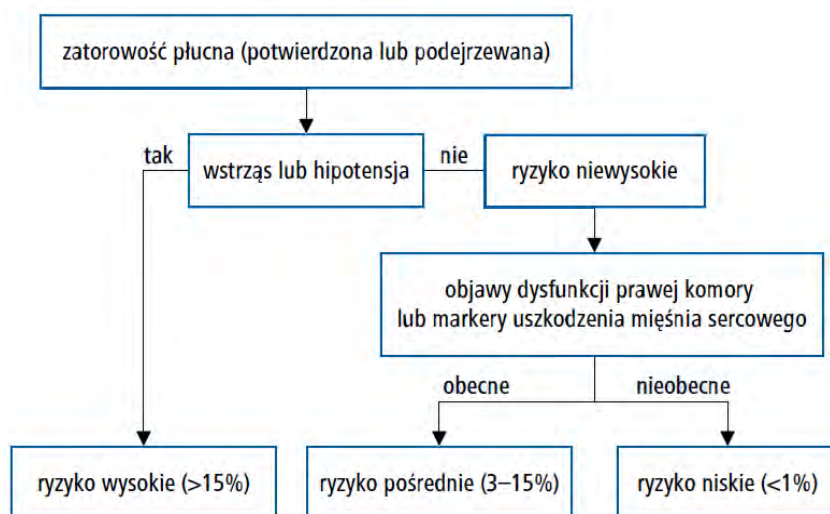
- **małe lub pośrednie prawdopodobieństwo klinicznego ZŻG** – w pierwszej kolejności należy oznaczyć stężenie dimeru D w osoczu za pomocą testu o dużej czułości; w przypadku małego prawdopodobieństwa można użyć testu o umiarkowanej czułości. Wynik ujemny w wystarczającym stopniu wyklucza zakrzepicę. W razie wyniku dodatniego należy wykonać CUS, a jeśli wynik tego badania jest ujemny – powtórzyć je za 5-7 dni.
- **duże prawdopodobieństwo kliniczne ZŻG albo pośrednie prawdopodobieństwo bez możliwości oznaczenia dimeru D testem przynajmniej o umiarkowanej czułości (~85%)** – należy wykonać jedynie CUS, a jeśli wynik tego badania jest ujemny – powtórzyć je za 5-7 dni.

### 2. Chorzy w szpitalu.

Badaniem preferowanym jest CUS, ze względu na małą swoistość i małą wartość predykacyjną wyniku dodatniego oznaczenia dimeru D (stężenie zwiększone w wielu stanach klinicznych występujących u chorych hospitalizowanych [np. duży uraz lub operacja, nowotwór złośliwy, czynny stan zapalny]) a niekiedy także zmniejszoną czułość (wskutek przyjmowania leków przeciwkrzepliwych lub wykonania oznaczenia kilka dni po wystąpieniu objawów klinicznych). W razie wyniku ujemnego i dużego prawdopodobieństwa ZŻG należy powtórzyć CUS za 5-7 dni. Jeśli prawdopodobieństwo ZŻG jest mniejsze, można oznaczyć dimer D i wykonać powtórny CUS, jeśli wynik oznaczenia jest dodatni.

Dodatni wynik CUS ma dużą czułość (~95%) i swoistość (>95%) w wykrywaniu zakrzepicy proksymalnej. W ciągu 6 miesięcy objawy ŻChZZ pojawiają się jedynie u 0,7% pacjentów z klinicznym podejrzeniem ZŻG, u których wynik CUS wyjściowo i po tygodniu był ujemny. Czuość CUS w wykrywaniu zakrzepicy dystalnej kończyn dolnych nie przekracza 70%, a swoistość wynosi ~60%.

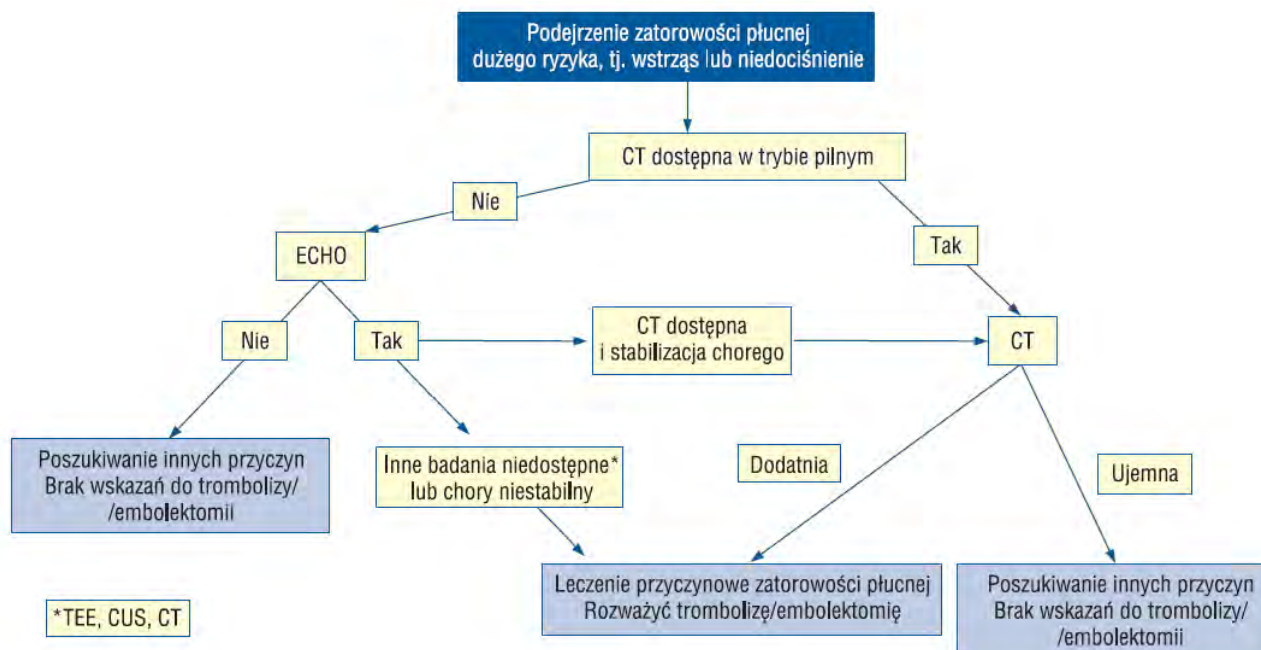
[Źródło: Szczeklik 2013]



**Rycina 2.** Klasyfikacja ciężkości zatorowości płucnej na podstawie ryzyka wczesnego zgonu (na podstawie wytycznych ESC 2008, zmodyfikowane) [Źródło: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012]

w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej

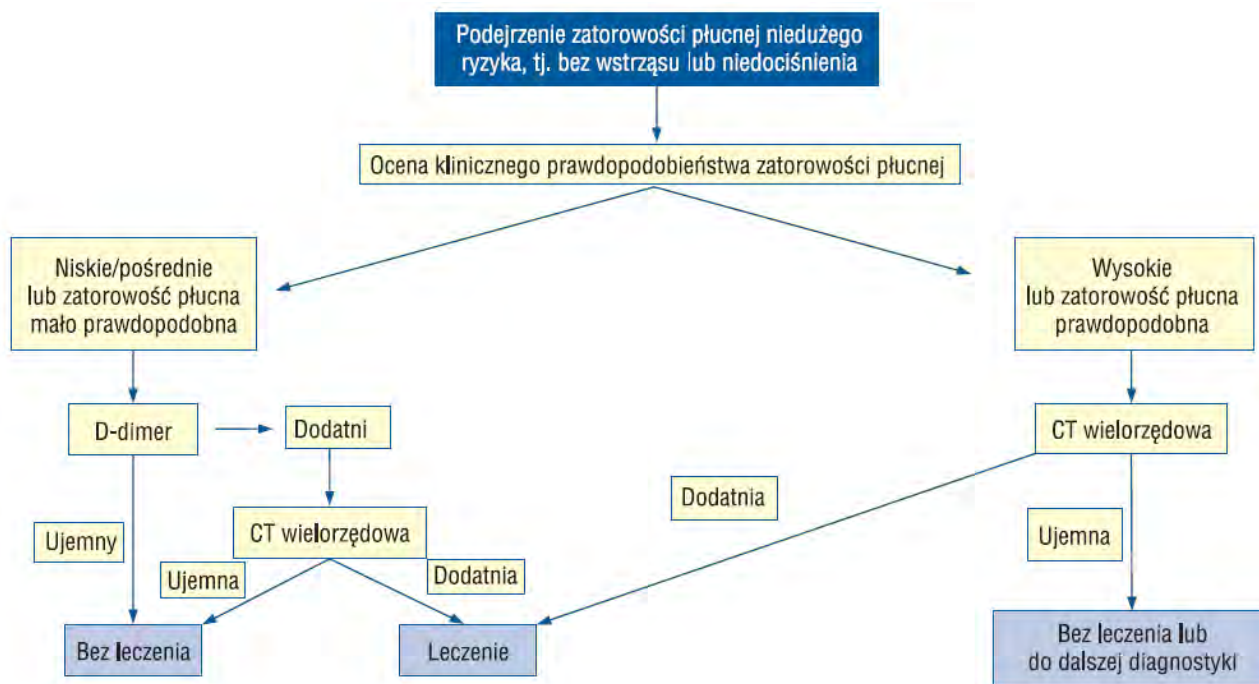
Podstawowym badaniem diagnostycznym **zatorowości płucnej wysokiego ryzyka** jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (CT, *Computed Tomography*) (Rycina 3). Stwierdzenie obecności skrzeplin w tętnicach płucnych w badaniu CT wymaga leczenia, natomiast ich brak zmusza do dalszej diagnostyki i poszukiwania innych przyczyn wstrząsu. W przypadku braku dostępności do badania CT oraz u chorych niestabilnych hemodynamicznie rozpoznanie zatorowości płucnej może nastąpić przy łóżku chorego na podstawie badania echokardiograficznego (ECHO, *Echocardiography*). Obecność cech przeciążenia prawej komory (RV, *Right Ventricular*) w badaniu ECHO pozwala, po wykluczeniu innych przyczyn wstrząsu, rozpoznać zatorowość płucną wysokiego ryzyka i zastosować fibrylizę, bez konieczności wykonywania CT. Jeśli jednak stan kliniczny chorego poprawia się i stabilizuje na tyle, że transport do pracowni CT staje się możliwy, wówczas badanie to należy bezwzględnie wykonać i na podstawie jego wyniku postawić diagnozę i zastosować odpowiednie leczenie.



**Rycina 3.** Schemat diagnostyczny dla chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej wysokiego ryzyka.

**ECHO** - badanie echokardiograficzne; **CT** - tomografia komputerowa; **TEE** - badanie echokardiograficzne przezprzełykowe; **CUS** - badanie ultrasonograficzne żył kończyn dolnych.

Postępowanie diagnostyczne w **zatorowości płucnej niewysokiego ryzyka** zależy od klinicznego prawdopodobieństwa wystąpienia zatorowości płucnej u danego pacjenta (Rycina 4). Prawdopodobieństwo to ocenia się za pomocą odpowiednich skal. Powszechnie używa się skali Wellsa (Tabela 3) oraz zmodyfikowanej skali genewskiej (Tabela 4). Pozwalają one odpowiedzieć na pytanie - czy zator płucny u danego chorego jest wysoce czy też mało prawdopodobny. U chorych z mało prawdopodobnym zatorem płucnym podstawowym badaniem diagnostycznym jest oznaczenie dimeru D (metodą wysoce czułą - ELISA). Wynik dodatni zmusza do pogłębienia diagnostyki o badanie CT. Natomiast wynik ujemny dimeru D pozwala w bezpieczny sposób odstąpić od leczenia takiego chorego, ponieważ ryzyko wystąpienia u niego zatorowości płucnej jest niskie (< 1% w ciągu 3 miesięcy). Z kolei u chorego z wysoce prawdopodobnym zatorem płucnym pierwszym badaniem diagnostycznym powinno być CT. Nie zaleca się oznaczania dimeru D u osób z tą postacią choroby ze względu na jego niską negatywną wartość predykcyjną („dodatni” dimer D nie potwierdza zatorowości płucnej).



Rycina 4. Schemat diagnostyczny dla chorych z podejrzeniem zatorowości płucnej niewysokiego ryzyka.

Tabela 4. Zasady oceny prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej — zmodyfikowana skala genewska

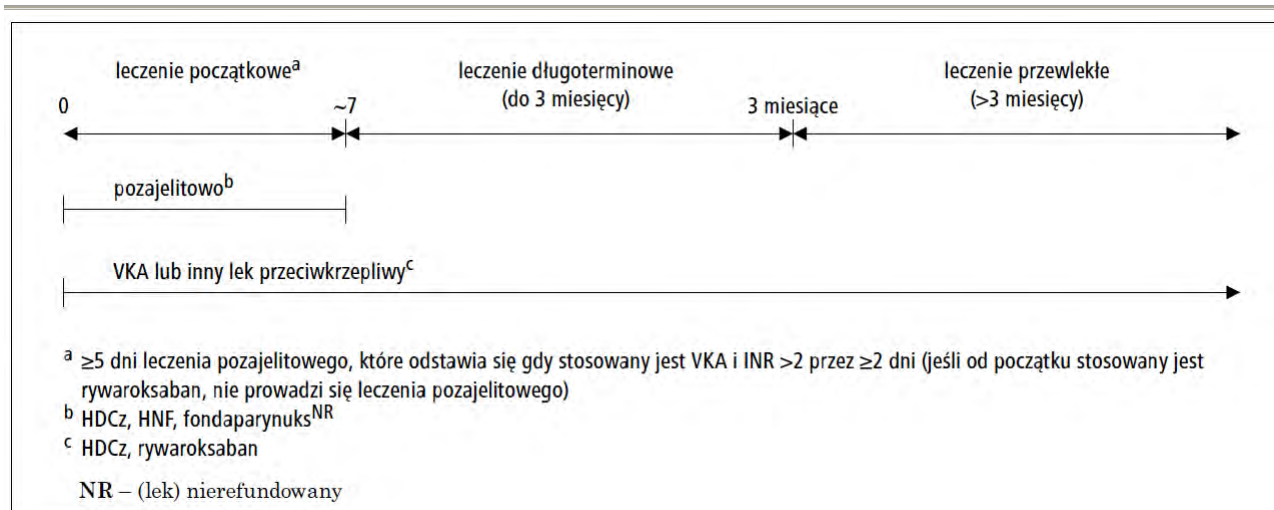
Parametr	Punkty
<b>Czynniki predysponujące</b>	
Wiek > 65 lat	+1
Przebyta zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna	+3
Operacja chirurgiczna lub złamanie kości w ciągu miesiąca	+2
Aktywny nowotwór złośliwy	+2
<b>Objawy podmiotowe</b>	
Jednostronny ból kończyny	+3
Krwioplucie	+2
<b>Objawy przedmiotowe</b>	
Częstotliwość rytmu serca 75-94/min	+3
Częstotliwość rytmu serca $\geq$ 95/min	+5
Bolesność żył głębokich kończyny dolnej podczas palpacji lub jednostronny obrzęk	+4
Prawdopodobieństwo kliniczne (3 poziomy)	Razem
Niskie	0–3
Pośrednie	4–10
Wysokie	$\geq$ 11

[Źródło: Nowowiejska-Wiewióra 2012]

#### Leczenie i cele leczenia

**Metody początkowego leczenia farmakologicznego ZZG** kończyn dolnych i górnych, a także większości przypadków ZP niewysokiego ryzyka są podobne. Chorzy z ZZG (zarówno żył biodrowych, udowych i podkolanowych, jak i żył głębokich goleni) lub z ZP wymagają długotrwałego leczenia z użyciem leków przeciwkrzepliwych, z uwagi na duże ryzyko objawowego powiększenia się zakrzepu, nawrotu zakrzepicy lub ZP.

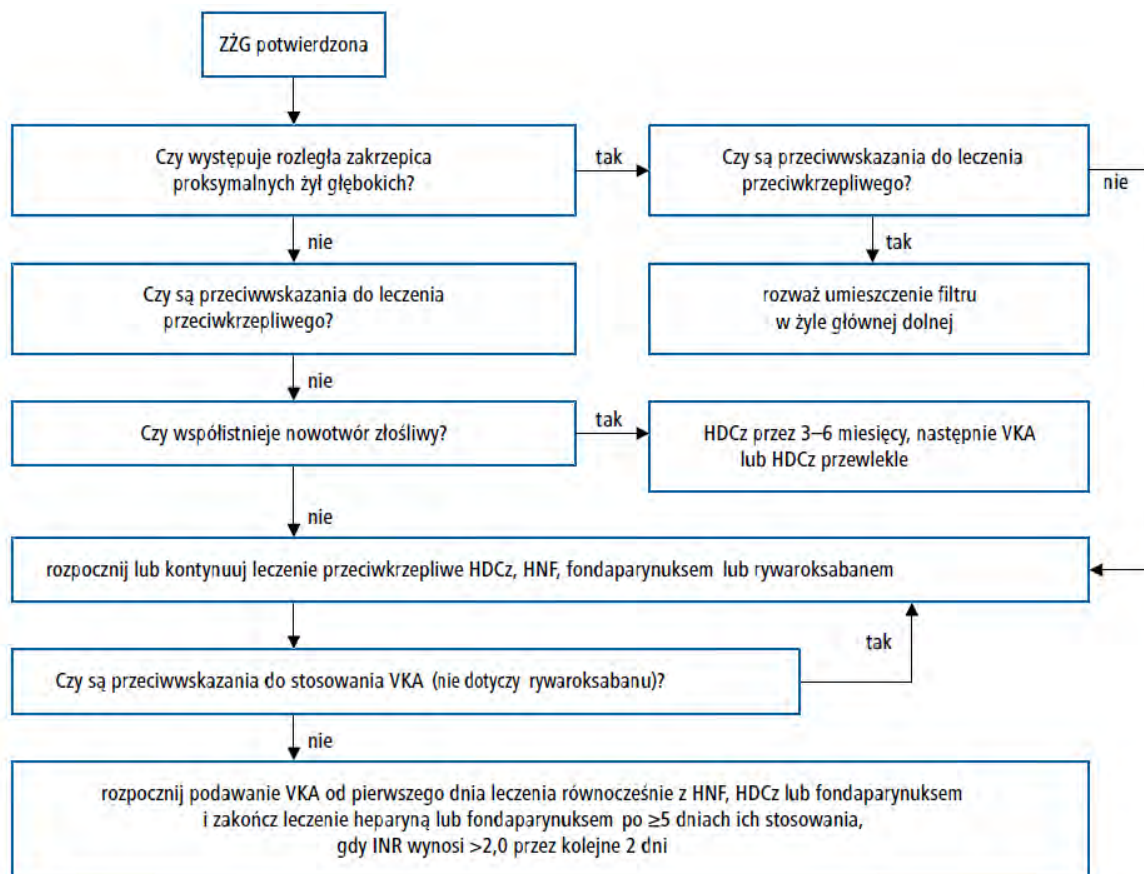
w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej

**Rycina 5.** Ogólne zasady leczenia przeciwkrzepliwe

Bez leczenia ryzyko nawrotu ŻChZZ po pierwszym epizodzie samoistnej ŻŻG wynosi w ciągu 2, 5 i 8 lat obserwacji odpowiednio 18%, 25% i 30%. W obecności nowotworu złośliwego lub niektórych postaci trombofilii ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie większe. Jeżeli przyczyną ŻŻG był przejściowy czynnik ryzyka (np. ciąża, unieruchomienie), ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie mniejsze. Zwiększone stężenie dimeru D w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu ŻChZZ. **Metody zapobiegania nawrotowi ŻChZZ** u chorych po ŻŻG kończyn dolnych lub górnych i ZP są podobne. Istnieją różnice między chorymi z ZP i chorymi z ŻŻG, które uzasadniają osobne rozpatrzenie niektórych aspektów leczenia ZP:

1. ryzyko wczesnego zgonu (w ciągu miesiąca) od epizodu ŻChZZ (pierwszego lub nawrotu) jest większe u chorych z ZP niż u chorych z ŻŻG, co może uzasadniać w niektórych przypadkach bardziej agresywne początkowe leczenie ZP (np. leczenie trombolityczne, umieszczenie filtra w żyłę głównej dolnej, bardziej intensywne leczenie przeciwkrzepliwe) niż ŻŻG
2. ryzyko nawrotu ŻChZZ w postaci ZP po ZP jest 3-krotnie większe niż po ŻŻG, co może uzasadniać bardziej agresywne początkowe leczenie ZP lub przedłużone leczenie ZP
3. przewlekłe następstwa ZP to upośledzenie czynności serca i płuc, zwłaszcza z powodu nadciśnienia płucnego, a w przypadku ŻŻG – zespół pozakrzepowy kończyn dolnych lub górnych, i ta różnica w znaczeniu klinicznym przewlekłych następstw ma największe znaczenie dla zalecenia procedur usuwania zakrzepu u chorych z ŻŻG i chorych z ZP.

Leczenie objawowej i bezobjawowej ŻŻG jest takie samo. Algorytm postępowania przedstawia rycina 6.



Rycina 6. Algorytm leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) kończyn dolnych

U chorych z potwierdzoną ZŻG kończyn dolnych zalecamy niezwłoczne zastosowanie jednej z następujących opcji:

1. HDCz (heparyny drobnocząsteczkowe) s.c. [1A]<sup>1</sup>
2. HNF (heparyna niefrakcjonowana) i.v. [1A]
3. HNF s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego [1A]
4. HNF s.c. w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego [1A]
5. fondaparynuks s.c. (lek Arixtra - nierefundowany w Polsce) [1A]
6. rywaroksaban (lek Xarelto) [1B]<sup>2</sup>.

[Źródło: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012]

### Leczenie ZP wysokiego ryzyka

- U chorych z ZP wysokiego ryzyka należy niezwłocznie zastosować HNF [I/A]; HNF i.v. jest preferowaną metodą początkowego leczenia przeciwkrzepliwego, ponieważ nie przeprowadzono badań klinicznych z HDCz i fondaparynuksiem w tej grupie chorych.
- Powinno się wyrównać hipotensję, aby zapobiec postępującej niewydolności prawokomorowej i zgonowi z powodu ZP [I/C]. Zaleca się zastosowanie leków obkurczających naczynia krwionośne [I/C].

<sup>1</sup> Siła zalecenia: silne [1]; stopień wiarygodności danych: [A] dane z badań z randomizacją bez istotnych niedociągnięć metodycznych lub dane z badań obserwacyjnych wskazujące na bardzo duży efekt interwencji.

<sup>2</sup> Siła zalecenia: silne [1]; stopień wiarygodności danych: [B] dane z badań z randomizacją z ograniczeniami (niedociągnięcia metodologiczne, wynki niezgodne lub nieprecyzyjne, lub wątpliwość co do możliwości bezpośredniego odniesienia wyników badań do populacji lub interwencji, której dotyczy zalecenie) lub z badań obserwacyjnych wskazujące na duży efekt interwencji lub silną zależność efektu od dawki.



- U chorych z ZP przebiegającą z małym rzutem serca i prawidłowym ciśnieniem tętniczym można stosować dobutaminę i dopaminę [IIa/B].
- Nie zaleca się intensywnej płynoterapii [III/B]. Chorym z hipokseміą należy podawać tlen [I/C].
- U chorych z ZP wysokiego ryzyka należy zastosować leczenie trombolityczne [I/A].
- Chirurgiczną embolektomię zaleca się, gdy leczenie trombolityczne jest bezwzględnie przeciwwskazane lub było nieskuteczne [I/C]. Jako alternatywę w przypadku skrzeplin położonych proksymalnie w tętnicach płucnych można rozważyć przezskórną embolektomię lub fragmentację skrzepliny za pomocą cewnika [IIb/C].

### Leczenie ZP niewysokiego ryzyka

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

### Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe i profilaktyka wtórna

- U chorych z ZP związaną z przejściowym czynnikiem ryzyka zaleca się leczenie antagonistą witaminy K przez 3 miesiące [I/A].
- U chorych z idiopatyczną ZP zaleca się leczenie antagonistą witaminy K co najmniej przez 3 miesiące [I/A]; u chorych obciążonych niskim ryzykiem krwawienia, ze stabilnymi wartościami INR, można rozważyć leczenie przewlekłe [IIb/B].
- U chorych, którzy przebyli 2 epizody idiopatycznej ZP, zaleca się przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe [I/A].
- U chorych z ZP i nowotworem złośliwym zaleca się leczenie za pomocą HDCz przez 3–6 miesięcy, a następnie za pomocą antagonisty witaminy K lub HDCz przewlekłe lub do czasu wyleczenia choroby nowotworowej [I/C]. Nowotwór złośliwy jest głównym czynnikiem ryzyka nawrotu ŻChZZ, a częstość nawrotu wynosi około 20% w ciągu roku od jej pierwszego epizodu.
- U chorych z ZP, niezależnie od czasu trwania leczenia, antagonistę witaminy K należy stosować w dawkach dostosowywanych, tak by INR wynosił 2,5 (przedział terapeutyczny 2,0–3,0) [I/A]. U chorych przewlekłe leczonych przeciwkrzepliwie zaleca się ocenę bilansu korzyści i ryzyka takiego leczenia w regularnych odstępach czasu [I/C].
- Potencjalnymi kandydatami do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego są chorzy z pojedynczym epizodem samoistnej ŻChZZ, u których występuje antykoagulant toczniowy, potwierdzony niedobór białka C lub białka S, homozygotyczna postać czynnika V Leiden lub mutacja genu protrombiny G20210A. Nie wykazano korzyści klinicznych z przedłużonej antykoagulacji w przypadku heterozygotycznej postaci czynnika V Leiden lub mutacji genu protrombiny PTG20210A.
- Czas trwania leczenia przeciwkrzepliwego powinien zależeć nie tylko od ryzyka nawrotu ZP, ale też od ryzyka krwawienia. Najistotniejszymi klinicznie czynnikami ryzyka poważnego krwawienia związanego z leczeniem przeciwkrzepliwym są: starszy wiek (zwłaszcza >75 lat), przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego, szczególnie gdy nie było związane z odwracalną przyczyną, przebyte udar mózgu o innej etiologii niż zatorowość sercowopochodna, przewlekła

w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej

choroba nerek lub wątroby, jednoczesne leczenie przeciwplatek (należy go unikać, gdy to tylko możliwe), inna poważna ostra lub przewlekła choroba, słaba kontrola leczenia przeciwkrzepliwego i jego suboptymalne monitorowanie.

- Wszczepienie filtru do żyły głównej dolnej można rozważyć u chorego z bezwzględными przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego i wysokim ryzykiem nawrotu ŻChZZ [IIb/B].
- Nie zaleca się rutynowego wszczepiania filtrów do żyły głównej dolnej u chorych z ZP [III/B].

[Źródło: Torbicki 2008]

**Tabela 5.** Klasyfikacja zaleceń i danych naukowych [Torbicki 2008]

Klasa (siła) zalecenia	
I	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze jest korzystne, użyteczne i skuteczne (co oznacza: zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję – przyp. red.)
II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonego postępowania diagnostycznego lub leczniczego nie są zgodne
IIa	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością lub skutecznością (co oznacza: raczej stosować – przyp. red.)
IIb	użyteczność lub skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (co oznacza: można rozważyć stosowanie – przyp. red.)
III	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze nie jest użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe (co oznacza: zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji – przyp. red.)
Stopień wiarygodności danych	
A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz
B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji
C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań, lub z badań retrospektywnych bądź rejestrów

**Tabela 6.** Leki dostępne w Polsce [Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012, zaktualizowane]

	Substancja	Nazwa hand.	Refundacja
heparyna niefrakcjonowana (heparin) [HNF]	heparyna	Coaparin	nierefundowany w żadnym zaleceniu
	heparyna	Heparinum WZF	lecznictwo zamknięte
heparyny drobnocząsteczkowe [HDCz]	dalteparyna	Fragmin	refundowany we wszystkich zaleceniach, w których jest wymieniony
	enoksaparyna	Clexane Clexane Forte	refundowany we wszystkich zaleceniach, w których jest wymieniony
	nadroparyna (	Fraxodi Fraxiparine	refundowany we wszystkich zaleceniach, w których jest wymieniony
		Fraxiparine Multi	nierefundowany w żadnym zaleceniu
bezpośrednie inhibitory trombiny	biwalirudyna	Angiox	nierefundowany w żadnym zaleceniu
	<b>dabigatran</b>	<b>Pradaxa</b>	refundowany w części zaleceń, nierefundowany w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ
wybiórczy inhibitor czynnika Xa	fondaparynuks	Arixtra	nierefundowany w żadnym zaleceniu
bezpośredni inhibitor czynnika Xa	apiksaban	Eliquis	refundowany w leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych po przebytej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego
	rywaroksaban	Xarelto	refundowany we wszystkich zaleceniach, w których jest wymieniony (różne dawki refundowane w różnych wskazaniach)
antagoniści witaminy K [VKA]	acenokumarol	Acenocumarol WZF	refundowany we wszystkich zaleceniach, w których jest wymieniony (dawka 4 mg) dawka 1 mg - nierefundowany w żadnym zaleceniu
		Sintrom	nierefundowany w żadnym zaleceniu

	warfaryna	Warfin	refundowany we wszystkich zaleceniach, w których jest wymieniony
leki trombolityczne	alteplaza	Actilyse	lecznictwo zamknięte
	streptokinaza	Streptase	lecznictwo zamknięte

Przeciwwskazania do stosowania leków hamujących krzepnięcie krwi (HNF, HDCz, antagoniści witaminy K, bezpośrednie inhibitory trombiny i inhibitory czynnika Xa)

**Przeciwwskazania silne:**

1. aktywne klinicznie istotne krwawienie (uwaga: w wyjątkowych przypadkach doświadczony zespół leczący może rozważyć stosowanie heparyny w leczeniu niektórych postaci rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego [DIC], np. *purpura fulminans*, tętniak aorty brzusznej, zespół Trousseau)
2. świeży udar krwotoczny samoistny lub pourazowy oraz świeże (kilka dni) krwawienie podpajęczynówkowe
3. niewyrównana skaza krwotoczna wrodzona lub nabyta
4. nadwrażliwość na lek lub którykolwiek ze składników preparatu (np. produkty wieprzowe [dotyczy HNF])
5. małopłytkowość immunologiczna wywołana przez heparynę (HIT) w wywiadach (dotyczy tylko HNF i HDCz; uwaga: wyjątkiem może być konieczność operacji naczyniowej lub kardiochirurgicznej ze śródoperacyjnym użyciem heparyny)
6. ciąża
  - a. dotyczy acenokumarolu i warfaryny (uwaga: kobiety ciężarne z wszczepioną mechaniczną zastawką serca należy niezwłocznie kierować do odpowiedniego ośrodka specjalistycznego, u tych kobiet należy szczególnie wnikliwie rozważyć bilans ryzyka matki związanego z zagrażającą życiu zakrzepicą podczas niestosowania VKA i ryzyka rozwoju wad wrodzonych u płodu podczas leczenia VKA – ostateczna decyzja będzie w dużej mierze zależała od systemu wartości i preferencji ciężarnej)
  - b. dotyczy fondaparynuksu oraz bezpośrednich inhibitorów trombiny stosowanych s.c. (uwaga: dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tych leków u kobiet w ciąży są bardzo skąpe; obecnie stosowanie tych leków powinno się ograniczyć do kobiet w ciąży z ciężką reakcją alergiczną na heparynę, w tym HIT)
  - c. dotyczy rywaroksabanu, apiksabanu i dabigatranu
7. karmienie piersią (dotyczy inhibitorów czynnika Xa [p. Z9-5] fondaparynuksu, rywaroksabanu i apiksabanu oraz inhibitora trombiny dabigatranu)

**Inne stany kliniczne związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia:**

1. niedawno przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego lub choroba przewodu pokarmowego związana z dużym ryzykiem krwawienia
2. objawowe nadciśnienie wrotne
3. zaawansowana niewydolność nerek – klirens kreatyniny <30 ml/min (dotyczy HDCz, fondaparynuksu, r-hirudyny, dabigatranu i przy klirensie kreatyniny <15 ml/min rywaroksabanu)
4. zaawansowana niewydolność wątroby
5. ostre i przewlekłe zapalenie osierdzia
6. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze – ciśnienie skurczowe >180 mm Hg lub rozkurczowe >110 mm Hg
7. jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek
8. stan bezpośrednio po operacji mózgu, rdzenia kręgowego lub oka (uwaga: stan po operacji mózgu lub rdzenia, szczególnie u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, jest wskazaniem do profilaktyki, często już podczas pierwszych 24 h po operacji)

9. guz mózgu
10. nakłucie lędźwiowe diagnostyczne lub lecznicze
11. do 24 godzin po zabiegu operacyjnym, biopsji narządu lub nakłuciu tętnicy (do 4 dni, jeśli były trudności z hemostazą w trakcie zabiegu)
12. rozwarstwienie aorty
13. retinopatia cukrzycowa
14. alkoholizm
15. zaburzenia równowagi zwiększające ryzyko upadków.

[Źródło: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012]

### Przebieg naturalny

Całkowite samoistne rozpuszczenie zakrzepu zdarza się w ~1/3 przypadków. W większości przypadków dochodzi do tzw. organizacji skrzepliny (zbita sieć fibryny, rozpadłe krwinki, fibroblasty) i częściowej rekanalizacji z kanałem przepływu zlokalizowanym przyściennie lub centralnie. Natomiast małe, bezobjawowe zakrzepy w żyłach goleni zazwyczaj ulegają całkowitemu rozpuszczeniu. Zakrzep może uszkodzić zastawki żyłne, czego następstwem jest refluks żylny, który skutkuje nadciśnieniem żylnym prowadzącym do rozwoju przewlekłej niewydolności żyłnej i zespołu pozakrzepowego.

Zakrzepy w żyłach głębokich mogą ulegać fragmentacji i stanowić materiał zatorowy płynący do serca i powodujący:

1. ZP – w części przypadków może z czasem prowadzić do przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego
2. Udar mózgu lub zator obwodowy – bardzo rzadko, wskutek zatorowości skrzyżowanej, jeśli istnieje funkcjonalne połączenie między prawy i lewym przedsionkiem (np. przetrwały otwór owalny).

W ciągu 5 lat po pierwszym epizodzie zakrzepica nawraca u ~25% chorych.

[Źródło: Szczeklik 2013]

### Powikłania

Do powikłań zakrzepicy żyłnej należą:

- Nawrót choroby
- Zatorowość płucna
- Zespół pozakrzepowy
- Przewlekła niedrożność dużych żył
- Powikłania leczenia przeciwzakrzepowego.

[Źródło: Wielka Interna Kardiologia II 2010]

### Rokowanie

Wystąpienie zmian zatorowych w płucach jest obarczone dużą śmiertelnością, niezależnie od rokowania w odniesieniu do przewlekłej podstawowej choroby. Za czynniki związane z największym ryzykiem zgonu uważa się zaburzenia hemodynamiczne, nasilone zaburzenia czynności prawej komory serca oraz zwiększone stężenie sercowych troponin we krwi (Tabela 7). Zwiększone stężenie troponiny I wiąże się z występowaniem mikrozatorów mięśnia prawej komory serca. Śmiertelność w przebiegu nieleczzonego zatoru tętnicy płucnej jest duża i wynosi około 30%. Prawidłowe rozpoznanie oraz szybko rozpoczęte odpowiednie leczenie pozwala ją zmniejszyć do 2-18%.

**Tabela 7.** Czynniki zwiększające ryzyko zgonu w przebiegu zatorowości płucnej [Jassem 2003]

Czynniki zwiększające ryzyko zgonu w przebiegu zatorowości płucnej
Wiek > 70 lat
Choroba nowotworowa

Klinicznie jawna niewydolność serca
Przewlekła obturacyjna choroba płuc
Skurczowe ciśnienie tętnicze < 90 mm Hg
Hipokineza prawej komory
Zwiększone stężenie troponiny I we krwi

[Źródło: Jassem 2003]

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 8. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwy, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Pradaxa 110 mg, kapsułki twarde, 30 kapsulek, EAN: 5909990641260 Pradaxa 150 mg, kapsułki twarde, 30 kapsulek, EAN: 5909990887453
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.

[Źródło: ChPL Pradaxa]

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 9. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 18/03/2008 [pozwolenie EU/1/08/442/006 (110 mg), EU/1/08/442/010 (150 mg)] 2. 05/06/2014 [decyzja (2014)3816 z 03/06/2014]
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest <b>300 mg</b> w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę, po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni. Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia. Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.  Dla następujących grup pacjentów zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest <b>dawka 220 mg</b> przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę: <input type="checkbox"/> Pacjenci w wieku 80 lat lub starsi

	<p><input type="checkbox"/> Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil</p> <p>Dla następujących grup pacjentów dobową dawkę produktu Pradaxa <b>300 mg lub 220 mg</b> należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień:</p> <p><input type="checkbox"/> Pacjenci w wieku 75–80 lat</p> <p><input type="checkbox"/> Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek</p> <p><input type="checkbox"/> Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym</p> <p><input type="checkbox"/> Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień</p> <p>W prewencji ZŻG/ZP dobową dawkę produktu Pradaxa wynoszącą 220 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę zaleca się w oparciu o analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Dawka ta nie została przebadana w warunkach klinicznych.</p>
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.</li> <li>- Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAf - <i>Non-Valvular Atrial Fibrillation</i>), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwieny (ang. TIA - <i>Transient Ischemic Attack</i>); wiek <math>\geq 75</math> lat; niewydolność serca <math>\geq</math> II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>- Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL &lt; 30 ml/min)</li> <li>- Czynne, istotne klinicznie krwawienie</li> <li>- Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym czynnego lub w przeszłości owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawne krwawienie śródczaszkowe, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylnie, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu</li> <li>- Leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowana heparyna, heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodne heparyny (fondaparynuks itp.) doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności związanych z zamianą terapii przeciwzakrzepowej lub kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych</li> <li>- Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie</li> <li>- Leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i dronedaronem</li> <li>- Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego</li> </ul>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

[Źródło: ChPL Pradaxa, EMA]

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie leku Pradaxa do obrotu na terenie USA dn. 19 października 2010 r. Natomiast wskazanie w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej zostało zaakceptowane 7 kwietnia 2014 r. Do obrotu na terenie USA zostały dopuszczone opakowania zawierające jedną z dwóch dawek 75 mg lub 150 mg. [Źródło: FDA <http://www.fda.gov/> ]

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	Pradaxa (dabigatran), kapsułki twarde, 110 mg, EAN: 5909990641260 – <span style="background-color: yellow;">                    </span> Pradaxa (dabigatran), kapsułki twarde, 150 mg, EAN: 5909990887453 – <span style="background-color: yellow;">                    </span>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek dostępny w aptece na receptę

Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	istniejąca
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

[Źródło: wnioski o objęcie refundacją]

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

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

W dniach 3-4 listopada 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych.

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/>];
  - Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
  - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
  - National Health and Medical Research Council, NHMRC [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
  - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
  - Haute Autorité de Santé, HAS [<http://www.has-sante.fr/>];
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<http://www.sign.ac.uk/>];
  - The Royal Australian College of General Practitioners, RACGP [<http://www.racgp.org.au/guidelines/>];
  - Institute for Rational Pharmacotherapy, IRF [<http://www.irf.dk/>];
  - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR [<http://www.ispor.org/>];
  - American College of Physicians, ACP [<https://www.acponline.org/>];
  - Institute for Clinical Systems Improvement, ICSI [<https://www.icsi.org/>];
  - The American Society of Hematology, ASH [<http://www.hematology.org/>];
  - International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH [<http://www.isth.org/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się problemami kardiologicznymi:
  - European Society of Cardiology, ESC [<http://www.escardio.org/>];
  - American College of Chest Physicians, ACCP [<http://www.chestnet.org/>];
  - Polskie Towarzystwo Angiologiczne, PTA [<http://www.angio.org.pl/>];
  - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, PTK [<http://www.ptkardio.pl/>].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych odnaleziono **12** dokumentów opublikowanych od 2012 r. przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

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

- heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz),
- heparyna niefrakcjonowana (HNF),

w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej

- antagoniści witaminy K (VKA),
- fondaparynuks,
- rywaroksaban (RYW).

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

- heparyny drobnocząsteczkowe – enoksaparyna (Clexane), dalteparyna (Fragmin), nadroparyna (Fraxiparine, Fraxodi)
- bezpośredni inhibitor czynnika Xa – rywaroksaban (Xarelto)
- antagoniści witaminy K – warfaryna (Warfin), acenokumarol (Acenocumarol WZF).

Zalecany przez wytyczne fondaparynuks nie jest refundowany w chwili obecnej w przedmiotowym wskazaniu. Wnioskowany lek Pradaxa znajduje się na wykazie leków refundowanych, jednak refundowane są jedynie „żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna”.

Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.) refundacja substancji czynnej dabigatranum etexilatam (lek Pradaxa) obejmuje 2 dawki: 75 mg i 110 mg.

W tabeli poniżej zebrano rekomendacje dotyczące leczenia i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

**Tabela 11.** Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Kraj / region	Organizacja, rok	Zalecenia
Europa	European Society of Cardiology, <b>ESC</b> 2014	W fazie ostrej ZP zaleca się pozajelitowe antykoagulanty ( <b>HNF, HDCz lub fondaparynuks</b> ) przez pierwsze 5-10 dni. Podawanie heparyny pozajelitowo powinno się zacząć z rozpoczęciem podawania <b>VKA</b> . Alternatywnie można podawać <b>NOAC (dabigatran lub edoksaban)</b> . Jeśli jednak podany ma być <b>rywaroksaban</b> lub <b>apiksaban</b> - rozpoczęcie podawania powinno się rozpocząć bezpośrednio (lub w odstępie 1-2 dni) od podania HNF, HDCz lub fondaparynuksu. W niektórych przypadkach przedłużone podawanie antykoagulantów będzie potrzebne przez okres powyżej 3 miesięcy lub nawet dożywotnio w ramach prewencji wtórnej.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence, <b>NICE</b> 2012-2014*	Chorzy z potwierdzoną proksymalną ZŻG i ZP powinni być <b>leczeni HDCz lub fondaparynuksiem</b> (lub biorąc pod uwagę chorobę współistniejącą, przeciwwskazania oraz koszty leków – HNF). Terapię należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe i kontynuować przez 5 dni lub do osiągnięcia INR $\geq$ 2 przez co najmniej 24 godziny. U chorych z aktywnym nowotworem i ZP lub proksymalną ZŻG rekomenduje się terapię <b>HDCz</b> , która powinna być kontynuowana przez 6 miesięcy. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści dalszego leczenia. <b>VKA</b> należy podać w ciągu 24 godzin od postawienia diagnozy i kontynuować leczenie przez 3 miesiące. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści przedłużenia terapii. Należy rozważyć podanie <b>leków trombolitycznych</b> za pomocą cewnika bezpośrednio do żyły u chorych z objawową zakrzepicą żył udowych lub biodrowych, którzy mają: objawy trwające krócej niż 14 dni, dobry stan funkcjonalny, przewidywaną długość życia $\geq$ 1 rok, niskie ryzyko krwawienia). Opcją terapeutyczną, która powinna być rozważona w terapii zatorowości płucnej jest <b>rywaroksaban</b> . Rywaroksaban (Xarelto) jest rekomendowany w leczeniu zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich oraz w profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Także <b>dabigatran</b> jest rekomendowany w leczeniu zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich oraz we wtórnej profilaktyce ZŻG i ZP u dorosłych. Rekomendowane jest dawkowanie zgodne z zaleceniami



		ChPL Pradaxa.
Francja	Prescrire 2013	<p>Powołując się na ryzyko wystąpienia poważnych krwawień przy stosowaniu NOAC (dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu) w leczeniu ŻChZZ zalecana jest <b>warfaryna</b> (VKA) - ma mniej AEs niż inne VKA oraz jest mniejsze ryzyko popełnienia błędu przy dobieraniu dawki. Jeśli NOAC są podawane należy zwrócić szczególną uwagę na zaburzeniami czynności nerek oraz interakcje z innymi lekami, które mogą zwiększyć ryzyko krwawień.</p> <p>Prescrire zaleca po wstępnej terapii ŻChZZ <b>heparyną niefrakcjonowaną</b>, kontynuowanie terapii <b>heparynami drobnocząsteczkowymi</b> lub <b>VKA</b>.</p> <p>U pacjentów z ZP jako leczenie początkowe zaleca się <b>heparyny drobnocząsteczkowe</b> (o ile nie występuje niewydolność nerek). W przypadku masywnej zatorowości płucnej możliwe jest stosowanie <b>leków trombolitycznych</b>.</p> <p><u>Dabigatran</u> jest niezalecany z powodu ryzyka poważnych krwawień, interakcji z innymi lekami oraz braku wyższej skuteczności niż VKA.</p>
Polska	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012**	<p>U chorych z przypadkowo wykrytą bezobjawową ŻŻG/ZP kończyn dolnych sugerujemy takie samo leczenie jak u podobnych chorych z objawami ŻŻG/ZP.</p> <p>U chorych z dużym lub pośrednim prawdopodobieństwem świeżej ŻChZZ (ŻŻG i/lub ZP) sugeruje się raczej rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego niż nieleczenie w trakcie oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych. Natomiast u chorych z małym prawdopodobieństwem sugeruje się nierozpoczęcie leczenia w trakcie oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych.</p> <p>U chorych z potwierdzoną ŻŻG kończyn dolnych / ZP zaleca się niezwłoczne zastosowanie jednej z następujących opcji: <b>HDCz s.c.</b>, <b>HNF i.v.</b>, <b>HNF s.c.</b> z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego lub w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego, <b>fondaparynuks***</b>. W przypadku ŻŻG także zalecany jest <b>rywaroksaban</b>.</p> <p>U chorych ze świeżą ZP lub ŻŻG kończyn dolnych leczonych <b>VKA</b> zaleca się raczej rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo (<b>HDCz</b>, <b>fondaparynuks***</b>, <b>HNF i.v.</b> i <b>s.c.</b>) niż nierozpoczęcie takiego leczenia.</p> <p>U chorych z ZP wysokiego ryzyka zalecamy niezwłoczne stosowanie <b>HNF</b>. U chorych z ZP niewysokiego ryzyka i u chorych z ŻŻG [zarówno w leczeniu szpitalnym, jak i w leczeniu ambulatoryjnym] zaleca się stosowanie raczej <b>HDCz s.c.</b> lub <b>fondaparynuksu***</b> niż <b>HNF i.v.</b> lub <b>s.c.</b></p> <p><u>Dabigatran</u> jest zalecany do stosowania w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.</p>
Stany Zjednoczone	American College of Chest Physicians, <b>ACCP</b> 2012	<p>W fazie początkowej zaleca się stosowanie <b>HDCz / HNF / fondaparynuksu / rywaroksabanu</b>, natomiast w fazie podtrzymującej – <b>warfaryny / rywaroksabanu</b>.</p> <p>U pacjentów z ŻChZZ oraz nowotworem, którzy nie są leczeni <b>HDCz</b> sugeruje się terapię <b>warfaryną</b> (a nie dabigatranem lub rywaroksabanem).</p> <p>U pacjentów z ŻChZZ którzy nie są leczeni <b>warfaryną</b> zaleca się stosowanie <b>HDCz</b> (zamiast dabigatranu czy rywaroksabanu) w długotrwałej terapii. Także w przypadku długotrwałej terapii pacjentów nowotworowych zaleca się stosowanie <b>HDCz</b> (a nie <b>warfaryny</b>).</p> <p><u>Dabigatran</u> jest bezpośrednim inhibitorem trombiny. Na podstawie badania RECOVER wykazało, że jest on nie-gorszy niż <b>warfaryna</b> w leczeniu ŻChZZ. Jednak w momencie wydawania rekomendacji (styczeń 2013) FDA nie zaakceptowało jeszcze stosowania dabigatranu w leczeniu ŻChZZ.</p>
	Institute for Clinical Systems Improvement, <b>ICSI</b> 2013	<p>W fazie początkowej zaleca się stosowanie <b>HDCz / HNF / fondaparynuksu / rywaroksabanu</b>, natomiast w fazie podtrzymującej – <b>warfaryny / rywaroksabanu</b>.</p> <p>U pacjentów z ŻChZZ oraz nowotworem, którzy nie są leczeni <b>HDCz</b> sugeruje się terapię <b>warfaryną</b> (a nie dabigatranem lub rywaroksabanem).</p> <p>U pacjentów z ŻChZZ którzy nie są leczeni <b>warfaryną</b> zaleca się stosowanie <b>HDCz</b> (zamiast dabigatranu czy rywaroksabanu) w długotrwałej terapii. Także w przypadku długotrwałej terapii pacjentów nowotworowych zaleca się stosowanie <b>HDCz</b> (a nie <b>warfaryny</b>).</p> <p><u>Dabigatran</u> jest bezpośrednim inhibitorem trombiny. Na podstawie badania RECOVER wykazało, że jest on nie-gorszy niż <b>warfaryna</b> w leczeniu ŻChZZ. Jednak w momencie wydawania rekomendacji (styczeń 2013) FDA nie zaakceptowało jeszcze stosowania dabigatranu w leczeniu ŻChZZ.</p>

**HDCz** – heparyny drobnocząsteczkowe; **HNF** – heparyna niefrakcjonowana; **ŻChZZ** – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; **ZP** – zatorowość płucna; **ŻŻG** – zakrzepica żył głębokich; **VKA** – antagonisty witaminy K; **NOAC** – nowe doustne leki przeciwzakrzepowe.

w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej

\* NICE zapowiedział oficjalne wydanie rekomendacji na temat stosowania dabigatran w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej na grudzień 2014 r. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG361>. Obecnie jest dostępna wersja robocza / projekt rekomendacji.

\*\* Aktualizacja wytycznych z 2009 roku (trzecie wydanie) opierała się głównie na wytycznych 9. Konferencji Leczenia Przeciwwzakrzepowego i Trombolitycznego American College of Chest Physicians ACCP (opublikowanych w 2012 r.).

\*\*\* lek nierefundowany.

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

Poniżej zebrano informacje odnośnie interwencji stosowanych w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów w opinii ekspertów klinicznych do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

**Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych**

Ekspert	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	<p>W chwili obecnej w Polsce w profilaktyce ŻChZZ stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w fazie ostrej (leczenie pozajelitowe): heparynę niefrakcjonowaną (UFH), heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH) [enoksaparyna, nadroparyna, dalteparyna] lub fondaparynuks – 100% chorych</li> <li>- w fazie przewlekłej: VKA [acenokumarol lub warfaryna], ok 70-80% chorych [odsetek mniejszy w profilaktyce po zabiegach ortopedycznych]; bezpośrednie inhibitory czynnika Xa [rywaroksaban, apiksaban] ok 20-30% chorych [odsetek większy w profilaktyce po zabiegach ortopedycznych].</li> </ul>
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Po objęciu refundacją dabigatran we wskazaniu ŻChZZ najprawdopodobniej spowoduje częściowo zastąpienie VKA w profilaktyce i leczeniu tej grupy chorób oraz będzie to alternatywa dla rywaroksabanu.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	<p>Obecnie najtańszą metodą leczenia ŻChZZ w fazie przewlekłej (ograniczono tylko do tej fazy, ponieważ dabigatran można stosować tylko w tym okresie) są doustne antykoagulanty – antagoniści witaminy K (VKA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acenokumarol 1 mg* – cena 12,43 PLN za opak. 60 tabl. (100%)</li> <li>- Acenokumarol 4 mg – cena 11,86 PLN za opak. 60 tabl. (100%)</li> <li>- Warfin 3 mg – cena 17,40 PLN za opak. 60 tabl.** (100%)</li> <li>- Warfin 5 mg – cena 27,52 PLN za opak. 60 tabl.** (100%)</li> </ul>
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	W leczeniu ŻChZZ wszystkie nowe doustne antykoagulanty były niegorsze ( <i>non-inferior</i> ) w porównaniu do VKA (warfaryna). Dlatego też nie można określić, którzy z leków cechuje się największą skutecznością.
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	<p><b>W profilaktyce ŻChZZ stosuje się:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- VKA – zapobieganie kolejnym incyidentom ŻChZZ</li> <li>- bezpośrednie inhibitory czynnika IIa (dabigatran) – po zabiegach endoprotezoplastyki biodrowej lub kolanowej, zapobieganie kolejnym incyidentom ŻChZZ</li> <li>- bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban) – po zabiegach endoprotezoplastyki biodrowej lub kolanowej, zapobieganie kolejnym incyidentom ŻChZZ</li> </ul> <p><b>W leczeniu ŻChZZ stosuje się</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VKA – zapobieganie kolejnym incyidentom ŻChZZ</li> <li>bezpśrednie inhibitory czynnika IIa (dabigatran)</li> <li>bezpśrednie inhibitory czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban)</li> </ul>

\* Acenokumarol 1 mg nie figuruje na Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

\*\* refundowane są opakowania zawierające 100 tabletek (słoik) leku Warfin.

[Źródło: opinia eksperta ██████████]

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

Jako komparatory dla dabigatranu we wnioskowanej populacji pacjentów w analizie wnioskodawcy wskazano leki z grup heparyn drobnocząsteczkowych, antagonistów witaminy K oraz inhibitorów czynnika Xa. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie wyboru komparatorów w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Grupa	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>Leczenie</b>			
<b>dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna</b>	heparyny drobnocząsteczkowe*	<p><b>Uwzględnienie ze względu na:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecane przez wytyczne</li> <li>• stosowane w polskiej praktyce klinicznej</li> <li>• refundowane w Polsce</li> </ul>	Wybór zasadny.
<b>warfaryna i acenokumarol</b>	antagoniści witaminy K*		
<b>rywaroksaban</b>	bezpośredni inhibitor czynnika Xa		
<b>fondaparynuks</b>	wybiórczy inhibitor czynnika Xa	Zrezygnowano z porównania z fondaparynuksiem, ponieważ w chwili obecnej nie jest on refundowany w przedmiotowym wskazaniu.	Brak uwag.
<b>heparyny niefrakcjonowane</b>	heparyny niefrakcjonowane	Nie uwzględniona z uwagi na to, iż w większości przypadków podawana ona jest w ciągłym wlewie dożylnym, przez co nie nadaje się do stosowania w leczeniu ambulatoryjnym. Podanie podskórne, mimo tego iż jest dostępnym schematem terapii, to ze względu na znacznie mniejszą biodostępność jest rzadko praktykowane w leczeniu objawowym. Heparyna niefrakcjonowana preferowana jest w subpopulacji chorych z upośledzoną czynnością nerek, jednak z racji tego, że grupa ta nie stanowi populacji docelowej w niniejszej analizie, nie jest to powód przemawiający za włączeniem jej do komparatorów.	
<b>Profilaktyka wtórna</b>			
<b>dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna</b>	heparyny drobnocząsteczkowe*	„Komparatory te są preparatami z wyboru w warunkach polskiej opieki zdrowotnej, refundowanymi w profilaktyce wtórnej ŻChZZ przez NFZ. Znaczna częstość krwawień istotnie zmniejsza korzyść z długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego ŻChZZ. Z tego względu, w celu rozważenia bilansu korzyści i ryzyka stosowania przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego, dodatkowym komparatorem w profilaktyce wtórnej ŻChZZ będzie placebo.”	Wybór zasadny.
<b>warfaryna i acenokumarol</b>	antagoniści witaminy K*		
<b>rywaroksaban</b>	bezpośredni inhibitor czynnika Xa		

\* W AKL wnioskodawcy z powołaniem się na fakt iż „w zaleceniach dotyczących leczenia ŻChZZ nie wyróżniono żadnej z heparyn drobnocząsteczkowych, co wskazuje na ich porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo. Zasadnym więc jest traktowanie dalteparyny, enoksaparyny oraz nadroparyny jako jednego komparatora, który będzie uwzględniany w analizie pod nazwą *heparyny drobnocząsteczkowe*. Analogiczne założenie przyjęto również w przypadku antagonistów witaminy K – warfaryny i acenokumarolu.”

ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

[Źródło: opracowanie AOTM na podstawie AKL wnioskodawcy]

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W celu identyfikacji metaanaliz i/lub przeglądów systematycznych poświęconych efektywności klinicznej dabigatranu stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich z zatorowością płucną lub bez oraz prewencji wtórnej ŻChZZ autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie w głównych bazach informacji medycznej:

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

Opracowana strategia wyszukiwania obejmowała słowa kluczowe związane z przedmiotową interwencją oraz metodyką poszukiwanych dowodów naukowych. Strategii nie zawężano względem populacji ani punktów końcowych.

W celu identyfikacji dodatkowych dowodów wtórnych (niezależne raporty HTA, przeglądy systematyczne, metaanalizy) przeszukano:

- CRD (Center for Reviews and Dissemination),
- Strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 3 sierpnia 2014 r.

Podobnie jak w przypadku badań pierwotnych nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz danych autorzy AKL wnioskodawcy odnaleźli 311 artykułów i abstraktów, z czego (po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń) do analizy pełnotekstowej włączono 13 prac, a spośród nich (po szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia) ostatecznie do analizy klinicznej włączono 7 opracowań wtórnych:

- Adam 20122
- Castelucci 2013
- Bloom 2014
- van der Hulle 2014
- Kakkos 2014
- Kang 2014
- Gomez-Outes 2014.

W AKL wnioskodawcy zidentyfikowano 7 opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa. Tylko jeden zidentyfikowany przegląd systematyczny dotyczył wyłącznie dabigatranu - koncentrował się on na ocenie bezpieczeństwa pod względem ryzyka krwawień (Bloom 2014). W pozostałych opracowaniach analizowano łącznie całą grupę nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (NOAC) obejmującą takie substancje, jak dabigatran, rywaroksaban, edoksaban i apiksaban. Jedna praca dotyczyła wyłącznie profilaktyki wtórnej (Castelucci 2013), jedna leczenia i profilaktyki wtórnej (Kakkos 2014), natomiast pozostałe pięć prac – leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Prezentowane w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych wyniki pokrywają się w znacznej mierze z wynikami przedstawionymi w części dotyczącej oceny efektywności klinicznej dabigatranu (Rozdział 3.3.). W jednej z analiz (Kang 2014) znajduje się pośrednie porównanie z innymi NOAC (w tym rywaroksabanem, który jest refundowany w Polsce). Wyniki tej analizy również pokrywają z wynikami niniejszego opracowania.

Z dostępnych badań wtórnych wynika, że dabigatran stanowi bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną w przypadku leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a także skutecznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa pod względem występowania krwawień.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę oraz najważniejsze wnioski autorów poszczególnych opracowań odnalezionych przez wnioskodawcę.

Tabela 14. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną dabigatranu w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Adam 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Departament do Spraw Kombatantów (<i>Department of Veterans Affairs</i>)</p>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności warfaryny i nowych doustnych antykoagulantów w leczeniu migotania przedsionków i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> od stycznia 2001 do lipca 2012 (bazy MEDLINE, Embase i The Cochrane Database of Systematic Reviews). Przeszukano także amerykańską FDA pod kątem raportów zdarzeń niepożądanych.</p>	<p><b>Populacja:</b> AF i ŻChZZ</p> <p><b>Interwencja:</b> nowe doustne antykoagulanty (NOAC)</p> <p><b>Komparatory:</b> warfaryny</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność, AEs, nawrót ŻChZZ</p> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT, badania obserwacyjne i raporty FDA.</p> <p><b>Inne:</b> Włączano prace w języku angielskim.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 6 badań RCT [n = 61424] z czego 3 badania RCT dotyczące migotania przedsionków i 3 dotyczące żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [n = 10846] (1 dotyczące <b>dabigatranu</b>: RE-COVER, 2 dotyczące rywaroksabanu: EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> nowe doustne leki przeciwzakrzepowe są realną opcją dla pacjentów wymagających długoterminowej antykoagulacji. Efekty leczenia różniły się nieco pomiędzy badaniami, ale nie osiągnęły istotności statystycznej. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn i śmiertelność związana z ŻChZZ nie różniły się istotnie pomiędzy grupą nowych doustnych antykoagulantów a grupą warfaryny.</p>
<p><b>Castelucci 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie niezależne</p>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa doustnych antykoagulantów (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i VKA) i leków przeciwplatek ( kwas acetylosalicylowy) we wtórnej prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa (metaanaliza sieciowa)</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 1950-2013 r. (Medline), 1980-2013 r. (Embase) i the Cochrane Register of Controlled Trials.</p>	<p><b>Populacja:</b> we wtórnej prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej</p> <p><b>Interwencja:</b> doustne antykoagulanty (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i VKA)</p> <p><b>Komparatory:</b> leków przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy) lub placebo lub obserwacja</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> nawrót ŻChZZ, krwawienia</p> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 12 artykułów, które objęły populację 11 999 pacjentów (ocena skuteczności) i 12 167 (ocena bezpieczeństwa). W przypadku <b>dabigatranu</b> do analizy włączono 2 badania: RE-MEDY i RE-SONATE.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wszystkie terapie zmniejszały ryzyko nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z placebo lub obserwacją, choć leczenie kwasem acetylosalicylowym było związane z najniższym zmniejszeniem ryzyka. Podawanie antagonistów witaminy K w standardowej dawce skorygowanej było związane z największą redukcją ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ale również z największym ryzykiem poważnych krwawień w porównaniu z placebo i obserwacją. VKA w standardowych dawkach skorygowanych i <b>dabigatran</b> wiązały się z najwyższym prawdopodobieństwem bycia najlepszą opcją terapeutyczną (odpowiednio 66% i 17%) spośród wszystkich analizowanych terapii.</p>
<p><b>Bloom 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Cel:</b> określenie ryzyka krwawień związanego ze stosowaniem <b>dabigatranu</b> na tle VKA</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 27.06.2013 r. (bazy danych MEDLINE, Embase oraz Cochrane Library)</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z ŻChZZ i AF</p> <p><b>Interwencja:</b> dabigatran (150 mg dwa razy na dobę), czas trwania leczenia <math>\geq 90</math> dni</p> <p><b>Komparatory:</b> VKA</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> ryzyko krwawienia, śmiertelność</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 badań z randomizacją [n = 20323], w tym 2 w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków i 3 w populacji pacjentów z chorobą zakrzepowo-zatorową żył [n = 7998] (badania RE-COVER I, RE-COVER II oraz RE-MEDY).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> leczenie <b>dabigatranem</b> nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem poważnych krwawień w porównaniu z VKA (RR=0,92 [95%CI: 0,81; 1,05]). Leczenie dabigatranem wiązało się z jednej strony ze zmniejszeniem</p>

		<p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT</p> <p><b>Inne:</b> prace opublikowane w języku angielskim lub francuskim.</p>	<p>ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego (RR=0,40 [95%CI: 0,27; 0,59]), ale z drugiej ze zwiększeniem ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego (RR=1,51 [95%CI: 1,23; 1,84]). Leczenie dabigatranem wiązało się również z tendencją do zmniejszenia śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,90 [95%CI: 0,80; 1,01]). Podsumowując, wg autorów tej pracy, wyniki analizy wskazują, że dabigatran ma korzystny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka krwawień w porównaniu z VKA.</p>
<p><b>van der Hulle 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Granty Boehringer Ingelheim i GSK</p>	<p><b>Cel:</b> porównanie nowych doustnych antykoagulantów i VKA w leczeniu objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 25.10.2013 r. (bazy MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database i rejestr Clinical Trials).</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z ŻChZZ</p> <p><b>Interwencja:</b> NOACs</p> <p><b>Komparatory:</b> VKA</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> ryzyko krwawienia, śmiertelność, śmiertelność związana z krwawieniami</p> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT III fazy</p>	<p><b>Włączone badania:</b> badania III fazy porównujące doustne leki przeciwzakrzepowe z VKA u chorych z ostrą ŻChZZ. Do analizy włączono tylko jedno badanie dotyczące <b>dabigatranu</b> – RE-COVER. Ponadto włączono 2 badania dotyczące rywaroksabanu, 1 badanie dotyczące apiksabanu i 1 – edoksabanu.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> względne ryzyko (RR) dla nawrotu ŻChZZ, śmiertelnej ZP i ogólnej śmiertelności dla nowych leków przeciwkrzepliwych (NOAC) vs VKA wynosiły odpowiednio 0,88 (95%CI: 0,74; 1,05), 1,02 (95%CI: 0,39; 5,96) i 0,97 (95%CI: 0,83; 1,14). RR dla poważnych krwawień wyniosło 0,60 (95%CI: 0,41; 0,88). NNT (w przypadku NOACs zamiast VKA) wyniosło 149. RR i NNT dla śmiertelnego krwawienia wyniosły 0,36 (95%CI: 0,15-0,87) oraz 1111. Analiza sieciowa efektów stałych nie wykazała istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi NOACs i rywaroksabanem.</p> <p>Autorzy analizy podsumowują, że NOACs mają skuteczność porównywalną do skuteczności VKA i są związane z istotnie mniejszym ryzykiem krwawienia i komplikacji, pomimo iż liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu dużemu krwawieniu, była stosunkowo wysoka.</p>
<p><b>Kakkos 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie niezależne</p>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa NOACs (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban) oraz VKA w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ (długotrwałe leczenie idiopatycznej ŻChZZ)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Data odcięcia 26.03.2014 r. (bazy MEDLINE, EMBASE i Cochrane Trial Register)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z ŻChZZ (leczenie i prewencja wtórna).</p> <p><b>Interwencja:</b> NOAC (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban)</p> <p><b>Komparatory:</b> VKA, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> ryzyko krwawienia, nawrót ŻChZZ, śmiertelność związana z krwawieniem</p> <p><b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 10 badań RCT (n = ok 38 tys pacjentów) z czego 6 badań RCT dotyczących leczenia ŻChZZ (2 dla dabigatranu: RE-COVER, RE-COVER II; 2 dla rywaroksabanu: EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE; po jednym dla apiksabanu i edoksabanu, odpowiednio: AMPLIFY i HOKUSAI-VTE) oraz 4 badania dotyczące prewencji wtórnej ŻChZZ (2 dla dabigatranu: RE-MEDY vs warfaryna i RE-SONATE vs placebo; po jednym dla rywaroksabanu i apiksabanu, odpowiednio: EINSTEIN-EXT oraz AMPLIFY-EXT, oba vs placebo).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> NOACs w porównaniu z VKAs są nie tylko skuteczne w leczeniu ŻChZZ, a także bezpieczniejsze w odniesieniu do ryzyka krwawień, co zostało udowodnione w</p>

			badaniach RCT. Bezpieczeństwo i skuteczność została także potwierdzona w badaniach dotyczących prewencji wtórnej.
<b>Kang 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Badanie niezależne	<b>Cel:</b> porównanie skuteczności nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (NOAC) w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> Data odcięcia listopad 2013 (bazy Medline i The Cochrane Database of Systematic Reviews)	<b>Populacja:</b> pacjenci ze świeżo-rozpoznaną ŻChZZ, leczeni NOAC <b>Interwencja:</b> NOAC (schemat dawkowania NOAC musiał być zgodny z tym zatwierdzonym przez FDA) <b>Komparatory:</b> VKA <b>Punkty końcowe:</b> śmiertelność, nawrót ŻChZZ, nawrót ZZG, nawrót ZP oraz poważne krwawienie <b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT	<b>Włączone badania:</b> 6 badań RCT (n = 27069) dotyczących żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (2 dotyczące dabigatranu: RE-COVER, RE-COVER II, 2 dotyczące rywaroksabanu: EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE oraz po jednym dotyczącym apiksabanu i edoksabanu, odpowiednio: AMPLIFY oraz Hokusai-VTE). <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> NOACs są podobne pod względem skuteczności w leczeniu ŻChZZ. Apiksaban ma jednak korzystniejszy profil bezpieczeństwa, na co wskazują wyniki uzyskane dla poważnego krwawienia, gdyż u pozostałych NOACs ryzyko to jest większe.
<b>Gomez-Outes 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Badanie niezależne	<b>Cel:</b> porównanie skuteczności nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (NOAC) i standardowej terapii jaką stanowi przyjmowanie VKA (warfaryna lub acenokumarol). <b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa <b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do 30.10.2013 r. (bazy MEDLINE oraz CENTRAL, rejestry badań klinicznych, materiały konferencyjne, strony Agencji HTA).	<b>Populacja:</b> pacjenci z ŻChZZ <b>Interwencja:</b> NOAC (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban) <b>Komparatory:</b> VKA (warfaryna lub acenokumarol) <b>Punkty końcowe:</b> nawrót ŻChZZ, śmiertelność związana z krwawieniem, ryzyko krawienia. <b>Metodyka:</b> badania randomizowane RCT	<b>Włączone badania:</b> 6 badań RCT (n = 27127) dotyczących żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (2 dotyczące dabigatranu: RE-COVER, RE-COVER II, 2 dotyczące rywaroksabanu: EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE oraz po jednym dotyczącym apiksabanu i edoksabanu, odpowiednio: AMPLIFY oraz Hokusai-VTE). <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> doustne leki przeciwkrzepliwe równie skuteczne jak standardowa terapia w leczeniu ŻChZZ, ale charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa.

**NOAC** – nowe doustne leki przeciwzakrzepowe; **AF** – migotanie przedsionków; **ŻChZZ** – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; **VKA** – antagoniści witaminy K.

[Źródło: opracowanie własne AOTM na podstawie publikacji oraz AKL wnioskodawcy]

### 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 oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy) dotyczących efektywności klinicznej dabigatranu stosowanego w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej, na potrzeby AKL wnioskodawcy przeprowadzono systematyczny przegląd następujących źródeł informacji medycznej:

- PubMed (baza Medline),
- Elsevier (bazy Medline i Embase),
- The Cochrane Library.

Do wymienionych powyżej elektronicznych baz danych zaimplementowano strategię wyszukiwania, w których użyto słów kluczowych dotyczących populacji, przedmiotowej interwencji oraz metodyki, ograniczając wyniki do randomizowanych badań klinicznych oraz przeglądów systematycznych (w bazie Medline [via PubMed] zastosowano automatyczne filtry, w pozostałych źródłach słowa kluczowe dotyczące metodyki uwzględniono w kwerendach strategii wyszukiwania). Wyników przeprowadzonego wyszukiwania nie ograniczono natomiast pod względem komparatorów oraz ocenianych w badaniach punktów końcowych.

Zaimplementowaną strategię oceniono jako poprawnie zaprojektowaną. Użyto w niej prawidłowych haseł, połączonych prawidłowymi operatorami logicznymi Boole'a. W bazach Medline (via PubMed) oraz the Cochrane Library wykorzystano także indeksację synonimów MeSH, a także automatyczne filtry dotyczące metodyki badań. Zastosowaną przez autorów AKL strategię wyszukiwania oceniono jako wystarczająco czułą. Oprócz głównego wyszukiwania, którego celem była identyfikacja dowodów naukowych bezpośrednio porównujących dabigatran z przyjętymi na potrzeby analizy komparatorami, przeprowadzono również dodatkowe wyszukiwanie, mające na celu identyfikację dowodów naukowych służących porównaniu pośredniemu poprzez wspólny komparator – antagonistów witaminy K lub placebo. W tym celu zaimplementowano strategię uwzględniającą słowa kluczowe odnoszące się do populacji i potencjalnych komparatorów. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych oraz rejestrów badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

Zgodnie z informacjami podanymi w AKL wnioskodawcy, ostatnie wyszukiwanie w ww. bazach danych przeprowadzono 3 sierpnia 2014 r.

Wyszukiwanie oraz selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do AKL wnioskodawcy przeprowadzono przez dwie niezależnie pracujące osoby w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Nie podano jednak stopnia zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Proces selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych przedstawiono w postaci diagramu QUOROM wraz z przyczynami ich wykluczenia na poszczególnych etapach pracy.

Opis strategii dostarczony przez wnioskodawcę nie pozwolił na pełną weryfikację procesu wyszukiwania w bazach informacji medycznej Embase. Powołano się na wykorzystanie w tym celu wyszukiwarki Elsevier, która nie jest standardowym narzędziem, stosowanym w celu przeszukiwania medycznych baz danych. Nie podano przy tym źródła, w którym zaprezentowana strategia wyszukiwania mogła być zaimplementowana (główna wyszukiwarka bazy Elsevier jest przeznaczona do identyfikacji artykułów w dostępnych wydawnictwach). W związku z powyższym, wyszukiwanie kontrolne w bazie Embase analitycy przeprowadzili z wykorzystaniem platformy Ovid.

W bazach Medline oraz the Cochrane Library analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizujące z datą odcięcia 27.10.2014 r., w wyniku którego nie odnaleziono dodatkowych dowodów naukowych, spełniających kryteria włączenia do analizy.



### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (wiek $\geq 18$ lat) z chorobą zakrzepowo-zatorową (zakrzepicą żył głębokich z zatorowością płucną lub bez) lub z ryzykiem nawrotu tej choroby.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem.</li> <li>• Badania dotyczące prewencji pierwotnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zapobieganie zakrzepicy żył głębokich po operacjach.</li> <li>• Pacjenci z nowotworem złośliwym, ze względu na fakt iż populacja ta obarczona jest średnio 6-krotnie większym ryzykiem ŻChZZ.</li> <li>• W przypadku prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej – wdrożenie prewencji wtórnej po okresie leczenia krótszym niż 3 miesiące (na podstawie wytycznych klinicznych i badań).</li> <li>• INR <math>&gt; 2^1</math>.</li> </ul>	W w kryteriach włączenia i wykluczenia badań pierwotnych do przeglądu nie odniesiono się do populacji pacjentów z niewydolnością nerek, podczas gdy istnieją dowody naukowe badające efektywność wnioskowanego leku w tej subpopulacji. Niemniej jednak nie uznaje się tego za błąd w definiowaniu kryteriów selekcji ze względu na fakt, że w ChPL Pradaxa niewydolność nerek określono jako przeciwwskazanie do stosowania leku.
Interwencja	Rywaroksaban.	Dawka dabigatranu lub komparatorów inna niż zarejestrowana, w tym bardzo niskie dawki warfaryny <sup>2</sup> .	W kryteriach włączenia do przeglądu nie uwzględniono dawki leku (przedmiotem wniosku są jedynie dawki 110 oraz 150 mg); niemniej jednak dawka leku jest ściśle związana z populacji, które zdefiniowano prawidłowo.
Komparatory	<p><u>Komparatory bezpośrednie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rywaroksaban;</li> <li>• heparyny drobnocząsteczkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>–dalteparyna;</li> <li>–enoksaparyna;</li> <li>–nadroparyna;</li> </ul> </li> <li>• antagoniści witaminy K: <ul style="list-style-type: none"> <li>–warfaryna;</li> <li>–acenokumarol.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Komparatory wykorzystane na użytek porównania pośredniego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antagoniści witaminy K (w przypadku leczenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>–warfaryna;</li> <li>–acenokumarol;</li> </ul> </li> <li>• brak leczenia/placebo (w przypadku prewencji wtórnej).</li> </ul>		Technologie komparatywne zdefiniowane prawidłowo. Uwzględniono wszystkie refundowane opcje terapeutyczne dostępne dla pacjenta w przedmiotowych wskazaniach.

<b>Punkty końcowe</b>	<p>Pierwszo- lub drugorzędowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność w zakresie oceny wpływu interwencji lub komparatorów na następujące punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>– żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub związany z nią zgon;</li> <li>– objawowa zakrzepica żył głębokich;</li> <li>– objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.</li> </ul> </li> <li>• bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– zgon związany z chorobą zakrzepowo-zatorową;</li> <li>– zgon z każdej przyczyny;</li> <li>– poważne krwawienie;</li> <li>– poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie;</li> <li>– jakiegokolwiek krwawienie.</li> <li>– częstość występowania zdarzeń niepożądanych;</li> <li>– częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych;</li> <li>– częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;</li> <li>– częstość występowania ostrego zespołu wieńcowego;</li> </ul> </li> <li>• częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>	-	Brak uwag.
<b>Typ badań</b>	Prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją.</li> <li>• Badania bez grupy kontrolnej (obserwacyjne).</li> <li>• Opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania.</li> <li>• Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</li> <li>• Badania retrospektywne, analizy post-hoc.</li> </ul>	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim oraz niemieckim.</li> </ul>	-	Brak uwag.

<sup>1</sup> uzasadnienie autorów AKL wnioskodawcy: jest to zalecana we wszystkich wytycznych dotyczących leczenia ŻChZZ minimalna wartość wskaźnika INR, jaką należy utrzymywać podczas stosowania leczenia antagonistami witaminy K.

<sup>2</sup> autorzy AKL powołują się na niezgodność niskich dawek z wytycznymi praktyki klinicznej, co zostało potwierdzone analizą zidentyfikowanych przez Agencję rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 14 pierwotnych badań klinicznych z randomizacją (opisanych w 16 publikacjach). 11 z nich poświęconych było populacji leczonej na ŻChZZ, natomiast pozostałe 3 dotyczyły prewencji wtórnej ŻChZZ:

- Leczenie ŻChZZ:
  - 2 badania porównujące dabigatran z antagonistą witaminy K (RE-COVER I, RE-COVER II);
  - 2 badania porównujące rywaroksaban z antagonistą witaminy K (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE);
  - 7 badań porównujących heparyny drobnocząsteczkowe z antagonistą witaminy K (Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Vegia 2000, Lopez-Beret 2001, Beckman 2003, Kucher 2005);
- Prewencja wtórna ŻChZZ:
  - 1 badanie porównujące dabigatran z antagonistą witaminy K (RE-MEDY);
  - 1 badanie porównujące dabigatran z placebo (RE-SONATE);
  - 1 badanie porównujące rywaroksaban z placebo (EINSTEIN-EXT).

Szczegółowy opis metodologii ww. prób klinicznych zawiera poniższa tabela.

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>LECZENIE ŻChZZ</b>				
<b>Dabigatran vs antagoniści witaminy K</b>				
<b>RE-COVER I</b> <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	<b>Rodzaj badania:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne); <b>Skala Jadad:</b> 5/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 228 ośrodków w 29 krajach; <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis <b>Okres leczenia:</b> 6 miesięcy + 30 dni <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>non-inferiority; superiority</i> , gdy wykazano <i>non-inferiority</i>	- dabigatran – 150 mg 2 x dz. - warfaryna – dawka wg INR	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 18 lat.</li> <li>• Potwierdzona, ostra, objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub zatorowość płucna.</li> <li>• Pacjenci, u których 6-miesięczna terapia lekami przeciwkrzepliwymi uznana została za stosowną.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawy choroby utrzymujące się przez dłużej niż 14 dni.</li> <li>• Zatorowość płucna z niestabilnością hemodynamiczną lub wymagająca leczenia trombolitycznego.</li> <li>• Inne wskazania do stosowania warfaryny.</li> <li>• Niestabilna choroba wieńcowa.</li> <li>• Wysokie ryzyko krwawienia.</li> <li>• Choroby wątroby z dwukrotnym przekroczeniem dopuszczalnego poziomu aminotransferazy alaninowej.</li> <li>• Klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min.</li> <li>• Przewidywana długość życia poniżej 6 miesięcy.</li> <li>• Przeciwwskazania do przyjmowania heparyny lub radiologicznego środka kontrastowego.</li> <li>• Ciąża lub ryzyko zajścia w ciążę.</li> <li>• Wymagana długoterminowa terapia lekami przeciwplatekcyjnymi (≤100 mg/dzień kwasu acetylosalicylowego było akceptowalne).</li> </ul> <b>Liczebność populacji (ITT/ analiza skuteczności/ analiza bezpieczeństwa):</b> N = 2564/2539/2440 n=b.d./1273/b.d. (DAB) n=b.d./1266/b.d. (RYW)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG);</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem;</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> <li>• poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie;</li> <li>• jakiegokolwiek krwawienie;</li> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>RE-COVER II (Schulman 2014, Maajed 2013)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim	<b>Rodzaj badania:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych; <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne); <b>Skala Jadad:</b> 5/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 208 ośrodków w 31 krajach; <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis <b>Okres leczenia:</b> 6 miesięcy + 30 dni <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>non-inferiority; superiority, gdy wykazano non-inferiority</i>	- dabigatran – 150 mg 2 x dz. - warfaryna – dawka wg INR	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 18 lat.</li> <li>• Potwierdzona, ostra, objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub zatorowość płucna.</li> <li>• Pacjenci u których 6-miesięczna terapia lekami przeciwkrzepliwymi uznana została za stosowną.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrz kryteria wykluczenia RE-COVER I.</li> <li>• Wyjątek: zamiast dwukrotnego przekroczenia dopuszczalnego poziomu aminotransferazy alaninowej jak w badaniu RE-COVER I, tym razem trzykrotnie.</li> </ul> <u>Liczebność populacji (ITT/analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa):</u> N= 2589/2568/2568 n=1293/1279/1280 (DAB) n=1296/1289/1288 (RYW)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG);</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem;</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> <li>• poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie;</li> <li>• jakiegokolwiek krwawienie;</li> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> </ul>
<b>Rywaroksaban vs antagoniści witaminy K</b>				
<b>EINSTEIN-DVT</b> <u>Źródło finansowania:</u> Bayer Schering Pharma i Ortho-McNeil	<b>Rodzaj badania:</b> Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych; <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak <b>Zaślepienie:</b> Brak <b>Skala Jadad:</b> 3/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> b.d. <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis; <b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>non-inferiority</i>	- rywaroksaban – 15 mg 2 x dz. przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg 1 x dz. przez okres 3, 6 albo 12 m-cy -warfaryna – dawka wg INR	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 18lat.</li> <li>• Potwierdzona ostra, objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich bez zatorowości płucnej.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie terapeutycznej dawki heparyny drobnocząsteczkowej, fondaparynuksu lub heparyny niefrakcjonowanej dłużej niż 48 godzin.</li> <li>• Przyjęcie więcej niż jednej dawki antagonisty witaminy k w okresie poprzedzającym randomizację.</li> <li>• Trombektomia, umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej, terapia fibrynolityczna trwającego epizodu choroby.</li> <li>• Przeciwwskazanie do leczenia przeciwkrzepliwego enoksaparyną, warfaryną lub acenokumarolem.</li> <li>• Inne wskazania do stosowania antagonisty witaminy K.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG);</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem;</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem;</li> <li>• objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG) + objawowa zatorowość płucna (ZP);</li> <li>• złożony punkt końcowy: objawowa, nawracająca zakrzepica żył głębokich (ZZG) lub poważne krwawienie;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> <li>• poważne lub klinicznie istotne</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min.</li> <li>• Istotnie klinicznie choroby wątroby (np.: ostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby) lub trzykrotne przekroczenie dopuszczalnego poziomu aminotransferazy alaninowej.</li> <li>• Bakteryjne zapalenie wsierdza.</li> <li>• Czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia.</li> <li>• Ciśnienie skurczowe powyżej 180 mm Hg lub rozkurczowe powyżej 110 mm Hg.</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące środków antykoncepcyjnych, ciąża, karmienie piersią.</li> <li>• Przyjmowanie silnych inhibitorów (np. Inhibitor proteazy – enzym ludzkiego wirusa upośledzenia lub ketokonazol) lub induktorów cytochromu p-450 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina).</li> <li>• Udział w innym eksperymentalnym programie farmakoterapeutycznym w przebiegu 30 dni przed badaniami przesiewowymi.</li> <li>• Przewidywana długość życia poniżej 3 miesięcy.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (ITT/ analiza skuteczności/ analiza bezpieczeństwa):</u>  N= 3449/3449/3429  n= 1731/1731/1718 (RYW)  n= 1718/1718/1711 (WAR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mniejsze krwawienie;</li> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> </ul>
<b>EINSTEIN-PE</b> <u>Źródło finansowania:</u> Bayer Health-Care i Janssen Pharmaceuticals	<b>Rodzaj badania:</b> Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych; <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak <b>Zaślepienie:</b> Brak <b>Skala Jadad:</b> 3/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 263 ośrodki w 38 krajach; <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis <b>Okres obserwacji:</b> 12 miesięcy	- rywaroksaban– 15 mg 2 x dz. przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg 1 x dz.przez okres 3, 6 albo 12 m-cy -warfaryna – dawka wg INR	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 18lat.</li> <li>• Potwierdzona ostra, objawowa zatorowość płucna z/bez zakrzepicy żył głębokich..</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrz kryteria wykluczenia EINSTEIN-DVT.</li> </ul> <u>Liczebność populacji (ITT/analiza skuteczności/ analiza bezpieczeństwa):</u> N= 4833/4832/4817 n= 2420/2419/2412 (RYW) n= 2413/2413/2405 (WAR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem;</li> <li>• objawowa zakrzepica żył głębokich (ZŻG) + objawowa zatorowość płucna (ZP);</li> <li>• złożony punkt końcowy: objawowa, nawracająca zakrzepica żył głębokich (ZŻG) lub poważne krwawienie;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> <li>• jakiegokolwiek krwawienie;</li> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<b>Hipoteza badawcza:</b> non-inferiority			
<b>Heparyny drobnocząsteczkowe vs antagoniści witaminy K</b>				
<b>Pini 1994</b> <u>Źródło finansowania:</u> Rhône-Poulenc Rorer	<b>Rodzaj badania:</b> Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych; <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak <b>Zaslepienie:</b> Brak <b>Skala Jadad:</b> 3/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Nie, jednoośrodkowe (Włochy); <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis; <b>Okres obserwacji:</b> 3 miesiące + 9 miesięcy <b>Hipoteza badawcza:</b> non-inferiority.	- enoksaparyna – 40 mg 1 x dz. - warfaryna – dawka wg INR	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 18 lat.</li> <li>• Ostra zakrzepica żył głębokich (ZŻG) kończyny dolnej potwierdzona podczas flebografii lub pletyzmografii tensometrycznej w połączeniu z oznaczeniem stężenia dimeru D.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynne krwawienie</li> <li>• Przeciwwskazania do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego.</li> <li>• Ciąża.</li> <li>• Podejrzenie zatorowości płucnej.</li> <li>• ≥2 zdiagnozowanych poprzednio epizodów ZŻG i ZP.</li> <li>• Małopłytkowość indukowana heparyną.</li> <li>• Umieszczenie filtra w żyłę główną.</li> <li>• Niedobór inhibitora krzepnięcia.</li> <li>• Antykoagulant toczniowy lub przeciwciała antyfosfolipidowe.</li> <li>• Spodziewana długość życia poniżej 3 miesięcy.</li> </ul> <b>Liczebność populacji (ITT):</b> N= 187 n= 93 (ENO) n= 94(WAR) Wyniki przedstawiono dla grupy ITT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• objawowa zakrzepica żył głębokich (ZŻG);</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem;</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> <li>• jakiegokolwiek krwawienie;</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Das 1996</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Kabi Pharmacia</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b>            Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych;  <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak  <b>Zaślepienie:</b> Brak  <b>Skala Jadad:</b> 3/5  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Nie, jednoośrodkowe (Wielka Brytania);  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis;  <b>Okres obserwacji:</b> 3 miesiące;  <b>Hipoteza badawcza:</b> b.d.</p>	<p>- dalteparyna – 5000 j.m. 1 x dz.            - warfaryna – dawka wg INR</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 40 lat.</li> <li>• Zakrzepica żył głębokich (ZŻG)..</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwwskazania do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego.</li> <li>• Alergia na jod.</li> <li>• Ciąża.</li> <li>• Nieumiejętność samodzielnego podania heparyny.</li> <li>• Niemożność uczestnictwa w obserwacji ze względu na zbyt odległe miejsce zamieszkania.</li> <li>• Poważna choroba współistniejąca mogąca wpływać na ocenę skuteczności leków.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (ITT/analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa):</u>            N=105/86/105            n=50/44/50 (DAL)            n=55/42/55 (WAR)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem;</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• jakiegokolwiek krwawienie;</li> </ul>
<p><b>Lopaciuk 1999</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Sanofi</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b>            Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych;  <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak  <b>Zaślepienie:</b> Brak  <b>Skala Jadad:</b> 3/5  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 11 ośrodków w Polsce;  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis;  <b>Okres obserwacji:</b> 3 miesiące + 9 miesięcy;  <b>Hipoteza badawcza:</b> b.d.</p>	<p>- nadroparyna – 85 j.m. 1 x dz.            - acenokumarol – dawka wg INR</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 18 lat.</li> <li>• Proksymalna zakrzepica żył głębokich (ZŻG) udokumentowana w badaniu flebograficznym.</li> <li>• Objawy ZŻG obserwowane &lt; 3 tygodnie.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwwskazania do stosowania terapii przeciwkrzepliwej.</li> <li>• Ciąża.</li> <li>• Dziedziczna trombofilia.</li> <li>• Przeciwciała antyfosfolipidowe.</li> <li>• Terapia troboliczna lub zaplanowany zabieg.</li> <li>• Zabieg w przebiegu 8 dni poprzedzających rozpoczęcie badania.</li> <li>• Interwencja w ośrodkowym układzie nerwowym.</li> <li>• Równoległa objawowa zatorowość płucna.</li> <li>• Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) w wywiadzie z 2 ostatnich lat.</li> <li>• Leczenie heparyną niefrakcjonowaną, heparyną drobnocząsteczkową lub doustnymi lekami w</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• objawowa zakrzepica żył głębokich (ZŻG);</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem;</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> <li>• jakiegokolwiek krwawienie;</li> </ul>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>trakcie 72 godzin poprzedzających włączenie do badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwór lub tętniak będący przyczyną okluzji żył.</li> <li>• Niedrożność żyły głównej spowodowana umieszczeniem filtru.</li> <li>• Znana alergia na jod.</li> <li>• Spodziewana długość życia mniej niż 6 miesięcy.</li> <li>• Przyjmowanie leków hamujących funkcję płytek, gdy leczenie to nie może być przerwane.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (ITT/analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa):</u>  N=202/193/193  n=101/98/98 (NAD)  n= 101/95/95 (ACE)</p>	
<p><b>Veiga 2000</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Sanofi</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b>  Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych;  <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak  <b>Zaślepienie:</b> Brak  <b>Skala Jadad:</b> 3/5  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Nie, jednoośrodkowe (Hiszpania)  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis;  <b>Okres obserwacji:</b> 3 miesiące + 1 rok  <b>Hipoteza badawcza:</b> b.d.</p>	<p>- enoksaparyna – 40 mg 1 x dz.  - acenokumarol – dawka wg INR.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 75 lat.</li> <li>• Zdiagnozowana proksymalna zakrzepica żył głębokich (ZZG) w badaniu flebograficznym.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynna choroba wrzodowa.</li> <li>• Zaburzenia krzepnięcia.</li> <li>• Czynne krwawienie.</li> <li>• Alergia na środek kontrastowy.</li> <li>• Zaburzenia funkcji poznawczych bez nadzoru osoby trzeciej.</li> <li>• Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) w wywiadzie z 2 ostatnich lat.</li> <li>• Małopłytkowość indukowana heparyną.</li> <li>• Filtr w żyłę główną.</li> <li>• Stany pierwotnej nadkrzepliwości.</li> <li>• Spodziewana długość życia poniżej 3 miesięcy.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji: (ITT)</u>  N=100  n= 50 (ENO)  n= 50 (ACE)  Wyniki przedstawiono dla grupy ITT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG);</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem;</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> <li>• jakiegokolwiek krwawienie;</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Lopez-Beret 2001</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  b.d.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b>  Randomizowane, otwarte, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych;  <b>Opis metody randomizacji:</b>  Brak;  <b>Zaślepienie:</b> Brak  <b>Skala Jadad:</b> 2/5  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Nie, jednoośrodkowe (Hiszpania)  <b>Opis utraty chorych z badania:</b>  Tak, pełny opis;  <b>Okres obserwacji:</b> 3 miesiące lub 6 miesięcy + odpowiednio 9 miesięcy lub 6 miesięcy  <b>Hipoteza badawcza:</b> b.d..</p>	<p>- nadroparyna – 0,1 mg/10 kg 2 x dz. przez 3 m-ce, następnie 0,1 mg/10 kg  - acenokumarol – dawka wg INR</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 18 lat.</li> <li>• Zakrzepica żył głębokich (ZŻG) kończyny dolnej potwierdzona w badaniu ultrasonograficznym.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża.</li> <li>• Poprzednie epizody ZŻG w tej samej kończynie dolnej.</li> <li>• Odnotowane w przeszłości komplikacje związane z przyjmowaniem heparyny lub acenokumarolu.</li> <li>• Pacjenci otrzymujący pełne dawki leków przeciwzakrzepowych w chwili skierowania.</li> <li>• Zabieg chirurgiczny w przeciągu 5 dni poprzedzających rozpoczęcie badania.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (ITT):</u>  N=159  n=157 (NAD)  n=156 (ACE)  Wyniki przedstawiono dla grupy ITT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> <li>• jakiegokolwiek krwawienie;</li> </ul>
<p><b>Berckman 2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Aventis i National Institutes of Health</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b>  Randomizowane, podwójnie zaślepienie*, kontrolowane aktywnie badanie kliniczne, przeprowadzone w układzie grup równoległych;  <b>Opis metody randomizacji:</b>  Brak;  <b>Zaślepienie:</b> Brak  <b>Skala Jadad:</b> 2/5*  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Nie, jednoośrodkowe (USA)  <b>Opis utraty chorych z badania:</b>  Tak, pełny opis;  <b>Okres obserwacji:</b> 90 dni  <b>Hipoteza badawcza:</b> b.d.</p>	<p>- enoksaparyna – 1,5 mg/kg 1 x dz. lub 1,0 mg/kg 1 x dz. (50/50% pacj.)  - warfaryna – dawka wg INR</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawowa** zatorowość płucna potwierdzona badaniami radiologicznymi***.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynne krwawienie.</li> <li>• Udokumentowana alergia na heparynę.</li> <li>• Przewidywana długość życia poniżej 90 dni.</li> <li>• Stosowanie heparyny niefrakcjonowanej dłużej niż 36 godzin przed włączeniem do badania.</li> <li>• Klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min.</li> <li>• Niemożność uczestniczenia w domowym programie terapii enoksaparyną.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (ITT):</u>  N=60  n=40 (ENO)  n=20 (WAR)  Wyniki przedstawiono dla grupy ITT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Kucher 2005</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Sanofi-Aventis Pharmaceuticals Inc.</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b>            Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie, przeprowadzone w układzie grup równoległych;  <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak  <b>Zaślepienie:</b> Brak  <b>Skala Jadad:</b> 3/5  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Nie, jednoośrodkowe (USA)  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis;  <b>Okres obserwacji:</b> 90 dni  <b>Hipoteza badawcza:</b> b.d.</p>	<p>- enoksaparyna – 1 mg/kg 2 x dz. przez 10-18 dni, następnie 1,5 mg/kg            - warfaryna — dawka wg INR</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek ≥ 18 lat.</li> <li>• Objawy: ból w klatce piersiowej lub duszność.</li> <li>• Diagnoza zatorowości płucnej na podstawie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ skany płuc (scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna) wskazujące z dużym prawdopodobieństwem na ZP,</li> <li>○ pozytywne wskazanie na podstawie spiralnej tomografii komputerowej przy zastosowaniu środka kontrastowego;</li> </ul> </li> <li>• pozytywny wynik konwencjonalnej angiografii płucnej.</li> <li>• Diagnoza zakrzepicy żył głębokich na podstawie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ badania ultrasonograficznego;</li> <li>○ flebografii z kontrastem.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nieumiejętność wstrzyknięcia sobie samemu enoksaparyny, lub niemożność znalezienie członka rodziny, który mógłby się tym zająć.</li> <li>• Niemożność powrotu na wizyty kontrolne.</li> <li>• Przewidywana długość życia poniżej 6 miesięcy.</li> <li>• Wycofanie zgody.</li> <li>• Terapia stosowanie heparyny niefrakcjonowanej dłużej niż 36 godzin przed włączeniem do badania.</li> <li>• Klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min.</li> <li>• Brak objawów zatorowości płucnej.</li> <li>• Wstrząs kardiogeny.</li> <li>• Dwuznaczny wynik badania obrazowego mającego wykazać zatorowość płucną.</li> <li>• Ciąża.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (ITT):</u>            N=40            n=20 (ENO)            n=20 (WAR)            Wyniki przedstawiono dla grupy ITT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>PROFILAKTYKA WTÓRNA</b>				
<b>Dabigatran vs warfaryna</b>				
<p><b>RE-MEDY</b> <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane aktywnie, przeprowadzone w układzie grup równoległych; <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne) <b>Skala Jadad:</b> 5/5 <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> Tak, 265 ośrodków w 33 krajach; <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis; <b>Okres obserwacji:</b> 18 miesięcy <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>non-inferiority</i>.</p>	<p>- dabigatran – 150 mg 2 x dz. - placebo</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 18 lat.</li> <li>• Obiektywnie potwierdzona, objawowa, jedno- lub dwustronna proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub zatorowość płucna.</li> <li>• Terapia zaaprobowanymi lekami przeciwkrzepliwymi lub dabigatranem (pacjenci z badania RE-COVER I i RE-COVER II) przez co najmniej 3 miesiące (do 12 miesięcy).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objawowa ZP lub ZZG w trakcie badania przesiewowego.</li> <li>• Pacjenci podejrzeniem pierwotnej ZP pochodzenia innego niż kończyna dolna (np. kończyny górne, prawa część serca).</li> <li>• Aktywne lub przewidywane umieszczenie filtru w żyłę główną dolnej.</li> <li>• Dłuższa niż 2 tygodnie przerwa w przyjmowaniu leków przeciwkrzepliwych w trakcie 3-6 miesięcznej terapii.</li> <li>• Pacjenci, którzy wg badaczy nie powinni być leczeni warfaryną.</li> <li>• Alergia na warfarynę lub dabigatran, lub jedną z substancji wchodzących w skład tych leków.</li> <li>• Wysokie ryzyko krwawienia.</li> <li>• Potwierdzona anemia (hemoglobina &lt; 100 g/L).</li> <li>• Konieczność leczenia przeciwzakrzepowego zaburzeń innych niż żchzz.</li> <li>• Niestabilna choroba wieńcowa jak np. Niekontrolowane nadciśnienie w trakcie włączenia, bakteryjne zapalenie wsierdzia lub odnotowany zawał serca w przeciągu ostatnich 3 miesięcy.</li> <li>• Dwukrotne przekroczenie dopuszczalnego poziomu aminotransferazy alaninowej.</li> <li>• Choroby wątroby (np. Ostre zapalenie wątroby, zapalenie typu B lub C, marskość wątroby).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG);</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem;</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> <li>• poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie;</li> <li>• jakiegokolwiek krwawienie;</li> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klirens kreatyniny &lt; 30 ml/min.</li> <li>• Ciąża, karmienie, lub kobiety w wieku rozrodczym odmawiające przyjmowania leków antykoncepcyjnych.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (ITT/analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa):</u>            N=2866/2856/2856            n=1435/1430/1430 (DAB)            n=1431/1426/1426 (PLC)</p>	
<b>Dabigatran vs placebo/brak leczenia</b>				
<p><b>RE-SONATE</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Boehringer Ingelheim</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b>            Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, przeprowadzone w układzie grup równoległych;  <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak;  <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne)  <b>Skala Jadad:</b> 5/5  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> 147 ośrodków w 21 krajach)  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis;  <b>Okres obserwacji:</b> 6 miesięcy  <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i>.</p>	<p>- dabigatran – 150 mg 2 x dz.            - warfaryna</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &gt; 18 lat.</li> <li>• Obiektywnie potwierdzona, objawowa, jedno- lub dwustronna proksymalna zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej lub zatorowość płucna.</li> <li>• Terapia zaaprobowanymi lekami przeciwkrzepliwymi lub dabigatranem (pacjenci z badania RE-COVER I i RE-COVER II) przez co najmniej 6 miesięcy (do 18 miesięcy).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne wskazanie do stosowania antagonisty witaminy K niż ZZG z/bez ZP.</li> <li>• Pacjenci u których powinno być kontynuowane dotychczasowe leczenie ZP lub ZZG.</li> <li>• Klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min.</li> <li>• Istotne klinicznie choroby wątroby (np.: ostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby) lub trzykrotne przekroczenie dopuszczalnego poziomu aminotransferazy alaninowej.</li> <li>• Bakteryjne zapalenie wsierdzia.</li> <li>• Czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia.</li> <li>• Niekontrolowane nadciśnienie.</li> <li>• Przyjmowanie innego eksperymentalnego leku w przeciągu 30 dni poprzedzających randomizację.</li> <li>• Przewidywana długość życia poniżej 6 miesięcy.</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym nieprzyjmujące środków antykoncepcyjnych, ciąża lub karmienie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG);</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> <li>• poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie;</li> <li>• jakiegokolwiek krwawienie;</li> <li>• zdarzenia niepożądane;</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>piersią.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na dabigatran.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (ITT/analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa):</u>  N=1353/1343/1343  n=685/681/684 (DAB)  n= 668/662/659 (WAR)</p>	
<p><b>EINSTEIN-EXT</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Bayer Schering Pharma and Ortho-McNeil</p>	<p><b>Rodzaj badania:</b>  Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, przeprowadzone w układzie grup równoległych;  <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak;  <b>Zaślepienie:</b> Tak (podwójne)  <b>Skala Jadad:</b> 5/5  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIa  <b>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków:</b> b.d.  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak, pełny opis;  <b>Okres obserwacji:</b> 6 lub 12 miesięcy  <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority.</i></p>	<p>- rywaroksaban – 15 mg 2 x dz. przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg 1 x dz. przez okres 3, 6 albo 12 m-cy  - placebo</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potwierdzona, objawowa zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna leczone od 6 do 12 miesięcy antagonistą witaminy K (w ramach badań EINSTEIN lub rutynowej terapii) lub rywaroksabanem (w ramach badań EINSTEIN)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrz kryteria wykluczenia EINSTEIN-DVT.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji (ITT/analiza skuteczności/analiza bezpieczeństwa):</u>  N=1197/1196/1188  n=602/602/598 (RYW)  n=595/594/590 (PLC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) zakończony/niezakończony zgonem;</li> <li>• objawowa zakrzepica żył głębokich (ZZG);</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) niezakończona zgonem;</li> <li>• objawowa zatorowość płucna (ZP) zakończona zgonem;</li> <li>• wszystkie zgony;</li> <li>• poważne krwawienie;</li> <li>• poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie;</li> </ul>

\* Brak zaślepienia pomiędzy grupą enoksaparyny i warfaryny w fazie ostrej leczenia, natomiast w fazie przewlekłej zaślepienie występuje pomiędzy grupami poszczególnych dawek enoksaparyny \*\*objawy: duszność, zawroty głowy lub dyskomfort w klatce piersiowej; \*\*\* radiologiczne potwierdzenie: skany płuc (scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna) wskazujące z dużym prawdopodobieństwem na ZP; pozytywne wskazanie na podstawie spiralnej tomografii komputerowej przy zastosowaniu środka kontrastowego; pozytywny wynik angiografii płucnej.

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

Podstawowa analiza efektywności klinicznej przedłożona przez wnioskodawcę została oparta o wyniki czterech randomizowanych badań klinicznych III fazy przeprowadzonych w układzie grup równoległych. Porównaniu dabigatranu z aktywnym komparatorem – lekiem z grupy antagonistów witaminy K (warfaryna) w leczeniu ŻChZZ służyły dwa z nich, RE-COVER I oraz RE-COVER II, natomiast porównanie z tym samym komparatorem w profilaktyce wtórnej ŻChZZ dostępne jest w próbie RE-MEDY. W profilaktyce wtórnej dostępne jest również porównanie dabigatranu z placebo, którego wyniki przedstawiono w badaniu RE-SONATE. Każda z wymienionych prób klinicznych cechuje się wysoką jakością ocenianą za pomocą skali Jadad, uzyskując 5 punktów na 5 możliwych do zdobycia. Wszystkie z nich zawierały prawidłowo przeprowadzoną randomizację pacjentów do poszczególnych grup oraz jej opis, a także szczegółowy opis powodów utraty chorych z badania. Uwzględniono także zaślepienie przebiegu badania, zarówno po stronie pacjentów jak i badaczy. Wszystkie z wymienionych powyżej prób klinicznych charakteryzowały się dużą liczbą włączonych pacjentów, co dodatkowo podnosi wiarygodność otrzymanych na ich podstawie wyników (od 1 353 pacjentów randomizowanych w badaniu RE-MEDY do 2 866 pacjentów w RE-SONATE). Okres leczenia wynosił 18 miesięcy w próbie RE-MEDY, a w pozostałych trzech – 6 miesięcy (z przedłużeniem obserwacji do 30 dodatkowych dni w badaniach RE-COVER I oraz RE-COVER II). Liczebność pacjentów, biorących udział w poszczególnych badaniach wahała się od 1343 (RE-SONATE) do 2568 pacjentów (RE-COVER II). W próbie klinicznej RE-SONATE testowano hipotezę wyższości dabigatranu nad placebo, natomiast w pozostałych trzech badaniach, gdzie dabigatran porównywano z aktywnym komparatorem, testowano hipotezę *non-inferiority*.

Wszystkie z powyższych badań poddają analizie skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu w zalecanej dziennej dawce 300 mg (2 x 150 mg), natomiast żadne nie dostarcza informacji dotyczących stosowania wnioskowanego leku w dawce 220 mg (2 x 110 mg, która również jest przedmiotem oceny niniejszej analizy).

Z powodu braku dowodów naukowych dostarczających danych umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu z rywaroksabanem oraz heparynami drobnocząsteczkowymi, do dodatkowej analizy efektywności klinicznej włączono 10 RCT, służących porównaniu pośredniemu przez wspólny komparator – VKA. Spośród nich we wskazaniu: leczenie ŻChZZ wykorzystano 9 prób klinicznych, w tym dwa (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE) porównujące rywaroksaban z VKA oraz siedem pozostałych, porównujących heparyny drobnocząsteczkowe z VKA (Beckman 2003, Kucher 2005, Lopez-Beret 2001, Das 1996, Veiga 2000, Lopaciuk 1999, Pini 1994). Z kolei dla porównania pośredniego we wskazaniu: profilaktyka wtórna ŻChZZ zidentyfikowano jedno badanie, porównujące rywaroksaban z placebo (EINSTEIN-EXT). Jakość wymienionych prób klinicznych oceniono na niską bądź średnią, a tylko jedno badanie (EINSTEIN-EXT) uzyskało wysoką ocenę, tj. 5 punktów na 5 możliwych do zdobycia w skali Jadad. Spośród kolejnych 9 prób sześć (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Kucher 2005, Das 1996, Veiga 2000, Lopaciuk 1999, Pini 1994) oceniono na 3 punkty w skali Jadad z powodu braku zaślepienia, a pozostałe dwa (Beckman 2003, Lopez-Beret 2001) na 2 punkty w skali Jadad, co było spowodowane brakiem opisu metody randomizacji oraz brakiem zaślepienia. Wszystkie z włączonych do analizy prób klinicznych zawierały szczegółowy opis utraty pacjentów z badania. Liczebność populacji jest silnie zróżnicowana między ww. próbami klinicznymi, wahając się między 40 pacjentami w badaniu Kucher 2005 a 4833 pacjentami włączonymi do badania EINSTEIN-PE. Elementem różniącym jest także okres leczenia porównywanych prób klinicznych. Czas trwania wahał się od 3 miesięcy do 12 miesięcy w badaniach służących ocenie leczenia ŻChZZ, natomiast próba EINSTEIN-EXT we wskazaniu profilaktyka wtórna obejmowała obserwacją 6 lub 12 miesięcy.

#### Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez autorów AKL:

- 1) „Brak badań bezpośrednio porównujących dabigatran z rywaroksabanem oraz z heparyną drobnocząsteczkową w analizowanym wskazaniu (badania typu *head-to-head*), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.
- 2) Większość badań miała charakter otwarty, bez zaślepienia próby, jednak ze względu na fakt, iż raportowane punkty końcowe mają charakter obiektywny, a nie subiektywny, raportowany przez pacjentów, uznano w niniejszej analizie, iż fakt niez zaślepienia badań nie powinien mieć wpływu na uzyskane wyniki.
- 3) Niedokładny opis lub brak opisu ukrycia kodu randomizacji w przypadku niektórych badań.
- 4) Heterogeniczność badanej populacji w badaniach dotyczących dabigatranu (RE-COVER I oraz RE-COVER II) oraz rywaroksabanu (EINSTEIN-PE oraz EINSTEIN-DVT) objawiająca się poprzez różny

- odsetek pacjentów ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną w momencie włączenia do badania.
- 5) Stosunkowo mała liczebność grup w badaniach porównujących heparynę drobnocząsteczkową z antagonistami witaminy K oraz heterogeniczność populacji włączonych do tych badań (m.in. w zakresie wieku populacji lub częstości występowania chorób nowotworowych).
  - 6) W badaniach, w których badaną interwencją była heparyna drobnocząsteczkowa, nierzadko dochodziło do przerwania terapii ze względu na niechęć pacjentów do przyjmowania iniekcji podskórnych i przejście chorych do grupy komparatora.
  - 7) W badaniu Beckman 2003 dwie grupy o niejednorodnym sposobie dawkowania heparyny drobnocząsteczkowej (1,0 mg/kg oraz 1,5 mg/kg) potraktowano jako jedną grupę. Decyzję taką podjęto na podstawie protokołu zamieszczonego w badaniu, dotyczącego pierwszej fazy leczenia, w którym obie grupy również rozpatrywano wspólnie.
  - 8) W profilaktyce wtórnej nie zidentyfikowano badania porównującego dabigatran z heparynami drobnocząsteczkowymi.
  - 9) W fazie wstępnej badań heparyny były stosowane w różny sposób w poszczególnych badaniach (...), jednak analitycy (autorzy AKL wnioskodawcy – przyp. aut.) uznali, iż jest to ograniczenie niewpływające w istotny sposób na wyniki.
  - 10) W przypadku porównania pośredniego dabigatranu i rywaroksabanu dotyczącego leczenia ŻChZZ zestawiono ze sobą badania porównujące dabigatran z warfaryną oraz badania porównujące rywaroksaban z dwoma lekami z grupy antagonistów witaminy K (warfaryną i acenokumarolem) traktowanymi łącznie. Podobnie w przypadku porównania pośredniego dabigatranu i heparyn drobnocząsteczkowych dotyczącego leczenia ŻChZZ zestawiono ze sobą badania porównujące dabigatran z warfaryną oraz badania dotyczące heparyn drobnocząsteczkowych, spośród których w części komparatorem była warfaryna, a w części – acenokumarol. Ze względu na fakt, iż uznano, że obaj antagoniści witaminy K są ze sobą porównywalni, uznano, że ograniczenie to nie wpłynie istotnie na wyniki analizy.
  - 11) Do porównania pośredniego dabigatranu i heparyn drobnocząsteczkowych włączono badania dotyczące trzech różnych rodzajów heparyn drobnocząsteczkowych refundowanych w Polsce – dalteparyny, nadroparyny i enoksaparyny.
  - 12) Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu w leczeniu lub profilaktyce wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w których dabigatran byłby stosowany w dawce zarejestrowanej w niniejszym wskazaniu, tj. 110 mg 2 razy na dobę.”

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

Jakościową oraz ilościową syntezę wyników zaprezentowanych w AKL wnioskodawcy oceniono jako przejrzystą i kompletną. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. Ekstrakcję danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadziła jedna osoba, wykorzystując przygotowany wcześniej protokół i formularz. Rezultaty sprawdzone zostały następnie przez innego analityka pod względem dokładności.

W analizie cech dychotomicznych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji, metodą Mantela-Haenszela obliczano iloraz szans (OR, odds ratio), 95% przedział ufności oraz wartość p. W przypadku osiągnięcia istotnej statystycznie różnicy w wynikach przedstawiano dodatkowo wartość NNTB/NNTH, tj. liczbę pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego/negatywnego punktu końcowego. Syntezę ilościową analiz wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effect*). Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.3 oraz arkusza Excel 2010.

W przypadku braku badań porównujących bezpośrednio skuteczność dabigatranu z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. Na potrzeby porównania pośredniego użyto wyników ilorazu szans oszacowanego przy użyciu zmiennego modelu danych (Review Manager ver. 5.2.3). W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania



pośredniego, autorzy AKL nie ekstrahowali danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

Podczas weryfikacji AKL wnioskodawcy zidentyfikowano jeden błąd w ekstrakcji danych. W części dotyczącej skuteczności klinicznej wnioskowanego leku – porównanie pośrednie DAB vs RYW w leczeniu ŻChZZ, podano błędną wartość wyniku metaanalizy OR dla nawrotu ŻChZZ, pochodzącą z badań porównujących DAB z VKA: RE-COVER I, RE-COVER II (OR: 1,31 [95% CI: 0,06; 27,00] zamiast OR: 1,09 [95% CI: 0,76; 1,57]). W związku z tym podano również błędny wynik porównania pośredniego DAB vs RYW (1,22 [OR: 95% CI: 0,76; 1,95] zamiast OR: 1,21 [95% CI: 0,76; 1,94]). W Tabeli 18 niniejszej AWA przedstawiono prawidłowe wartości porównania.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy skuteczności klinicznej dabigatranu, stosowanego w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej, wnioskodawca zaplanował porównanie przedmiotowej substancji z substancjami refundowanymi w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. heparynami drobnocząsteczkowymi, rywaroksabanem oraz z warfaryną. W związku z ograniczoną ilością dowodów naukowych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania w medycznych bazach danych, ostatecznie wykonano dwa typy porównań: bezpośrednie oraz pośrednie. Ocena skuteczności dabigatranu w leczeniu ŻChZZ możliwa była do przeprowadzenia jedynie w porównaniu bezpośrednim z antagonistami witaminy K, natomiast porównanie z rywaroksabanem oraz heparynami drobnocząsteczkowymi możliwe było do przeprowadzenia jedynie w ramach porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – VKA. Ocena skuteczności wnioskowanego leku we wskazaniu profilaktyka wtórna w ramach bezpośredniego porównania przeprowadzono z antagonistami witaminy K oraz z placebo, natomiast porównanie z rywaroksabanem możliwe było do przeprowadzenia wyłącznie w ramach pośredniego porównania poprzez wspólny komparator – placebo. Dawka dabigatranu analizowana we wszystkich ze zidentyfikowanych prób klinicznych to 300 mg/dobę. Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych badających skuteczność zarejestrowanej dawki 220 mg/dobę we wnioskowanych wskazaniach.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

## **WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DABIGATRANU WE WSKAZANIU: LECZENIE ŻChZZ**

### **Wyniki porównania bezpośredniego dabigatranu i antagonistów witaminy K**

Porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii z VKA (warfaryną) w leczeniu pacjentów z zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną przeprowadzono na podstawie dwóch RCT: RE-COVER I oraz RE-COVER II. Dzienna dawka dabigatranu uwzględniona w obydwu badaniach to 300 mg (150 mg dwa razy na dobę) i jest ona zgodna z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Pradaxa. Czas obserwacji wynosił 6 miesięcy, natomiast po 30 dniach od zakończenia obserwacji oceniano dodatkowo pierwszorzędowy punkt końcowy – nawrót ŻChZZ. Dla zwiększenia wiarygodności przedstawionych wyników wnioskodawca przedłożył wyniki metaanalizy włączonych do przeglądu badań, przeprowadzonej metodą *fixed effect*.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dabigatranu we wskazaniu: leczenie ŻChZZ (RE-COVER I, RE-COVER II)**

Punkt końcowy	Badanie	czas obserw.	DAB		VKA (WAR)		OR (95% CI)	p	
			N	n (%)	N	n (%)			
Nawrót ŻChZZ	RE-COVER I	6 mies.	1274	30 (2,4)	1265	27 (2,1)	1,11 (0,65; 1,87)	0,7079	
	RE-COVER II		1279	30 (2,3)	1289	28 (2,2)	1,08 (0,64; 1,82)	0,7676	
	<b>Metaanaliza</b>							<b>1,09 (0,76; 1,58)</b>	<b>0,64</b>
	RE-COVER I	6 mies. + 30 dni	1274	34 (2,7)	1265	32 (2,5)	1,06 (0,65; 1,72)	0,8257	
	RE-COVER II		1279	34 (2,7)	1289	30 (2,3)	1,15 (0,70; 1,88)	0,5909	
	<b>Metaanaliza</b>							<b>1,10 (0,78; 1,56)</b>	<b>0,59</b>
Objawowa zakrzepica żył głębokich	RE-COVER I	6 mies.	1274	16 (1,3)	1265	18 (1,4)	0,88 (0,45; 1,74)	0,7144	
	RE-COVER II		1279	25 (2,0)	1289	17 (1,3)	1,49 (0,80; 2,78)	0,2069	
	<b>Metaanaliza</b>							<b>1,18 (0,75; 1,85)</b>	<b>0,49</b>

Objawowa zatorowość płucna	RE-COVER I	6 mies.	1274	13 (1,0)	1265	7 (0,6)	1,85 (0,74; 4,66)	0,1900
	RE-COVER II		1279	7 (0,5)	1289	13 (1,0)	0,54 (0,21; 1,36)	0,1905
	Metaanaliza							1,00 (0,30; 3,35)

Na podstawie wyników prób klinicznych RE-COVER I oraz RE-COVER II można stwierdzić porównywalny profil skuteczności klinicznej dabigatranu oraz warfaryny – substancji z grupy antagonistów witaminy K. Brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami stwierdzono w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. szansa uzyskania nawrotu ŻChZZ, zarówno po 6 miesiącach, jak i po wydłużonym o 30 dni czasie obserwacji. Znamiennych statystycznie różnic nie wykryto też w przypadku częstości występowania objawowej zakrzepicy żył głębokich ani objawowej zatorowości płucnej niezakończona zgonem. Porównywalną skuteczność badanych interwencji potwierdziły również wyniki metaanalizy przeprowadzonej dla każdego z obserwowanych punktów końcowych.

### **Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i rywaroksabanu**

W obliczu braku bezpośrednich dowodów naukowych, umożliwiających bezpośrednie porównanie dabigatranu z rywaroksabanem, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – VKA. W tym celu do analizy włączono 2 RCT, dostarczające informacji na temat porównania rywaroksabanu z VKA (EINSTEIN-DTV, EINSTEIN-PE). Wyniki metaanalizy tych badań zestawiono z danymi uzyskanymi z metaanalizy badań RE-COVER I oraz RE-COVER II.

**Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i rywaroksabanu poprzez wspólny komparator – VKA (RE-COVER I, RE-COVER II, EINSTEIN-DTV, EINSTEIN-PE)**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
	DAB vs VKA	RYW vs VKA	DAB vs RYW
Nawrót ŻChZZ	1,09 (0,76; 1,57)*	0,90 (0,67; 1,21)	1,21 (0,76; 1,94)
Objawowa zakrzepica żył głębokich	1,18 (0,75; 1,85)	0,71 (0,45; 1,11)	1,66 (0,88; 3,15)
Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	1,00 (0,30; 3,35)	1,13 (0,73; 1,76)	0,89 (0,24; 3,20)

\*w AKL wnioskodawcy podano błędną wartość metaanalizy OR dla nawrotu ŻChZZ, pochodzącą z badań porównujących DAB z VKA (RE-COVER I, RE-COVER II), w związku z czym podano również błędny wynik porównania pośredniego DAB vs RYW; w tabeli przedstawiono prawidłowe wartości;

Wyniki porównania pośredniego dabigatranu z rywaroksabanem nie wykazały znamiennych statystycznie różnic między interwencjami. Zbliżony poziom skuteczności stwierdzono w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, tj. nawrót ŻChZZ, objawowa zakrzepica żył głębokich oraz objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.

### **Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i substancji z grupy heparyn drobnocząsteczkowych**

W obliczu braku dowodów naukowych umożliwiających bezpośrednie porównanie dabigatranu z substancjami z grupy heparyn drobnocząsteczkowych, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – VKA. W tym celu do analizy włączono 7 RCT, dostarczających informacji na temat porównania rywaroksabanu z heparynami drobnocząsteczkowymi, w tym nadroparyną, daltepararyną i enoksaparyną (Beckman 2003, Kucher 2005, Lopez-Beret 2001, Das 1996, Veiga 2000, Lopaciuk 1999, Pini 1994). Okres leczenia we wszystkich tych badaniach wyniósł ok. 3 miesiące, a dodatkowy czas obserwacji wahał się od 0 do 1 roku. Wyniki metaanalizy tych badań zestawiono z danymi uzyskanymi z metaanalizy badań RE-COVER I oraz RE-COVER II.

**Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i leków z grupy heparyn drobnocząsteczkowych poprzez wspólny komparator – VKA (RE-COVER I, RE-COVER II, Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Veiga 2000, Lopez-Beret 2001, Beckman 2003, Kucher 2005)**

Badania HDCz vs VKA, w których oceniano przedmiotowy punkt końcowy	Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
		DAB vs VKA	HDCz vs VKA	DAB vs HDCz
Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Veiga 2000, Lopez-Beret 2001, Beckman 2003	Nawrót ŻChZZ	1,09 (0,76; 1,58)	0,87 (0,46; 1,62)	1,34 (0,63; 2,83)
Pini 1994, Lopaciuk 1999, Veiga 2000, Lopez-Beret 2001, Kucher 2005	Objawowa zakrzepica żył głębokich	1,18 (0,75; 1,85)	0,72 (0,33; 1,56)	1,63 (0,66; 4,01)
Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Veiga 2000	Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	1,00 (0,3; 3,35)	0,81 (0,24; 2,69)	1,23 (0,22; 6,76)

Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i substancji z grupy antagonistów witaminy K, świadczą o braku istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych. Zbliżony poziom skuteczności klinicznej ocenianych interwencji stwierdzono w zakresie wszystkich z analizowanych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończonej zgonem.

#### **WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DABIGATRANU WE WSKAZANIU: PROFILAKTYKA WTÓRNA ŻChZZ**

##### **Wyniki porównania bezpośredniego dabigatranu i antagonistów witaminy K**

Porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii z VKA (warfaryną) w leczeniu pacjentów z zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną przeprowadzono na podstawie próby klinicznej RE-MEDY. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy zakończyli co najmniej 3-miesięczny okres leczenia ŻChZZ. Czas obserwacji wynosił 18 miesięcy.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dabigatranu w porównaniu z antagonistami witaminy K we wskazaniu: profilaktyka wtórna ŻChZZ (RE-MEDY)**

Punkt końcowy	DAB		VKA (WAR)		OR (95% CI)	p		
	N	n (%)	N	n (%)				
Nawrót ŻChZZ	1430	26 (1,8)	1426	18 (1,3)	1,45 (0,79; 2,65)	0,2303		
Objawowa zakrzepica żył głębokich		17 (1,2)		13 (0,9)			1,31 (0,63; 2,70)	0,4689
Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem		10 (0,7)		5 (0,4)			2,00 (0,68; 5,87)	0,2063

Na podstawie wyników próby klinicznej RE-MEDY można stwierdzić porównywalny profil skuteczności klinicznej dabigatranu oraz warfaryny – substancji z grupy antagonistów witaminy K, wśród pacjentów poddawanych terapii w ramach profilaktyki wtórnej ŻChZZ. Brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami stwierdzono w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. szansy uzyskania nawrotu ŻChZZ, jak też w przypadku częstości występowania objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej.

##### **Wyniki porównania bezpośredniego dabigatranu i placebo**

Porównanie skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii z placebo w leczeniu pacjentów z zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną przeprowadzono na podstawie próby klinicznej RE-SONATE. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy zakończyli co najmniej 3-miesięczny okres leczenia ŻChZZ. Czas obserwacji wynosił 18 miesięcy.

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dabigatranu w porównaniu z placebo we wskazaniu: profilaktyka wtórna ŻChZZ (RE-SONATE)**

Punkt końcowy	DAB		VKA (WAR)		OR (95% CI)	p	NNTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Nawrót ŻChZZ	681	3 (0,4)	662	37 (5,6)	<b>0,07 (0,02; 0,24)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>19,42 (14,4; 30,0)</b>
Objawowa zakrzepica żył głębokich		2 (0,3)		22 (3,3)	<b>0,09 (0,02; 0,37)</b>	<b>0,0009</b>	<b>33,01 (22,5; 62,3)</b>
Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem		1 (0,1)		14 (2,1)	<b>0,07 (0,01; 0,52)</b>	<b>0,0095</b>	<b>50,81 (32,2; 119,8)</b>

Wyniki porównania skuteczności klinicznej dabigatranu z placebo wśród pacjentów poddawanych terapii w ramach profilaktyki wtórnej ŻChZZ wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem. Udowodniono, że w grupie leczonej dabigatranem istotnie statystycznie rzadziej występuje nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, gdzie **OR: 0,07 (95% CI: 0,02; 0,24)**. Ponadto, w grupie z aktywnym leczeniem wykazano o 91% niższą szansę wystąpienia objawowej zakrzepicy żył głębokich niż w grupie placebo (**OR: 0,09 (9,02; 0,37)**), a także o 93% niższą szansę wystąpienia objawowej zatorowości płucnej niezakończoną zgonem (**OR: 0,07 (0,01; 0,52)**).

#### **Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i rywaroksabanu**

W obliczu braku dowodów naukowych, umożliwiających bezpośrednie porównanie dabigatranu z rywaroksabanem, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – VKA. W tym celu do analizy włączono próbę kliniczną EINSTEIN-EXT, w której porównywano rywaroksaban z placebo. Okres leczenia w tym badaniu wyniósł ok. 6 miesięcy, a ponadto okres obserwacji przedłużono o kolejne 6 miesięcy. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy poddani zostali wcześniej 6- lub 12-miesięcznej terapii. Wyniki tej próby zestawiono z danymi uzyskanymi z badania RE-SONATE.

**Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i rywaroksabanu poprzez wspólny komparator – placebo we wskazaniu: profilaktyka wtórna ŻChZZ (EINSTEIN-EXT, RE-SONATE)**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
	DAB vs PLC	RYW vs PLC	DAB vs RYW
Nawrót ŻChZZ	0,07 (0,02; 0,24)	0,18 (0,08; 0,38)	0,42 (0,10; 1,73)
Objawowa zakrzepica żył głębokich	0,09 (0,02; 0,37)	0,15 (0,06; 0,39)	0,56 (0,10; 3,20)
Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	0,07 (0,01; 0,52)	0,15 (0,03; 0,66)	0,46 (0,04; 5,69)

Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i rywaroksabanu, świadczą o braku istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych. Zbliżony poziom skuteczności klinicznej dabigatranu i rywaroksabanu stwierdzono w zakresie wszystkich z ocenianych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończoną zgonem.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA DABIGATRANU WE WSKAZANIU: LECZENIE ŻChZZ**

##### **Wyniki porównania bezpośredniego dabigatranu i antagonistów witaminy K**

Porównanie wnioskowanej substancji leczniczej – dabigatranu z substancją z grupy antagonistów witaminy K – warfaryną wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie mniejszej szansy wystąpienia poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień, zarówno w badaniu RE-COVER I jak i RE-COVER II. Znamienność statystyczną wykazała także metaanaliza wyników obydwu badań, gdzie **OR: 0,61 (95% CI: 0,49; 0,77)**. Przewagę stosowania dabigatranu, zarówno w pojedynczych badaniach jak i na podstawie metaanalizy, udowodniono także w zakresie szansy wystąpienia jakichkolwiek krwawień (wynik metaanalizy: **OR: 0,67 (95% CI: 0,58; 0,77)**), natomiast szansa wystąpienia zdarzeń

---

niepożądanych okazała się istotnie statystycznie niższa w badaniu RE-COVER II oraz w metaanalizie badań (OR: **0,86 (95% CI: 0,76; 0,96)**), a w badaniu RE-COVER I nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami. Analiza (zarówno pojedynczych badań jak i wyników metaanalizy) wykazała jednocześnie niższość wnioskowanej interwencji względem komparatora w zakresie częstości występowania dyspepsji. Iloraz szansy wystąpienia tego punktu końcowego w grupie dabigatranu był ponad pięciokrotnie wyższy niż w grupie komparatora (OR: **5,53 (95% CI: 2,71; 11,29)**).

W zakresie pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Dabigatran oraz warfaryna wykazały porównywalny profil bezpieczeństwa zarówno w badaniu RE-COVER I, RE-COVER II, jak i w metaanalizie wyników tych prób w zakresie: zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, wszystkich zgonów, poważnych krwawień, poważnych zdarzeń niepożądanych, ostrego zespołu wieńcowego, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz częstości występowania biegunki w badaniu RE-COVER I.

Tabela 23. Wyniki porównania bezpośredniego bezpieczeństwa stosowania dabigatranu i warfaryny (VKA) we wskazaniu: leczenie ŻChZZ (RE-COVER I, RE-COVER II)

Punkt końcowy	Badanie	Dabigatran		VKA (warfaryna)		OR (95% CI)	p	NNTH (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	RE-COVER I	1274	1 (0,1)	1265	3 (0,2)	0,33 (0,03; 3,18)	0,3379	-
	RE-COVER II	1279	3 (0,2)	1289	0 (0,0)	7,07 (0,36; 137,04)	0,1959	-
	Metaanaliza					1,31 (0,06; 27,00)	0,86	-
Wszystkie zgony	RE-COVER I	1274	21 (1,6)	1265	21 (1,7)	0,99 (0,54; 1,83)	0,9815	-
	RE-COVER II	1279	25 (2,0)	1289	25 (1,9)	1,01 (0,58; 1,76)	0,9778	-
	Metaanaliza					1,00 (0,66; 1,51)	1,00	-
Poważne krwawienie	RE-COVER I	1274	20 (1,6)	1265	24 (1,9)	0,82 (0,45; 1,50)	0,5280	-
	RE-COVER II	1279	15 (1,2)	1289	22 (1,7)	0,68 (0,35; 1,32)	0,2590	-
	Metaanaliza					0,76 (0,49; 1,18)	0,22	-
Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	RE-COVER I	1274	71 (5,6)	1265	111 (8,8)	<b>0,61 (0,45; 0,84)</b>	<b>0,0019</b>	<b>31,23 (19,2; 83,5)</b>
	RE-COVER II	1279	64 (5,0)	1289	102 (7,9)	<b>0,61 (0,44; 0,85)</b>	<b>0,0029</b>	<b>34,37 (20,8; 98,8)</b>
	Metaanaliza					<b>0,61 (0,49; 0,77)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>32,74 (22,6; 59,7)</b>
Jakiegokolwiek krwawienie	RE-COVER I	1274	205 (16,1)	1265	277 (21,9)	<b>0,68 (0,56; 0,84)</b>	<b>0,0002</b>	<b>17,22 (11,3; 36,2)</b>
	RE-COVER II	1279	200 (15,6)	1289	285 (22,1)	<b>0,65 (0,53; 0,80)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>15,45 (10,5; 28,9)</b>
	Metaanaliza					<b>0,67 (0,58; 0,77)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>16,28 (12,1; 25,0)</b>
Zdarzenia niepożądane	RE-COVER I	1226	770 (62,8)	1214	792 (65,2)	0,90 (0,76; 1,06)	0,2106	-
	RE-COVER II	1279	852 (66,6)	1289	916 (71,1)	<b>0,81 (0,69; 0,96)</b>	<b>0,0150</b>	<b>22,48 (12,5; 115,0)</b>
	Metaanaliza					<b>0,86 (0,76; 0,96)</b>	<b>0,009</b>	<b>28,85 (16,5; 116,7)</b>
Poważne zdarzenia niepożądane	RE-COVER I	1226	147 (12,0)	1214	133 (11,0)	1,11 (0,86; 1,42)	0,4228	-
	RE-COVER II	1279	156 (12,2)	1289	153 (11,9)	1,03 (0,81; 1,31)	0,7988	-
	Metaanaliza					1,07 (0,90; 1,27)	0,46	-
Ostry zespół wieńcowy	RE-COVER I	1226	4 (0,3)	1214	3 (0,2)	1,32 (0,30; 5,92)	0,7156	-
	RE-COVER II	1279	4 (0,3)	1289	2 (0,2)	2,02 (0,37; 11,04)	0,4177	-

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

	Metaanaliza					1,60 (0,52; 4,89)	0,41	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	RE-COVER I	1226	97 (7,9)	1214	79 (6,5)	1,23 (0,91; 1,68)	0,1806	-
	RE-COVER II	1279	100 (7,8)	1289	100 (7,8)	1,01 (0,76; 1,35)	0,9543	-
	Metaanaliza					1,11 (0,90; 1,37)	0,34	-
Częstość występowania dyspepsji	RE-COVER I	1226	36 (2,9)	1214	7 (0,6)	<b>5,22 (2,31; 11,77)</b>	<b>0,0001</b>	<b>42,38 (29,4; 75,6)</b>
	RE-COVER II	1279	13 (1,0)	1289	2 (0,2)	<b>6,61 (1,49; 29,34)</b>	<b>0,0130</b>	<b>116,11 (68,9; 368,9)</b>
	Metaanaliza					<b>5,53 (2,71; 11,29)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>63,99 (n.a.; n.a.)</b>
Częstość występowania biegunki	RE-COVER I	1226	13* (1,0)	1214	2* (0,2)	1,35 (0,86; 2,12)	0,1885	-

\*wyliczone z wartości procentowych w AK wnioskodawcy

**Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i rywaroksabanu****Tabela 24. Wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa stosowania dabigatranu i rywaroksabanu poprzez wspólny komparator – VKA we wskazaniu: leczenie ŻChZZ (RE-COVER I, RE-COVER II, EINSTEIN-DTV, EINSTEIN-PE)**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
	DAB vs VKA	RYW vs VKA	DAB vs RYW
Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	1,31 (0,06; 27,00)	0,85 (0,29; 2,54)	1,54 (0,06; 39,42)
Wszystkie zgony	1,00 (0,66; 1,51)	0,97 (0,73; 1,28)	1,04 (0,63; 1,71)
Poważne krwawienie	0,76 (0,49; 1,18)	<b>0,55 (0,37; 0,81)</b>	1,38 (0,76; 2,49)
Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	<b>0,61 (0,49; 0,77)</b>	0,93 (0,81; 1,08)	<b>0,66 (0,50; 0,86)</b>
Zdarzenia niepożądane	<b>0,86 (0,76; 0,96)</b>	1,03 (0,94; 1,14)	<b>0,83 (0,71; 0,97)</b>
Poważne zdarzenia niepożądane	1,07 (0,90; 1,27)	0,95 (0,85; 1,07)	1,12 (0,91; 1,38)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	1,11 (0,9; 1,37)	1,16 (0,95; 1,42)	0,96 (0,71; 1,28)

Wyniki porównania pośredniego dabigatranu z rywaroksabanem wykazały istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień oraz zdarzeń niepożądanych w grupie dabigatranu w porównaniu do rywaroksabanu. Szansa wystąpienia tych punktów końcowych wśród pacjentów leczonych wnioskowaną technologią jest mniejsza dla poszczególnych punktów o odpowiednio 44% oraz 17% (OR odpowiednio: **0,66 (95% CI: 0,50; 0,86)** oraz **0,83 (95% CI: 0,71; 0,97)**).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych. Wg wyników pochodzących z włączonych do porównania badań, dabigatran i rywaroksaban charakteryzują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa, ocenianym na podstawie częstości występowania zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem, poważnych krwawień, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz częstością przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i leków z grupy heparyn drobnocząsteczkowych****Tabela 25. Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i leków z grupy heparyn drobnocząsteczkowych poprzez wspólny komparator – VKA (RE-COVER I, RE-COVER II, Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Veiga 2000, Lopez-Beret 2001, Beckman 2003, Kucher 2005)**

Badania HDCz vs VKA, w których oceniano przedmiotowy punkt końcowy	Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
		DAB vs VKA	HDCz vs VKA	DAB vs HDCz
Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Veiga 2000	Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	1,31 (0,06; 27,19)	0,32 (0,03; 3,15)	4,05 (0,09; 182,87)
Pini 1994, Das 1996,	Wszystkie zgony	1,00 (0,67; 1,51)	1,23 (0,63; 2,42)	0,81 (0,37; 1,80)



W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Lopaciuk 1999, Veiga 2000, Lopez-Beret 2001;				
Pini 1994, Lopaciuk 1999, Veiga 2000, Lopez-Beret 2001, Beckman 2003, Kucher 2005	<b>Poważne krwawienie</b>	0,76 (0,49; 1,18)	0,40 (0,15; 1,07)	1,90 (0,65; 5,55)
Pini 1994; Das 1996; Lopaciuk 1999, Veiga 2000, Lopez-Beret 2001, Kucher 2005	<b>Jakiegokolwiek krwawienie</b>	<b>0,67 (0,58; 0,77)</b>	<b>0,34 (0,18; 0,64)</b>	<b>1,97 (1,03; 3,74)</b>

Wyniki pośredniego porównania dabigatranu z substancjami z grupy heparyn drobnocząsteczkowych wykazały znamienne statystycznie wyższą szansę wystąpienia krwawienia jakiegokolwiek rodzaju w grupie pacjentów leczonych dabigatranem w porównaniu do pacjentów przyjmujących heparyny drobnocząsteczkowe. Wg powyżej przedstawionych danych, przyjmowanie dabigatranu powoduje niemal dwukrotnie wyższą szansę wystąpienia tego punktu końcowego w porównaniu do leków z grupy heparyn drobnocząsteczkowych (**OR: 1,97 (95% CI: 1,03; 3,74)**).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych. Wg wyników pochodzących z włączonych do porównania badań, dabigatran i rywaroksaban charakteryzują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa, ocenianym na podstawie częstości występowania zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem oraz poważnych krwawień.

#### **WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA DABIGATRANU WE WSKAZANIU: PROFILAKTYKA WTÓRNA ŻChZZ**

##### **Wyniki porównania bezpośredniego dabigatranu i antagonistów witaminy K**

**Tabela 26. Wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa stosowania dabigatranu i warfaryny (VKA) we wskazaniu: profilaktyka wtórna ŻChZZ (RE-MEDY)**

Punkt końcowy	Dabigatran		VKA (warfaryna)		OR (95% CI)	p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	1430	1 (0,1)	1426	1 (0,1)	1,00 (0,06; 15,96)	0,9984	-
Wszystkie zgony		17 (1,2)		19 (1,3)	0,89 (0,46; 1,72)	0,7311	-
Poważne krwawienie		13 (0,9)		25 (1,8)	0,51 (0,26; 1,01)	0,0531	-
Poważne lub klinicznie istotnie mniejsze krwawienie		80 (5,6)		145 (10,2)	<b>0,52 (0,39; 0,70)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>21,86 (15,3; 38,4)</b>
Jakiegokolwiek krwawienie		227 (19,4)		373 (26,2)	<b>0,68 (0,57; 0,81)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>14,74 (10,1; 26,9)</b>
Zdarzenia niepożądane		1029 (72,0)		1010 (98,4)	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>3,78 (3,5; 4,2)</b>
Poważne zdarzenia niepożądane		227 (15,9)		224 (21,8)	<b>0,68 (0,55; 0,83)</b>	<b>0,0002</b>	<b>16,78 (11,0; 35,7)</b>
Ostry zespół wieńcowy		13 (0,9)		3 (0,3)	3,13 (0,89; 11,01)	0,0756	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych		145 (10,1)		126 (8,8)	1,16 (0,91; 1,50)	0,2348	-

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Wyniki bezpośredniego porównania dabigatranu z warfaryną (lekiem z grupy antagonistów witaminy K) wykazały wyższość wnioskowanego leku nad komparatorem w zakresie poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień, gdzie szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie rywaroksabanu jest mniejsza

o niemal połowę (**OR: 0,52 (95% CI: 0,39; 0,70)**), jakichkolwiek krwawień, gdzie szansa wystąpienia zdarzenia w grupie rywaroksabanu zmniejsza się o ponad 30% (**OR: 0,68 (95% CI: 0,57; 0,81)**), zdarzeń niepożądanych, których szansa wystąpienia jest mniejsza o ponad 95% (**OR: 0,04 (95% CI: 0,02; 0,07)**),

a także w zakresie szansy wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, gdzie wynik badania wskazuje na ok. 30% mniejszą szansę wystąpienia w grupie dabigatranu ocenianego punktu końcowego (**OR: 0,68 (95% CI: 0,55; 0,83)**).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych. Wg wyników pochodzących z włączonej do porównania próby klinicznej, dabigatran i warfaryna charakteryzują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa, ocenianym na podstawie szansy wystąpienia zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem, poważnych krwawień, ostrego zespołu wieńcowego oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

### **Wyniki porównania bezpośredniego dabigatranu i placebo**

**Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania dabigatranu w porównaniu z placebo we wskazaniu: profilaktyka wtórna ŻChZZ (RE-SONATE)**

Punkt końcowy	DAB		VKA (WAR)		OR (95% CI)	p	NNTH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową		0 (0,0)		0 (0,0)	-	-	-
Wszystkie zgony		0 (0,0)		2 (0,3)	0,19 (0,01; 4,05)	0,2899	-
Poważne krwawienie		2 (0,3)		0 (0,0)	4,87 (0,23; 101,74)	0,3068	-
Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie		36 (5,3)		12 (1,8)	<b>3,02 (1,56; 5,86)</b>	<b>0,0011</b>	<b>28,79 (18,4; 66,2)</b>
Jakiegokolwiek krwawienie	681	72 (10,6)	662	39 (5,9)	<b>1,89 (1,26; 2,83)</b>	<b>0,0021</b>	<b>21,36 (13,1; 56,9)</b>
Zdarzenia niepożądane		346 (50,8)		324 (48,9)	1,08 (0,87; 1,33)	0,4944	-
Poważne zdarzenia niepożądane		47 (6,9)		60 (9,1)	0,74 (0,50; 1,11)	0,1447	-
Ostry zespół wieńcowy		1 (0,1)		1 (0,2)	0,97 (0,06; 15,57)	0,9840	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych		50 (7,3)		81 (12,2)	<b>0,57 (0,39; 0,82)</b>	<b>0,0028</b>	<b>20,44 (12,4; 58,1)</b>

Bezpośrednie porównanie dabigatranu i placebo wykazało gorszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w zakresie szansy występowania poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień oraz krwawień jakiegokolwiek rodzaju, gdzie iloraz szans wynosił odpowiednio: OR: **3,02 (95% CI: 1,56; 5,86)** i OR: **1,89 (95% CI: 1,26; 2,83)**. Jednocześnie wykazano wyższość dabigatranu w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Pacjenci leczeni przedmiotową substancją mają istotnie statystycznie niższą szansę uzyskania tego punktu końcowego (OR: **0,57 (95% CI: 0,39; 0,82)**).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych. Wg wyników pochodzących z włączonej do porównania próby klinicznej, dabigatran i placebo charakteryzują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa, ocenianym na podstawie szansy wystąpienia zgonu związanego z żylną chorobą

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem, poważnych krwawień, zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz ostrego zespołu wieńcowego.

### **Wyniki porównania pośredniego dabigatranu i rywaroksabanu**

**Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania dabigatranu i rywaroksabanu w ramach porównania pośredniego poprzez wspólny komparator – placebo we wskazaniu: profilaktyka wtórna ŻChZZ (EINSTEIN-EXT, RE-SONATE)**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
	DAB vs PLC	RYW vs PLC	DAB vs RYW
Zgon związany z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową*	n.d.	n.d.	n.d.
Wszystkie zgony	0,19 (0,01; 4,05)	0,49 (0,04; 5,45)	0,39 (0,01; 18,94)
Poważne krwawienie	4,87 (0,23; 101,74)	8,94 (0,48; 166,42)	0,55 (0,01; 36,98)
Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	3,02 (1,56; 5,86)	5,34 (2,35; 12,09)	0,57 (0,20; 1,62)

Wyniki porównania pośredniego badanych interwencji świadczą o braku istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich z ocenianych punktów końcowych. Porównywalny profil bezpieczeństwa dabigatranu i rywaroksabanu stwierdzono w zakresie: zgonów ogółem, poważnych krwawień oraz poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień. Porównanie pośrednie w zakresie wyników dotyczących zgonów związanych z ŻChZZ było natomiast niemożliwe do przeprowadzenia ze względu na fakt braku epizodów tego rodzaju w badaniu RE-SONATE.

### **Informacje Z ChPL Pradaxa 110**

„Dawka 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę może być stosowana w indywidualnych przypadkach, zgodnie z decyzją lekarza, jeśli ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest niskie, a ryzyko krwawienia wysokie.

(...) Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. CrCL < 30 mL/min). U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Pradaxa, czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.)”

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, opisanych w ChPL Pradaxa 110 (dabigatran), występujących wśród pacjentów z ŻChZZ zostały zaczerpnięte z prób klinicznych RE-COVER I i RE-COVER II (leczenie ŻChZZ) oraz RE-SONATE i RE-MEDY (prewencja wtórna ŻChZZ), w których dawka wnioskowanej substancji wynosiła 150 mg w dwóch podaniach (300 mg/dobę). Nie są bowiem dostępne wyniki analizy bezpieczeństwa dla dawki 110 mg (220 mg/dobę), a co za tym idzie, zdarzenia niepożądane wśród populacji pacjentów leczonych dabigartanem w dawce 110 mg (2 razy na dobę) utożsamiono z przedstawionymi poniżej wynikami dla produktu leczniczego Pradaxa 150.

### **Informacje z ChPL Pradaxa 150**

„W dwóch kontrolowanych czynnym leczeniem badaniach klinicznych dotyczących terapii ZŻG/ZP, tj. RE-COVER I i RE-COVER II, analizą bezpieczeństwa eteksylanu dabigatranu objęto w sumie 2456 pacjentów. Wszystkim pacjentom podawano eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Działania niepożądane obu leków, tj. eteksylanu dabigatranu i warfaryny, liczone od chwili podania pierwszej dawki eteksylanu dabigatranu lub warfaryny, po zakończeniu leczenia pozajelitowego (okres leczenia obejmujący wyłącznie terapię doustną). Uwzględnione zostały wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia dabigartanem. Uwzględniono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia warfaryną, z wyjątkiem tych, które wystąpiły w okresie leczenia równoczesnego między terapią warfaryną i leczeniem pozajelitowym. W

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

kontrolowanym czynnym leczeniem badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZŻG/ZP i w kontrolowanym placebo badaniu RE-SONATE dotyczącym prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej leczono w sumie 2114 pacjentów. Wszyscy pacjenci przyjmowali eteksylan dabigatranu w dawce 150 mg dwa razy na dobę.

Ogółem działania niepożądane występowały u (...) 14% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZŻG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZŻG/ZP.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące ogółem u (...) u 14,4% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZŻG/ZP. W badaniu RE-MEDY dotyczącym prewencji ZŻG/ZP oraz w badaniu RE-SONATE dotyczącym ZŻG/ZP krwawienie wystąpiło u odpowiednio 19,4% i 10,5% pacjentów.”

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Pradaxa 150, żadne z obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie występowały bardzo często (tj.  $\geq 1/10$ ), natomiast często (tj.  $\geq 1/100$ ) obserwowano następujące punkty końcowe: krwawienie z nosa, krwotok do przewodu pokarmowego, niestrawność, krwotok z odbytnicy, krwotok do skóry oraz krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwiomocz.

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W celu identyfikacji dodatkowych źródeł informacji na temat bezpieczeństwa stosowania dabigatranu w dawce 220 lub 300 mg/dobę, autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Analitycy AOTM, w dniu 05.11.2014 r. przeprowadzili kontrolne oraz aktualizujące wyszukiwanie, mające na celu odnalezienie dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku. W jego wyniku nie odnaleziono źródeł danych innych, niż włączone do AKL wnioskodawcy.

Informacje z AKL wnioskodawcy:

#### European Medicines Agency (EMA)

„Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) znaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Pradaxa:

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Pradaxa (obserwowane u więcej niż jednego pacjenta na 10) to krwawienia.

Leku Pradaxa nie należy stosować u pacjentów, u których występuje ciężkie zaburzenie czynności nerek, którzy mają obecnie znaczne krwawienie lub mają stan narażający ich na znaczne ryzyko poważnych krwawień. Lek nie może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwzakrzepowe,

z wyjątkiem szczególnych sytuacji, takich jak, gdy pacjent ma zmieniane leczenie z dabigatranu na inny lek lub ma zmieniane leczenie na dabigatran. Preparatu Pradaxa nie należy także stosować u pacjentów

z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów przyjmujących doustnie lub w iniekcji ketokonazol i itraconazol, cyklosporynę lub dronedaron.”

#### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL):

„W dniu 10 września 2013 roku Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) opublikował komunikat dotyczący stosowania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych Eliquis, Pradaxa, Xarelto.

Eliquis® (apiksaban), Pradaxa® (eteksylan dabigatranu) i Xarelto® (rywaroksaban) są doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, które w ostatnich latach były dopuszczone do stosowania we wskazaniach, w których przez dziesięciolecia stosowano antagonistów witaminy K (warfaryna, fenprokumon i acenokumarol) lub heparynę drobnocząsteczkową (LMWH). Inaczej niż w przypadku antagonistów witaminy K, podczas stosowania tych nowych leków nie ma konieczności regularnego monitorowania działania przeciwzakrzepowego.

Jednak badania kliniczne i doświadczenie po wprowadzeniu tych leków do obrotu wykazały, że występowanie ciężkich krwawień, w tym krwawień powodujących zgon, nie jest ograniczone do antagonistów witaminy K/HDCz, ale jest także istotnym ryzykiem również w przypadku nowych

W leczeniu i prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

doustnych leków przeciwzakrzepowych. Ponadto, zgłoszenia otrzymane po wprowadzeniu tych leków do praktyki klinicznej wskazują, że nie wszyscy lekarze przepisujący w/w leki są wystarczająco zaznajomieni z informacjami dotyczącymi postępowania w zakresie ryzyka krwawienia.

#### Zalecenia

W świetle powyższego, lekarze przepisujący powinni rozważyć ryzyko krwawienia u każdego pacjenta leczonego NOAC uwzględniając dawkowanie, przeciwwskazania oraz ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania tych leków. Między nowymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi występują różnice w zakresie przeciwwskazań, ale następujące przeciwwskazania są wspólne:

- Czynne krwawienie o istotnym znaczeniu klinicznym.
- Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli zostanie uznany za istotny czynnik ryzyka wystąpienia ciężkiego krwawienia. Mogą one obejmować czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny w obrębie mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, przebyty ostatnio krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzoną lub podejrzewaną obecność żyłaków przetyku, żyłno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych.
- Jednoczesne leczenie jakimikolwiek innymi produktami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną, heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna i inne) – z wyjątkiem zmiany leczenia z lub na nowy doustny lek przeciwzakrzepowy (Eliquis<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup>, Xarelto<sup>®</sup>) lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego.

Ważne jest, aby zwracać uwagę na zalecane dawkowanie oraz ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia. Informacje te dotyczą starannej oceny stosunku korzyści i ryzyka u pacjentów z nieprawidłowościami, stanami chorobowymi, lub poddawanych zabiegom i (lub) leczeniu (lekami takim jak NLPZ i lekami przeciwplytkowymi), zwiększającymi ryzyko wystąpienia ciężkiego krwawienia. Ponadto w czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawień, zwłaszcza u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka krwawienia.

Należy również zwracać uwagę na czynność nerek. Niewydolność nerek może być przeciwwskazaniem do stosowania lub powodem rozważenia niestosowania tych leków lub zmniejszenia ich dawki. Proszę zapoznać się z odpowiednimi informacjami o poszczególnych produktach, ponieważ zalecenia są różne dla tych trzech leków.

Nie ma obecnie specyficznego antidotum dla produktów Eliquis<sup>®</sup>, Pradaxa<sup>®</sup> lub Xarelto<sup>®</sup>. Informacje o każdym produkcie zawierają porady dotyczące leczenia w przypadku powikłań krwotocznych.

Odnaleziono także komunikat z 20 grudnia 2012 roku, zgodnie z którym produkt leczniczy Pradaxa<sup>®</sup> jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów ze sztuczną zastawką serca, wymagających leczenia przeciwzakrzepowego. Firma Boehringer Ingelheim informuje o wprowadzeniu nowego przeciwwskazania do stosowania leku Pradaxa<sup>®</sup> u pacjentów ze sztuczną zastawką serca, wymagających leczenia przeciwzakrzepowego.

W miejsce dotychczasowego ostrzeżenia w punkcie 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), niezalecającego stosowania leku Pradaxa<sup>®</sup> u pacjentów ze sztuczną zastawką serca wprowadzono przeciwwskazanie wynikające z nowych danych uzyskanych z badań klinicznych.”

#### Food and Drug Administration (FDA)/ MedWatch:

“Na stronie internetowej FDA/MedWatch odnaleziono dwa komunikaty dotyczące bezpieczeństwa zastosowania dabigatranu:

- Pradaxa (dabigatran): komunikat dotyczący bezpieczeństwa leku – mniejsze ryzyko udaru mózgu i zgonu, ale większe ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (13.05.2014).

FDA zakończyła niedawno nowe badanie porównujące dabigatran z warfaryną pod względem ryzyka związanego z udarem niedokrwiennym lub zakrzepem, krwawieniem do mózgu, dużym krwawieniem do przewodu pokarmowego, jakimkolwiek krwawieniem, zawałem serca i zgonem. Nowe badanie wykazało, że wśród nowych użytkowników leków na rozrzedzenie krwi, leczenie dabigatranem było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia udarów związanych z zakrzepami, krwawieniami do mózgu i zgonem niż warfaryna. Badanie wykazało również zwiększone ryzyko poważnych krwawień z przewodu pokarmowego związanych z leczeniem dabigatranem w porównaniu z warfaryną. Zagrożenie zawałem mięśnia sercowego był podobne dla obydwu leków.

Zalecenie: Pacjenci nie powinni przerywać stosowania leku Pradaxa (lub warfaryny) bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Zaprzeszanie stosowania leków na rozrzedzenie krwi, takich jak Pradaxa i warfaryna może zwiększać ryzyko udaru mózgu i prowadzić do trwałego kalectwa i zgonu. Lekarze przepisujący preparat Pradaxa powinni nadal? stosować się do zaleceń dawkowania leku na etykiecie.

- Pradaxa (dabigatran): komunikat dotyczący bezpieczeństwa – lek nie powinien być stosowany u pacjentów ze sztuczną zastawką serca (19.12.2012).

Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności (Food and Drug Administration, FDA) informuje pracowników służby zdrowia i pacjentów, że lek przeciwzakrzepowy Pradaxa (dabigatran) nie powinien być stosowany w celu zapobiegania udarom lub zakrzepom u pacjentów ze sztucznymi zastawkami serca. Badanie kliniczne w Europie (RE-ALIGN) zostało przerwane, ponieważ stosujący lek Pradaxa byli bardziej narażeni na udary, ataki serca i zakrzepy tworzące się na mechanicznych zastawkach serca, niż stosujący warfarynę. Wystąpiło również więcej przypadków krwawień po operacjach zastawek w przypadku pacjentów stosujących lek Pradaxa niż w przypadku pacjentów otrzymujących warfarynę.

Zalecenie: Pracownicy służby zdrowia powinni niezwłocznie zmienić leczenie u pacjenta z mechaniczną zastawką serca, który przyjmuje lek Pradaxa. Zastosowanie Pradaxa u pacjentów z innego rodzaju sztuczną zastawką wykonaną z naturalnej tkanki biologicznej nie zostało ocenione i nie jest zalecane. Pacjenci nie powinni przerywać przyjmowania leków przeciwzakrzepowych bez konsultacji z lekarzem. Nagłe zaprzestanie przyjmowania leku Pradaxa lub innych leków przeciwzakrzepowych może zwiększać ryzyko zakrzepów i udaru mózgu.”

W związku z licznymi komunikatami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pradaxa (dabigatran), by dostarczyć dane dotyczące bezpieczeństwa przedmiotowej substancji leczniczej

w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, poniżej przedstawiono informacje pochodzące z systemu EudraVigilance<sup>3</sup> prowadzonego przez EMA. Należy jednak podkreślić, iż system ten służy raportowaniu **podejrzewanych** działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Zawiera on zgłoszenia dokonane zarówno przez profesjonalistów z zakresu ochrony zdrowia jak i pacjentów, których związek z zastosowanym leczeniem nie został jednoznacznie potwierdzony. Należy więc z ostrożnością interpretować przedstawione dane.

Do września 2014 roku do rejestru EudraVigilance wpłynęło 22 595 zgłoszeń o przypadkach wystąpienia działań niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego Pradaxa, w tym aż 49,9% wszystkich zgłoszeń dotyczyło osób między 65. a 85. r.ż. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych, przekraczających 100 zgłoszeń, należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego, oraz zaburzenia naczyniowe.

---

<sup>3</sup> <http://www.adrreports.eu/PL/eudravigilance.html>

**Tabela 29. Działania niepożądane raportowane w systemie EudraVigilance**

Kategoria działań niepożądanych	Liczba zgłoszeń
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9410
Zaburzenia układu nerwowego	5527
Zaburzenia naczyniowe	3717
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3302
Zaburzenia ogólne i stany związane z podaniem leku	2930
Zaburzenia układu oddechowego	2662
Zaburzenia sercowe	2492
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	2484
Zaburzenia układu moczowego	2359
Diagnostyka	2140
Infekcje	1306
Reakcje skórne	702
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	615
Zaburzenia metaboliczne	579
Zaburzenia psychiczne	410
Procedury operacyjne i medyczne	393
Zaburzenia widzenia	332
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	313
Zaburzenia układu rozrodczego	240

[źródło: opracowanie własne na podstawie danych z systemu EudraVigilance]

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dabigatranu 110 mg (dawka 220 mg/dobę) oraz dabigatranu 150 mg (dawka 300 mg/dobę) w dwóch wskazaniach: leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz prewencja wtórna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Dla każdego ze wskazań przeprowadzono odrębne analizy, w których porównywano dabigatran z:

- rywaroksabanem, substancjami z grupy antagonistów witaminy K oraz substancjami z grupy heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniu: leczenie ŻChZZ, a także:
- rywaroksabanem, substancjami z grupy antagonistów witaminy K i placebo we wskazaniu prewencja wtórna ŻChZZ.

Z powodu braku dowodów naukowych, dostarczających danych umożliwiających bezpośrednie zestawienie efektywności klinicznej dabigatranu z wszystkimi ze zdefiniowanych komparatorów, w analizie wykorzystano dwa typy porównań: bezpośrednie (DAB vs. VKA oraz DAB vs. PLC) oraz pośrednie (DAB vs HDCz oraz DAB vs. rywaroksaban) poprzez wspólny komparator – VKA oraz PLC.

Ostatecznie, do oceny efektywności klinicznej dabigatranu, stosowanego w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ wykorzystano dane pochodzące z 14 randomizowanych badań klinicznych, opisanych w 16 publikacjach. Jedenaście z nich poświęconych było populacji leczonej na ŻChZZ, natomiast pozostałe 3 dotyczyły prewencji wtórnej ŻChZZ:

- Leczenie ŻChZZ:
  - 2 badania porównujące dabigatran z antagonistą witaminy K (RE-COVER I, RE-COVER II);
  - 2 badania porównujące rywaroksaban z antagonistą witaminy K (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE);
  - 7 badań porównujących heparyny drobnocząsteczkowe z antagonistą witaminy K (Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Vegia 2000, Lopez-Beret 2001, Beckman 2003, Kucher 2005);
- Prewencja wtórna ŻChZZ:

W leczeniu i prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

- 1 badanie porównujące dabigatran z antagonistą witaminy K (RE-MEDY);
- 1 badanie porównujące dabigatran z placebo (RE-SONATE);
- 1 badanie porównujące rywaroksaban z placebo (EINSTEIN-EXT).

Wszystkie z powyższych badań poddają analizie skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu w zalecanej dziennej dawce 300 mg (2 x 150 mg), natomiast żadne nie dostarcza informacji dotyczących stosowania wnioskowanego leku w dawce 220 mg (2 x 110 mg), która również jest przedmiotem oceny niniejszej analizy).

### **Podsumowanie analizy skuteczności klinicznej:**

#### **LECZENIE ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ**

##### **Dabigatran vs antagoniści witaminy K**

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs VKA (warfaryna) wykazały porównywalny profil skuteczności klinicznej badanych interwencji w zakresie wszystkich z analizowanych punktów końcowych, tj. szansy wystąpienia nawrotu ŻChZZ, zarówno po 6 miesiącach, jak i po wydłużonym o 30 dni czasie obserwacji, a także w zakresie szansy wystąpienia objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończonych zgonem. Różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej zarówno w wynikach pojedynczych badań, jak też w ramach przeprowadzonej metaanalizy danych.

##### **Dabigatran vs rywaroksaban**

Pośrednie porównanie DAB vs RYW poprzez wspólny komparator – VKA, nie wykazało znamiennych statystycznie różnic między interwencjami. Zbliżony poziom skuteczności klinicznej porównywanych interwencji stwierdzono w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończonych zgonem.

##### **Dabigatran vs substancje z grupy heparyn drobnocząsteczkowych**

Pośrednie porównanie DAB vs HDCz poprzez wspólny komparator – VKA, wykazało brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami. Zbliżony poziom skuteczności klinicznej porównywanych interwencji stwierdzono w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończonych zgonem.

#### **PREWENCJA WTÓRNA ŻYLNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ**

##### **Dabigatran vs antagoniści witaminy K**

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs VKA (warfaryna) świadczą o porównywalnym profilu skuteczności klinicznej badanych interwencji w zakresie wszystkich z analizowanych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończonych zgonem.

##### **Dabigatran vs. placebo**

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs PLC wykazały wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie wszystkich z ocenianych punktów końcowych, tj. szansy wystąpienia:

- nawrotu ŻChZZ (**OR: 0,07 (95% CI: 0,02; 0,24)**);
- objawowej zakrzepicy żył głębokich (**OR: 0,09 (9,02; 0,37)**),
- objawowej zatorowości płucnej niezakończonych zgonem (**OR: 0,07 (0,01; 0,52)**).

##### **Dabigatran vs. rywaroksaban**

Wyniki porównania pośredniego DAB vs RYW poprzez wspólny komparator - PLC świadczą o braku istotnych statystycznie różnic między badanymi interwencjami w zakresie wszystkich z ocenianych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończonych zgonem.

### **Podsumowanie analizy bezpieczeństwa:**

##### **Dabigatran vs antagoniści witaminy K**



W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Bezpośrednie porównanie DAB vs VKA (warfaryna) wykazało następujące istotne statystycznie różnice między porównywanymi interwencjami:

- Wyniki pojedynczych badań (RE-COVER I, RE-COVER II) oraz wyniki metaanalizy:
  - poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (OR: **0,61 (95% CI: 0,49; 0,77)**) – różnica na korzyść DAB;
  - jakiegokolwiek krwawienia (OR: **0,67 (95% CI: 0,58; 0,77)**) – różnica na korzyść DAB;
  - dyspepsja (OR: **5,53 (95% CI: 2,71; 11,29)**) – różnica na niekorzyść DAB;
- Wyniki jednego z badań (RE-COVER II) oraz wyniki metaanalizy:
  - zdarzenia niepożądane (OR: **0,86 (95% CI: 0,76; 0,96)**) – różnica na korzyść DAB.

Powyższe wartości są wynikami metaanalizy badań RE-COVER I oraz RE-COVER II.

W zakresie pozostałych punktów końcowych, tj. zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, wszystkich zgonów, poważnych krwawień, poważnych zdarzeń niepożądanych, ostrego zespołu wieńcowego, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz częstości występowania biegunki, ocenianych wyłącznie w badaniu RE-COVER I.

#### Dabigatran vs rywaroksaban

Wyniki porównania pośredniego DAB vs RYW poprzez wspólny komparator - VKA, wykazały następujące różnice, które osiągnęły poziom istotności statystycznej:

- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (OR: **0,66 (95% CI: 0,50; 0,86)**) – różnica na korzyść DAB;
- zdarzenia niepożądane (OR: **0,83 (95% CI: 0,71; 0,97)**) – różnica na korzyść DAB.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie szansy wystąpienia pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj. zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem, poważnych krwawień, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz częstością przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

#### Dabigatran vs leki z grupy heparyn drobnocząsteczkowych

Wyniki porównania pośredniego DAB vs HDCz poprzez wspólny komparator - VKA, wykazały jedną różnicę, która osiągnęła poziom istotności statystycznej:

- krwawienie jakiegokolwiek rodzaju (OR: **1,97 (95% CI: 1,03; 3,74)**) – różnica na niekorzyść DAB.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj.: zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem oraz poważnych krwawień.

#### PROFILAKTYKA WTÓRNA ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

##### Dabigatran vs substancje z grupy antagonistów witaminy K

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs VKA (warfaryna) wykazały następujące różnice, które osiągnęły poziom istotności statystycznej:

- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (OR: **0,52 (95% CI: 0,39; 0,70)**) – różnica na korzyść DAB;
- jakiegokolwiek krwawienia (OR: **0,68 (95% CI: 0,57; 0,81)**) – różnica na korzyść DAB;
- zdarzenia niepożądane (OR: **0,04 (95% CI: 0,02; 0,07)**) – różnica na korzyść DAB;
- poważne zdarzenia niepożądane (OR: **0,68 (95% CI: 0,55; 0,83)**) – różnica na korzyść DAB.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj. zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem, poważnych krwawień, ostrego zespołu wieńcowego oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

### Dabigatran vs placebo

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs PLC wykazały następujące różnice, które osiągnęły poziom istotności statystycznej:

- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (OR: **3,02 (95% CI: 1,56; 5,86)**) - różnica na niekorzyść DAB;
- jakiegokolwiek krwawienia (OR: **1,89 (95% CI: 1,26; 2,83)**) – różnica na niekorzyść DAB;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (OR: **0,57 (95% CI: 0,39; 0,82)**) – różnica na korzyść DAB.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj.: zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem, poważnych krwawień, zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz ostrego zespołu wieńcowego.

### Dabigatran vs rywaroksaban

Wyniki pośredniego porównania DAB vs RYW poprzez wspólny komparator – PLC nie wykazały różnic, które osiągnęły poziom istotności statystycznej w zakresie każdego z następujących punktów końcowych: zgony ogółem, poważne krwawienia oraz poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia. Świadczy to o porównywalnym profilu bezpieczeństwa DAB i RYW .

### PODSUMOWANIE INFORMACJI Z ChPL Pradaxa:

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, żadne z obserwowanych działań niepożądanych nie występowały bardzo często (tj.  $\geq 1/10$ ), natomiast często (tj.  $\geq 1/100$ ) obserwowano następujące punkty końcowe: krwawienie z nosa, krwotok do przewodu pokarmowego, niestrawność, krwotok z odbytnicy, krwotok do skóry oraz krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwiomocz.

## **4. Ocena analizy ekonomicznej**

### **4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne**

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, autorzy AW przeszukali główne medyczne bazy danych: Medline (Elsevier), Embase oraz The Cochrane Library. Nie przeszukano innych potencjalnych źródeł danych, takich jak CEAR (Cost-Effectiveness Analysis Registry), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), bazy ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research) oraz NIHR (National Institute for Health and Research), a także portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

W strategii użyto co do zasady prawidłowych słów kluczowych oraz operatorów Boole'a. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 23 czerwca 2014 r., a zaktualizowane w dniu 15 sierpnia 2014 r.

Spośród 587 uzyskanych rekordów 5 pozycji włączono do dalszej analizy po dokonaniu selekcji na podstawie tytułów i abstraktów oraz eliminacji duplikatów. W wyniku analizy pełnotekstowej ostatecznie do analizy włączono 1 opracowanie (Wolowacz 2013), dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, a dotyczące części analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Pradaxa (dabigatran etexilate) stosowanego w prewencji wtórnej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej.

**Tabela 30. Opublikowane analizy ekonomiczne**

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Wolowacz 2013</b>	Wielka Brytania	Dabigatran w dawce 150 mg p.o. dziennie vs. placebo stosowane przez 6 miesięcy od zakończenia 6- lub 18-miesięcznej terapii antykoagulantami	Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywni (60-letni) Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, średnie łączne koszty leczenia w przyjętym horyzoncie czasowym wynoszą £7 152 oraz £7 520 odpowiednio dla dabigatranu oraz placebo, a zysk QALY oszacowano odpowiednio na 13,088 oraz 13,070. Wyniki analizy sugerują więc, że dabigatran jest terapią dominującą, tj. tańszą i skuteczniejszą. Prawdopodobieństwo, że dabigatran jest opcją kosztowo-użyteczną w porównaniu z placebo przy prognozie gotowości do płacenia równym £20 000 per QALY wynosi 64%.

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza została przygotowana w celu oceny opłacalności stosowania preparatu Pradaxa (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu z analogami witaminy K (VKA) (leczenie + prewencja), heparynami drobnocząsteczkowymi (HDCz) (leczenie) oraz rywaroksabanem (leczenie + prewencja).

##### Technika analityczna

Technika użyteczności kosztów (CUA) dla porównania z analogami witaminy K i HDCz.

Technika minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z rywaroksabanem.

##### Interwencja

Produkt leczniczy Pradaxa (dabigatran) w dawce 150 mg dwa razy dziennie, a u osób powyżej 80 roku życia 110 mg dwa razy dziennie ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia (zgodnie z ChPL).

W modelu założono, iż podział rynku sprzedaży pomiędzy dwoma rodzajami opakowań preparatu Pradaxa wyniesie [ ] i [ ], odpowiednio dla opakowania zawierającego tabletki po 150 mg i 110 mg (szacunki wnioskodawcy). A zatem średnia dawka, ważona szacowanymi udziałami w rynku, została przyjęta na poziomie 140 mg dwa razy dziennie.

Analizowana technologia dostępna jest obecnie w ramach grupy limitowej „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych” w innym niż wnioskowane wskazaniu - dabigatran finansowany jest we wskazaniu: „Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna”.

##### Komparator

Antagoniści witaminy K, tj. refundowane w ocenianym wskazaniu warfaryna oraz acenokumarol w dawce zgodnej z ChPL, zapewniającej utrzymanie INR w przedziale terapeutycznym 2,0-2,5 (w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ zakres terapeutyczny INR wynosi 2,0-3,0).

Heparyny drobnocząsteczkowe, tj. refundowane m. in. w ocenianym wskazaniu enoksaparyna, dalteparyna i nadroparyna w dawce zgodnej z ChPL.

Xarelto (rywaroksaban) w dawce zgodnej z ChPL (15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 21 dni, a następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP). Aktualnie produkt leczniczy Xarelto jest refundowany we wskazaniu: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych” – dawki 15 i 20 mg (kody EAN: 5909990910601, 5909990910663, 5909990910700) oraz „Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna” – analogicznym z aktualnie refundowanym wskazaniem ocenianego leku - dawka 10 mg (kod EAN: 5909990658145).

### **Komentarz analityka AOTM:**

Model ekonomiczny wnioskodawcy w ramach porównania dabigatranu z antagonistami witaminy K korzysta z danych klinicznych dotyczących samej tylko warfaryny. Wnioskodawca argumentuje przy tym, że brak jest przesłanek klinicznych aby różnicować efektywność kliniczną obu antagonistów witaminy K, uznaje więc że można przyjąć, że efekty zdrowotne związane ze stosowaniem acenokumarolu są takie same jak dla warfaryny. Podejście takie nie zostało jednak należycie uzasadnione ani poparte wiarygodnymi dowodami naukowymi. Biorąc pod uwagę, że dzienny koszt terapii warfaryną jest z perspektywy NFZ niższy niż dzienny koszt terapii acenokumarolem, podejście wnioskodawcy uwzględniające jako komparator jednocześnie warfarynę i acenokumerol (którego udział w rynku sprzedaży oszacowano na 57%) faworyzuje ramię technologii wnioskowanej (wyższe koszty w ramieniu komparatora niż przy uwzględnieniu samej tylko warfaryny). Agencja zweryfikowała wpływ przyjętych przez wnioskodawcę założeń na wyniki końcowe analizy ekonomicznej. Uwzględnienie wyłącznie warfaryny jako głównego komparatora w analizie ekonomicznej powoduje wzrost współczynnika ICUR o ok. 1000 PLN i tym samym nie zmienia wnioskania z przedstawionej analizy wnioskodawcy. W przypadku perspektywy poszerzonej ma miejsce sytuacja odwrotna – dzienny koszt terapii warfaryną jest wyższy od kosztu dawki dobowej acenokumarolu, co przekłada się odpowiednio na wartość współczynnika ICUR w zakresie analogicznym do opisanego wyżej.

### **Perspektywa**

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz poszerzonej NFZ i pacjenta, ze względu na zachodzące współpłacenie.

### **Horyzont czasowy**

CUA: dożywotni (60-letni)

CMA: w przypadku leczenia 6 miesięcy (26 tygodni), natomiast w przypadku leczenia i prewencji wtórnej 12 miesięcy (52 tygodnie) na podstawie przeciętnego okresu obserwacji w badaniach klinicznych

### **Dyskontowanie**

CUA: zgodnie z wytycznymi AOTM przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

CMA: brak ze względu na horyzont czasowy analizy nieprzekraczający 1 roku.

### **Koszty**

CUA: w analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty substancji czynnych, koszty diagnostyki, koszty podania i monitorowania, koszty hospitalizacji ŻChZZ, koszty leczenia powikłań.

CMA: w analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków – nie analizowano innych kosztów ze względu na fakt, że dabigatran i rywaroksaban nie różnią się między sobą w zakresie monitorowania leczenia, a koszt podania w ich przypadku nie występuje.

### **Koszty substancji czynnych:**

Wnioskodawca złożył wnioski refundacyjne dla 2 rodzajów opakowań preparatu Pradaxa:

- 150 mg x 30 tabletek,

- 110 mg x 30 tabletek.

Cena zbytu netto dabigatranu wg propozycji producenta wynosi [ ] dla obu wnioskowanych dawek.

W leczeniu i prewencji wtórnej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej

Koszt dobowej dawki dabigatranu z perspektywy NFZ oparto na koszcie refundacji preparatu wyznaczającego limit w grupie 22.0 *Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych*. Wg danych MZ (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. aktualne na dzień złożenia wniosków; zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.) limit finansowania wynosi 157,93 PLN i wyznacza go preparat Clexane, 10 amp.–strz. a 0,6 ml. Oszacowane ceny i odpłatności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Koszty dabigatranu przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy (przy założeniu poziomu odpłatności pacjenta – 30%)**

Kategoria	Pradaxa 110 mg 30 tabl.	Pradaxa 150 mg 30 tabl.
Cena zbytu netto [PLN]		
Urzędowa cena zbytu [PLN]		
Cena hurtowa brutto [PLN]		
Cena detaliczna [PLN]		
Liczba DDD w opakowaniu (DDD wg WHO – 220 mg)	15	20,45
Limit finansowania za DDD w grupie limitowej 22.0	5,26	
Wysokość limitu finansowania [PLN]	78,97	107,68
Odpłatność [%]	30%	30%
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]		
Koszt NFZ [PLN]	55,28	75,38
Koszt dawki dobowej (PDD) z perspektywy NFZ [PLN]*	3,69	5,03
Średni koszt dawki dobowej ważony udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Pradaxa		
Koszt dawki dobowej z perspektywy NFZ [PLN]	4,69	
Koszt dawki dobowej z perspektywy łącznej [PLN]	10,37	

\* - zakładając, że dawka dobową to 2 tabletki, wtedy każde z wnioskowanych opakowań zawiera taką samą ilość dobowych dawek – 15.

#### **Komentarz analityka AOTM:**

Należy zauważyć, że limit finansowania wyznaczono w oparciu o DDD (Pradaxa 110 mg zawiera 15 DDD, Pradaxa 150 mg zawiera 20,45 DDD), dlatego limit finansowania jest inny dla każdego opakowania, natomiast gdyby wyznaczać limit finansowania w oparciu o PDD limit finansowania obu opakowań byłby na tym samym poziomie. Wyznaczanie limitu finansowania w oparciu o PDD wiązałoby się z większą dopłatą pacjenta do opakowania 150 mg. Ustawa refundacyjna dopuszcza szacowanie wysokości limitu finansowania w oparciu o PDD zamiast DDD (art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji – „w przypadku, gdy DDD jest niższe od najczęściej stosowanej dawki leku (PDD) podstawę limitu minister właściwy do spraw zdrowia może wyznaczyć na podstawie PDD”). Wnioskodawca zakłada, że [ ] pacjentów będzie przyjmowało dawkę dzienną na poziomie 300 mg, a więc wyższą od DDD, istnieją więc możliwości szacowania limitu finansowania w oparciu o PDD.

Koszt VKA oszacowano na podstawie obwieszenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków z dnia 24 czerwca 2014 r. (ceny nie uległy zmianie w stosunku do obwieszczenia aktualnie obowiązującego) oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do kwietnia 2014 r. (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>). W przypadku VKA obowiązują odpłatności ryczałtowa. Oszacowany koszt dawki dobowej przedstawia tabela poniżej.

W leczeniu i prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

**Tabela 32. Koszt dawki dobowej VKA**

Dawka dobową	Udział w rynku sprzedaży	Koszt dawki dobowej	
		Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa poszerzona [PLN]
acenokumarol			
4 mg	57%	0,1123	0,1977
warfaryna			
5 mg	11%	0,0935	0,2900
	32%	0,0936	0,2752
Średni koszt dawki dobowej VKA		<b>0,1042</b>	<b>0,2327</b>

Koszt HDCz oszacowano na podstawie tych samych źródeł co w przypadku VKA. W przypadku HDCz obowiązuje odpłatność ryczałtowa. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt jednostki leku oraz koszt dawki dobowej.

**Tabela 33. Koszty heparyn drobnocząsteczkowych**

Koszt jednostki leku (mg/j.m.)		Dawka dobową*	Koszt dawki dobowej		Udział w rynku sprzedaży†
Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa poszerzona [PLN]		Perspektywa NFZ [PLN]	Perspektywa poszerzona [PLN]	
enoksaparyna					
0,2546	0,2778	1,5 mg/kg	28,6410	31,2470	74%
dalteparyna					
0,0020	0,0022	200 j.m./kg**	30,5634	32,7969	12%
nadroparyna					
0,0018	0,0021	172 j.m./kg	22,8088	26,8431	14%
Średni koszt dawki dobowej HDCz			<b>28,0552</b>	<b>30,8164</b>	-

\* - średnia waga – 75 kg; \*\* - dawkowanie dla 1. miesiąca terapii; \*\*\* odsetki na podstawie DDD

Koszt rywaroksabanu oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do kwietnia 2014 r. W przypadku rywaroksabanu odpłatność zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ wynosi 30%. Refundowane w analizowanym wskazaniu są trzy rodzaje opakowań preparatu. Zgodnie z ChPL założono, że opakowanie zawierające tabletki po 15 mg przeznaczone jest do leczenia fazy ostrej (dawka dobową równą 30 mg przez 21 dni), natomiast opakowanie zawierające tabletki po 20 mg stosowane jest w profilaktyce wtórnej (20 mg na dobę od 22 doby leczenia). Koszty pojedynczej dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Koszty rywaroksabanu na podstawie obwieszczenia MZ (odpłatność 30% dla pacjenta)**

Lek	Opakowanie	Dawka dobową	Udział w sprzedaży dawek dobowych	Koszt dawki dziennej (perspektywa NFZ) [PLN]	Koszt dawki dziennej (perspektywa poszerzona) [PLN]
Xarelto 20 mg	20 mg x 14	20 mg	100%	7,3700	10,7429
<b>Średnia ważona udziałami:</b>				<b>7,3700</b>	<b>10,7429</b>
Xarelto 15 mg	15 mg x 14	30 mg	54,90%	11,0543	21,2486
	15 mg x 42		45,10%	11,0548	20,2743
<b>Średnia ważona udziałami:</b>				<b>11 0545</b>	<b>20 8092</b>

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ze względu na fakt, iż w fazie ostrej ŻChZZ pacjenci leczeni dabigatranem (100%) oraz rywaroksabanem (65% na podstawie badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE) otrzymują przez pierwsze 6 dni leczenia heparyny drobnocząsteczkowe, w przeprowadzonej dla porównania dabigatranu z rywaroksabanem analizie minimalizacji kosztów uwzględniono ich koszt (patrz tabela 33 wyżej). Należy przy tym podkreślić, że uwzględnienie kosztów HDCz jest podejściem konserwatywnym, ponieważ w rzeczywistości większość pacjentów rozpoczyna leczenie w warunkach szpitalnych i koszty HDCz nie mają bezpośredniego wpływu na wydatki płatnika publicznego. Nie mniej jednak ze względu na fakt, że wyższy odsetek pacjentów leczonych dabigatranem otrzymuje HDCz w porównaniu do leczonych rywaroksabanem, zdecydowano się uwzględnić te koszty w analizie.

Diagnostyka ŻŻG obejmuje: EKG, oznaczenie stężenia dimeru D oraz USG dopplerowskie, a ZP: EKG, RTG klatki piersiowej oraz angiografię tomografii komputerowej tętnic płucnych. Wycenę punktową przyjęto na podstawie odpowiedniego zarządzenia Prezesa NFZ.

W modelu wyróżniono trzy rodzaje wizyt związanych z monitorowaniem leczenia:

- wizyty ambulatoryjne w leczeniu fazy ostrej ŻChZZ;
- wizyty związane z dostosowywaniem dawki (dotyczy wyłącznie VKA – 1. miesiąc leczenia);
- wizyty ambulatoryjne w fazie przewlekłej ŻChZZ (od 2. miesiąca leczenia).

Leczenie VKA wiąże się z kontrolą wskaźnika INR, co wymaga częstszego monitorowania (zwiększona liczba wizyt obserwowana jest zwłaszcza w 1. miesiącu leczenia). Częstość wizyt ambulatoryjnych przyjęto na podstawie opinii ekspertów.

Koszty padania odnoszą się do HDCz podawanych w iniekcji podskórnej, lecz *de facto* są zerowe ponieważ na podstawie badania Watts 2006 przyjęto, że 87% pacjentów wykonuje iniekcje samodzielnie, a pozostałe podania wykonywane przez pielęgniarkę POZ są rozliczane poprzez roczną stawkę kapitacyjną.

Koszty hospitalizacji z powodu ŻŻG oraz ZP szacowano na podstawie danych NFZ dla grup JGP z 2013 r. (E55 i D16). Średni koszt pojedynczej hospitalizacji przyjęto jako średnią ważoną udziałem hospitalizacji planowej oraz nieplanowej. W modelu założono, że w fazie ostrej leczenia ŻChZZ wszyscy pacjenci (100%), u których rozpoznano ZP wymagają hospitalizacji, natomiast w przypadku ŻŻG odsetek ten wynosi jedynie      (na podstawie opinii ekspertów).

W ramach kosztów powikłań w analizie brano pod uwagę koszty poważnych krwawień śródczaszkowych, poważnych krwawień pozaczaszkowych, klinicznie istotnych mniejszych krwawień, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego, ciężkiego zespołu zakrzepowego, zawału serca i niestabilnej dławicy piersiowej.

### Użyteczności

Na potrzeby CUA wartości użyteczności zaczerpnięto przede wszystkim z badań RE-COVER I i RE-COVER II (dane niepublikowane). W badaniach stosowano kwestionariusz EQ-5D podczas 2 wizyty (dzień 1), 6. wizyty (po 3 miesiącach) i 9. wizyty (po 6 miesiącach). Nie zidentyfikowano istotnych różnic w wynikach EQ-5D pomiędzy leczonymi grupami i z tego względu wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia oszacowano na podstawie łącznych wyników dla obu leczonych grup. Oddzielne wartości spadku użyteczności (dekrementy) dla ŻŻG i ZP oszacowano na podstawie różnicy pomiędzy średnią wartością użyteczności EQ-5D na początku badania i po 3 miesiącach u pacjentów wyłącznie z objawową ŻŻG i u pacjentów wyłącznie z objawową ZP.

Spadek użyteczności podczas aktywnej terapii warfaryną lub HDCz zaczerpnięto z publikacji Marchetti 200112 (oszacowany dla 48 pacjentów leczonych w lokalnej klinice leczenia przeciwkrzepliwego we Włoszech przy użyciu metody handlu czasem (TTO ang. time trade-off).

Redukcję wartości użyteczności dla wszystkich poważnych krwawień (bez rozróżnienia na wewnętrz- i zewnątrzczaszkowe) i dla klinicznie istotnych mniejszych krwawień zaczerpnięto z analizy danych zebranych w badaniach RE-COVER I i RE-COVER II (raport firmy MAPI Analysis of EQ-5D data collected in RE-COVER and RE-COVER II studies, and in RE-SONATE study, 2013, dane nieopublikowane). Przyjęto, że utrata użyteczności z powodu dużych krwawień będzie równa różnicy pod względem zmiany w średniej wartości EQ-5D pomiędzy wartością wyjściową a wartością uzyskaną podczas 9. wizyty pomiędzy pacjentami ze stwierdzoną wyłącznie ŻChZZ i pacjentami ze stwierdzonymi wyłącznie ŻChZZ i poważnym krwawieniem = 0,16 – 0,29 = -0,13.

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Wartość utraty użyteczności z powodu klinicznie istotnych mniejszych krwawień założono jako równą różnicom pod względem zmiany w średniej wartości EQ-5D pomiędzy wartością wyjściową i wartością uzyskaną podczas 9. wizyty pomiędzy pacjentami ze stwierdzoną wyłącznie ŻChZZ i pacjentami ze stwierdzonymi wyłącznie ŻChZZ i klinicznie istotnym mniejszym krwawieniem =  $0,25 - 0,29 = -0,04$ .

Redukcję wartości użyteczności w przypadku pacjentów niepełnosprawnych wskutek krwawienia śródczaszkowego przyjęto na podstawie badania Wolowacz 2009, w którym wykorzystano średnią z 109 opublikowanych oszacowań dla udaru.

Dekrementy użyteczności dla osób, które przeżyły zawał mięśnia sercowego i niestabilną dławicę piersiową przyjęto na podstawie opublikowanej literatury (Sullivan 2011).

Oszacowania użyteczności dla zespołu pozakrzepowego uzyskano od 30 zdrowych ochotników i 30 lekarzy przy użyciu metody standard gamble (Lenert 1997). Miary użyteczności odjęto od pełnego zdrowia (1,0), aby obliczyć dekrement.

## Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w Excelu modelu kohortowego Markowa dotyczącego leczenia i prewencji wtórnej ŻChZZ. Model został stworzony przez firmę RTI Health Solutions na zlecenie wnioskodawcy. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Dodatkowo, w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa model uzupełniono o dane z przeprowadzonej analizy klinicznej.

Do modelu włączani są pacjenci, u których zdiagnozowano żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, w następstwie czego otrzymują dabigatran lub jeden z komparatorów. Przejście w modelu do nawrotu ŻChZZ zdefiniowane zostało w ten sam sposób jak główny punkt końcowy we włączonych do analizy badaniach klinicznych, tj. nawrót objawowej ŻChZZ lub związany z nią zgon. Pacjenci spełniający ten punkt końcowy w którymkolwiek z cykli modelu mogą mieć:

- ZP niezakończoną zgonem,
- proksymalną ŻŻG (bez ZP),
- dystalną ŻŻG (bez ZP lub proksymalnej ŻŻG) lub
- zgon związany z ŻChZZ.

Wszyscy pacjenci włączeni do modelu ze zdiagnozowaną ZP narażeni są na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH). Pacjenci, którzy doświadczyli ZP już w modelu, również obarczeni są tym ryzykiem. Wszyscy chorzy włączeni do modelu ze zdiagnozowaną ŻŻG narażeni są na wystąpienie zespołu pozakrzepowego (PTS). U pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu ŻŻG w modelu, również istnieje takie ryzyko. W ramach przeglądu literatury zidentyfikowano dane świadczące o tym, że łagodny PTS w mało znaczący sposób wpływa na jakość życia. Po uwzględnieniu tego faktu, w modelu rozpatrywany jest wyłącznie ciężki PTS.

Po odnotowaniu pierwszego nawrotu ŻChZZ, zakłada się, że pacjenci przerywają dotychczasową terapię i rozpoczynają lub też ponownie wdrażają standardowy schemat terapii, jakim jest przyjmowanie HDCz, a następnie warfaryny. W przebiegu standardowego leczenia warfaryną spowodowanego nawrotu ŻChZZ pacjenci nadal narażeni są na wystąpienie nawrotu ŻChZZ, w takim samym stopniu jak chorzy przyjmujący warfarynę, u których takiego wydarzenia jeszcze nie odnotowano. W trakcie przyjmowania leków z pierwszego wyboru (w modelu: dabigatran, warfaryna lub heparyna drobnocząsteczkowa), jak i stosowania standardowego schematu terapii (HDCz + warfaryna) spowodowanego wystąpieniem nawrotu ŻChZZ, pacjenci są narażeni na krwawienie. Bazowe prawdopodobieństwo krwawienia w modelu oszacowano na podstawie złożonego punktu końcowego, jakim jest: poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (MCRB; analiza na podstawie badań RE-COVER). Założono, że krwawienia, które nie zostały zakwalifikowane jako MCRB (np. drobne krwawienia) mają pomijalny wpływ na koszty oraz HRQoL i wyłączono je z modelu. Poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, które może wystąpić w którymkolwiek z cykli modelu, zdefiniowane jest jako:

- krwawienie śródczaszkowe (ICH),
- inne poważne krwawienie (MBE) lub
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie (CRNBE).

ICH może zakończyć się trwałym wyłączeniem z badania, zgonem lub odzyskaniem zdrowia. MBE prowadzi natomiast do zgonu lub odzyskania zdrowia. Po wystąpieniu zdarzeń, takich jak MBE lub ICH, zakłada się, że wszyscy pacjenci przerywają leczenie i nie są więcej narażeni na krwawienia, ale wciąż występuje u nich ryzyko nawrotu ŻChZZ. Pacjenci w modelu mogą doświadczyć maksymalnie



W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

---

dwóch poważnych krwawień (ICH lub MBE pozaczaskowe) w trakcie całego czasu trwania leczenia przeciwkrzepliwego. Jeden incydent krwawienia może pojawić się w trakcie leczenia lekiem z pierwszego wyboru oraz jeden później w trakcie ponownego wznowienia leczenia heparynami drobnocząsteczkowymi (HDCz) + warfaryną (w przypadku nawrotu ŻChZZ).

Przyjmuje się, że CRNBE nie może zakończyć się zgonem i wszyscy pacjenci odzyskują zdrowie. CRNBE nie powoduje przerwania leczenia i może wystąpić w którymkolwiek cyklu.

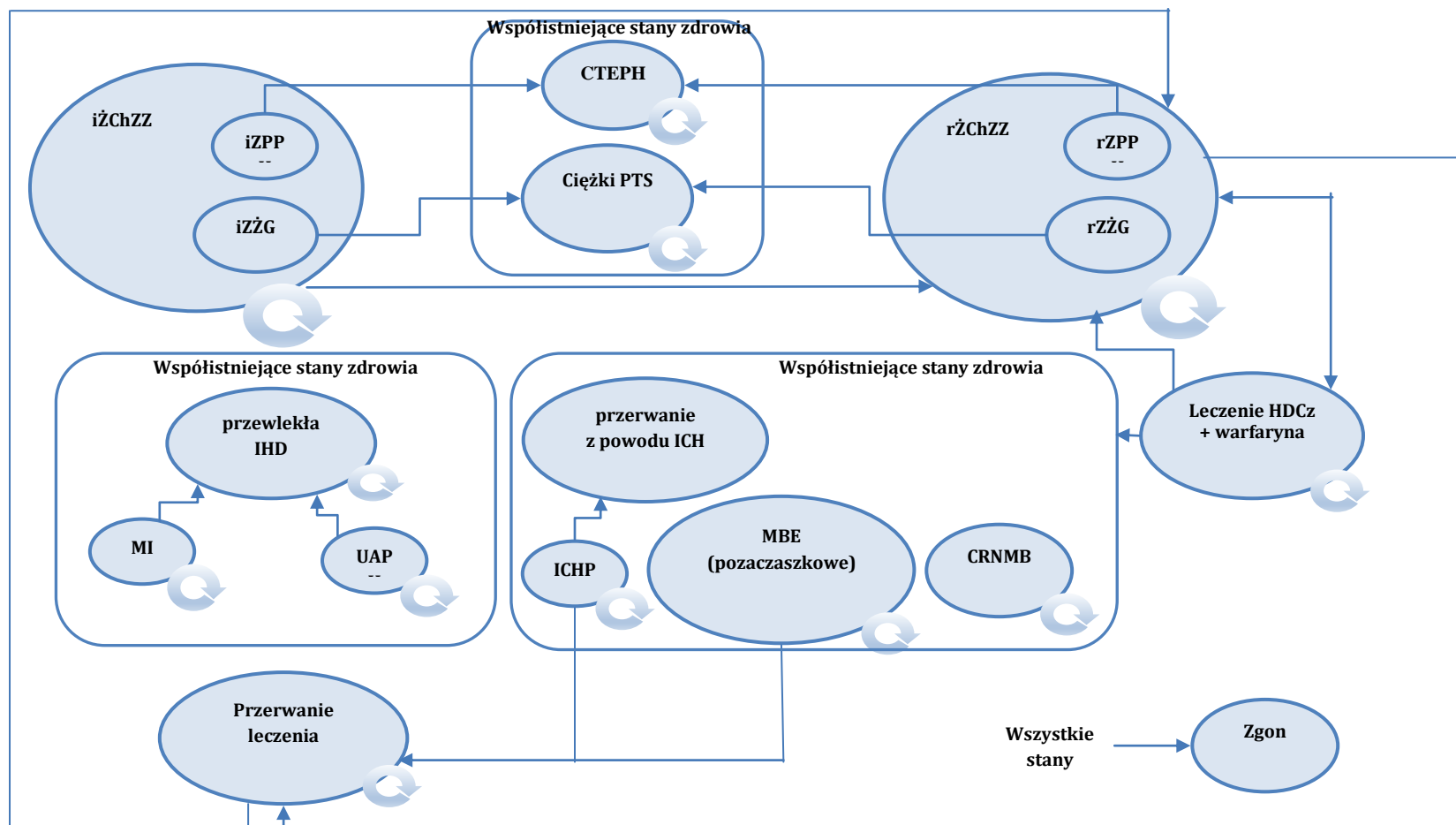
Inne ujęte w modelu działania niepożądane to niestabilna dławica piersiowa (UA) i zawał serca (MI). Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe (MI lub UA) mogą doświadczyć przewlekłej choroby niedokrwiennej serca lub powrócić do zdrowia. Czas trwania wpływu niestabilnej dławicy piersiowej i MI na HRQoL oszacowano na 3 miesiące. MI oraz UA wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu.

Pacjent w każdym z rozważanych w modelu stanów zdrowia może umrzeć z innej przyczyny (bazowe ryzyko zgonu na podstawie tablic przeżycia).

W trakcie leczenia lub prewencji wtórnej wszyscy pacjenci mogą przerwać terapię z innego powodu niż ŻChZZ lub ICH/MBE. Przerwanie leczenia oznacza, że pacjenci nie są więcej narażeni na krwawienia, ale wciąż występuje u nich ryzyko nawrotu ŻChZZ.

Poniżej przedstawia się strukturę i podstawowe parametry zaimplementowane w modelu Markowa.

Rysunek 1. Struktura modelu Markowa.



IHD – choroba niedokrwienna serca; ŻŻG – zakrzepica żył głębokich; ZP – zatorowość płucna; ICH – krwotok śródczaszkowy; MBE – poważne krwawienie; CRNMB – klinicznie istotne mniejsze krwawienie; MI – zawał serca; UA – niestabilna dławica piersiowa; PTS – zespół pozakrzepowy; CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; rZP – nawrót zatorowości płucnej; rŻŻG – nawrót

Tabela 35. Podstawowe parametry modelu

Parametr	Analiza podstawowa
koszt wizyt specjalistycznych	wizyty w leczeniu świeżej ŻChZZ: 90,50 PLN (ZŻG) oraz 550,10 PLN (ZP) – dotyczy wyłącznie nawrotów choroby, ponieważ pacjenci z pierwszym epizodem ŻChZZ włączani są do modelu już ze zdiagnozowaną chorobą; wizyta związana z dostosowywaniem dawki (VKA): 31,71 PLN; wizyta kontrolna (monitorowanie efektów leczenia): 90,60 PLN.
częstość wizyt ambulatoryjnych w fazie ostrej leczenia ŻChZZ	lekarz POZ: 1,5 – dabigatran/rywaroksaban, 1,5 – HDCz, 4– VKA. lekarz specjalista: 1 – dabigatran/rywaroksaban, 1 – HDCz, 1 – VKA.
częstość wizyt związanych z dostosowywaniem dawki (VKA)	3 – lekarz POZ, 2– lekarz specjalista.
częstość wizyt kontrolnych w fazie przewlekłej leczenia ŻChZZ (w miesiącu)	lekarz POZ: 0,6 – dabigatran/rywaroksaban, 0,6 – HDCz, 1 – warfaryna. lekarz specjalista: 0,4 – dabigatran/rywaroksaban, 0,4 – HDCz, 0,5 – warfaryna.
koszt hospitalizacji z powodu ŻChZZ	ZŻG: koszt hospitalizacji: 2078,87 PLN– hospitalizacja trwająca 6,01 dnia (na podstawie statystyk JGP za rok 2013); w modelu konieczne odjęcie kosztów diagnostyki i HDCz stosowanych w leczeniu świeżej ZŻG aby nie uwzględnić tych kosztów dwukrotnie, po uwzględnieniu tego faktu koszt hospitalizacji wynosi: 1820,04 PLN, co pozwala na oszacowanie dziennego kosztu: 302,79 PLN.  ZP: koszt hospitalizacji: 4160,00 PLN – hospitalizacja trwająca 9 dni (na podstawie statystyk JGP za rok 2013); w modelu konieczne odjęcie kosztów diagnostyki i HDCz stosowanych w leczeniu świeżej ZP aby nie uwzględnić tych kosztów dwukrotnie, po uwzględnieniu tego faktu koszt hospitalizacji wynosi: 3441,57 PLN, co pozwala na oszacowanie dziennego kosztu: 382,40 PLN.
czas trwania terapii	leczenie: 6 miesięcy (na podstawie badania RE-COVER I+II); leczenie + prewencja wtórna: 24 miesiące (leczenie (6 m-cy) +prewencja wtórna (18 m-cy – badanie RE-MEDY)).
koszt krwawień śródczaszkowych (ICH)	koszt hospitalizacji: 4101,63 PLN– średnia ważona udziałem hospitalizacji z powodu ICH w poszczególnych procedurach uwzględnionych w modelu; roczny koszt leczenia: 23351,62 PLN (koszt w którym nieuwzględniona jest hospitalizacja, jest to kontynuacja leczenia).
koszt krwawień pozaczaszkowych	koszt hospitalizacji: 3416,51PLN– średnia ważona udziałem hospitalizacji z powodu krwawień pozaczaszkowych w poszczególnych procedurach uwzględnionych w modelu.
koszt klinicznie istotnych mniejszych krwawień (CRNMB)	odsetek pacjentów hospitalizowanych: <span style="background-color: yellow;">    </span> ; koszt hospitalizacji: 949,28 PLN – średnia ważona udziałem poszczególnych typów CRNMB; koszt świadczeń zabiegowych: 142,47 PLN - średnia ważona udziałem poszczególnych typów CRNMB.
CTEPH	koszt endarterektomii płuc: 7904 PLN wykonywanej u <span style="background-color: yellow;">    </span> pacjentów z CTEPH (wg opinii ekspertów); miesięczny koszt leczenia: 2629,53 PLN – wliczony koszt diagnostyki oraz leków w programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego.

ciężki PTS	roczny koszt leczenia (1. rok): 882,75 PLN; roczny koszt leczenia (2. rok i kolejne): 180 PLN.		
zawał serca (MI)	koszt hospitalizacji w leczeniu świeżego zawału serca: 10008,86 PLN – średni koszt hospitalizacji z powodu zawału serca ważony udziałem w ogólnej liczbie hospitalizacji w poszczególnych procedurach uwzględnionych w analizie; miesięczny koszt leczenia: 176,29 PLN – koszt kontynuacji leczenia.		
niestabilna dławica piersiowa (UA)	koszt hospitalizacji w leczeniu świeżej niestabilnej dławicy piersiowej: 9563,77 PLN – średni koszt hospitalizacji z powodu UA ważony udziałem w ogólnej liczbie hospitalizacji w poszczególnych procedurach uwzględnionych w analizie; miesięczny koszt leczenia: 176,29 PLN – koszt kontynuacji leczenia.		
wartość ryzyka względnego w modelu Markowa dla dabigatranu w przypadku nawrotu ŻChZZ*	RR = 1,10 (leczenie) RR = 1,44 (prewencja wtórna)		
wartość ryzyka względnego w modelu Markowa dla dabigatranu w przypadku MCRB*	RR = 0,63 (leczenie) RR = 0,55 (prewencja wtórna)		
Wartości użyteczności			
Parametr	Wartość	Rozkład	Źródło
Wiek 18-24 lata (waga dla mężczyzn i kobiet)	0,941	Jednostajny	Golicki 2010
Wiek 25-34 lata (waga dla mężczyzn i kobiet)	0,939	Jednostajny	Golicki 2010
Wiek 35-44 lata (waga dla mężczyzn i kobiet)	0,929	Jednostajny	Golicki 2010
Wiek 45-54 lata (waga dla mężczyzn i kobiet)	0,900	Jednostajny	Golicki 2010
Wiek 55-64 lata (waga dla mężczyzn i kobiet)	0,894	Jednostajny	Golicki 2010
Wiek 65-74 lata (waga dla mężczyzn i kobiet)	0,798	Jednostajny	Golicki 2010
Wiek ≥75 lat (waga dla mężczyzn i kobiet)	0,798	Jednostajny	Golicki 2010
Podczas aktywnej terapii warfaryną (dekrement), SD	-0,012 (0,016)	Gamma	Marchetti 2001
Podczas aktywnej terapii heparynami drobnocząsteczkowymi (dekrement), SD	-0,008 (0,024)	Gamma	Marchetti 2001
Niepelnosprawność z powodu krwawienia wewnątrzczaszkowego (dekrement przypisany dożywotnio)	-0,500	Gamma	Wolowacz 2009
Przewlekłe powikłania zawału mięśnia sercowego	-0,063	Gamma	Sullivan 2011
Przewlekła niestabilna dławica piersiowa	-0,085	Gamma	Sullivan 2011
Ciężki zespół pozakrzepowy (dekrement), (SD)	-0,070 (0,060)	Gamma	Lenert 1997

**Poziom odpłatności**

Produkty lecznicze Pradaxa mają być dostępne w aptece na receptę z poziomem odpłatności 30%.

**Komentarz analityka AOTM:**

Przyjęcie poziomu odpłatności 30% budzi wątpliwości – właściwsze wydaje się przyjęcie odpłatności ryczałtowej. Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej do odpłatności ryczałtowej kwalifikuje się lek: „wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% **limitu finansowania** przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłoszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę”. Aktualnie 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę wynosi 84 PLN, natomiast miesięczny koszt stosowania leku dla świadczeniobiorcy wynosi (uwzględniając włączenie wnioskowanych leków do istniejącej grupy limitowej „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”, w której limit finansowania wyznacza preparat Clexane, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 100 mg/ml; dawkowanie na poziomie [redacted]; długość miesiąca – 30 dni): Pradaxa 110 mg – [redacted]; Pradaxa 150 mg – [redacted]. Wynika stąd, że miesięczny koszt stosowania znacznie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, więc **wnioskowane leki powinny być dostępne za odpłatnością ryczałtową**, zgodnie z zapisami ustawy o refundacji. Powyższe jest również słuszne dla dobowej dawki na podstawie DDD (220 mg/doba).

**Analiza wrażliwości**

CUA: jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością, a mogą mieć duży wpływ na końcowe wyniki. Badano wpływ następujących parametrów:

- dyskontowanie:

- ✓5% dla kosztów i efektów;
- ✓5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- ✓brak dyskontowania kosztów i efektów;

- parametry kosztowe:

- koszt hospitalizacji z powodu krwawień śródczaszkowych:
  - ✓1924 PLN – koszt krwawień śródczaszkowych wyznacza hospitalizacja o najmniejszej wartości punktowej;
  - ✓8424 PLN – koszt krwawień śródczaszkowych wyznacza hospitalizacja o największej wartości punktowej;
- koszt hospitalizacji z powodu krwawień pozaczaskowych:
  - ✓3380 PLN – koszt krwawień pozaczaskowych wyznacza hospitalizacja o najmniejszej wartości punktowej;
  - ✓5408 PLN – koszt krwawień pozaczaskowych wyznacza hospitalizacja o największej wartości punktowej;
- koszt klinicznie istotnych mniejszych krwawień (CRNMB):
  - ✓założenie, że 10% pacjentów wymaga hospitalizacji z powodu CRNMB;
  - ✓założenie, że 50% pacjentów wymaga hospitalizacji z powodu CRNMB;
- koszt wizyt specjalistycznych w fazie przewlekłej leczenia:
  - ✓założenie, że wszystkie wizyty monitorujące przebieg leczenia odbywają się w ramach POZ;

- parametry efektywności klinicznej dla dabigatranu:

- wartości ryzyka względnego w modelu Markowa dla nawrotu ŻChZZ:
  - ✓przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności;
  - ✓przyjęcie górnej granicy przedziału ufności;
- wartości ryzyka względnego w modelu Markowa dla MCRB:
  - ✓przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności;
  - ✓przyjęcie górnej granicy przedziału ufności.

Przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości.

CMA:

W ramach analizy scenariuszowej przyjęto alternatywne założenia dotyczące parametrów uwzględnionych w analizie:

- Scenariusz A: 100% leczonej populacji stanowią chorzy z ŻŻG, spośród których 30% wymaga 6-dniowej hospitalizacji;
- Scenariusz B: 100% leczonej populacji stanowią chorzy z ZP, u których dla wszystkich (100%) konieczna jest 9-dniowa hospitalizacja;
- Scenariusz C: odsetek otrzymujących terapię skojarzoną z HDCz w fazie ostrej zgodnie z ChPL: 100% dla dabigatranu i 0% dla rywaroksabanu.

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- dla CUA:

„Wśród ograniczeń analizy należy wymienić:

- pewne uproszczenie w modelu, które zakłada, że w przypadku wystąpienia drugiego nawrotu ŻChZZ, w modelu uwzględniany jest całkowity koszt standardowej terapii (HDCz + warfaryna), bez późniejszego uwzględniania ryzyka zdarzeń niepożądanych (krwawienia) lub przerwania leczenia;

- w badaniach klinicznych włączonych do analizy nie raportowano efektywności klinicznej HDCz dla punktu końcowego dotyczącego poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień (MCRB); w modelu jako miarę efektywności klinicznej dla tego punktu końcowego przyjęto więc wartość wyznaczoną wyłącznie dla krwawień poważnych (MBE);

- w modelu założono zerową wartość prawdopodobieństwa wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (MI lub UA) dla porównania dabigatranu z heparynami drobnocząsteczkowymi; postąpiono tak ze względu na fakt, iż punkt ten nie był raportowany w żadnym z badań klinicznych dotyczących HDCz;

- w modelu uwzględniono dwie prezentacje preparatu Pradaxa: 150 mg x 30 tabletek oraz 110 mg x 30 tabletek, z których pierwsza przeznaczona jest dla pacjentów, dla których zalecana dawka dobową wynosi 300 mg, natomiast druga dla grupy pacjentów, dla której zalecana dawka wynosi 220 mg; ograniczenie niniejszej analizy stanowi fakt, iż w przypadku dawki dobowej wynoszącej 220 mg brak jest danych dotyczących efektywności klinicznej leku – patrz ChPL: W prewencji ZZG/ZP dobową dawkę produktu Pradaxa wynoszącą 220 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę zaleca się w oparciu o analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Dawka ta nie została przebadana w warunkach klinicznych; na tej podstawie analizę ekonomiczną oparto na założeniu, że skuteczność leczenia w przypadku przyjmowania dawki dobowej wynoszącej 220 mg jest taka sama, jak w terapii dawką dobową wynoszącą 300 mg.”

- dla CMA: „Do ograniczeń prezentowanej analizy należy pominięcie hospitalizacji spowodowanej wystąpieniem ŻChZZ. Ma to wpływ szczególnie w przypadku chorych z ZP, gdzie szacuje się, że 100% populacji wymaga hospitalizacji. Z punktu widzenia rywaroksabanu, skrócenie czasu leczenia fazy ostrej ŻChZZ w warunkach domowych, z 21 do 12 dni w przypadku hospitalizacji spowodowanej wystąpieniem ZP, lub z 21 do 15 dni w przypadku hospitalizacji spowodowanej wystąpieniem ZZG, może okazać się korzystnym zabiegiem, ponieważ zmniejsza oszczędności wynikające ze stosowania dabigatranu. Taka zależność wynika z faktu, iż pierwsze 21 dni leczenia rywaroksabanem charakteryzuje się większymi kosztami dawki dobowej (w przypadku perspektywy poszerzonej prawie dwukrotnie większymi kosztami) w stosunku do późniejszego okresu czasu. Wpływ tego parametru testowano w analizie wrażliwości przyjmując dwa skrajne założenia: 100% leczonych stanowią chorzy z ZZG (scenariusz A) oraz 100% leczonych stanowią chorzy z ZP (scenariusz B). Innym czynnikiem, który również w znacznym stopniu oddziałuje na koszty całkowite terapii są koszty terapii HDCz w fazie ostrej (pierwsze 6 dni terapii). Uwzględnienie kosztów HDCz jest podejściem konserwatywnym, ponieważ w rzeczywistości większość pacjentów rozpoczyna leczenie w warunkach szpitalnych i koszty HDCz nie mają bezpośredniego wpływu na wydatki płatnika publicznego. Ze względu na niepewność tego parametru, wpływ tej zmiennej zbadano w analizie wrażliwości.”

**4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

**Tabela 36. 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	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
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	Ponieważ w modelu użyto danych ze źródłowych badań klinicznych opisujących jakość życia w populacji tożsamej z objętą modelowaniem, w modelu nie wykorzystano danych zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa.
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	Wątpliwości budzi przyjęcie 30% poziomu odpłatności – właściwsze wydaje się przyjęcie odpłatności ryczałtowej. Przy przyjęciu odpłatności ryczałtowej wzrosłaby wartość współczynnika ICUR z perspektywy płatnika publicznego w ramach analizy kosztów użyteczności oraz wzrosłby koszt stosowania interwencji wnioskowanej z perspektywy NFZ w ramach analizy minimalizacji kosztów (choć w dalszym ciągu byłby niższy niż koszt komparatora).

\* - 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 AWA)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

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

Nie odnaleziono błędów w strukturze czy danych wejściowych modelu. Model był walidowany w ramach oceny NICE i dostosowywany do polskich warunków.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

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

#### Wyniki dla porównania dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) - leczenie

##### Analiza kosztów użyteczności

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej dla porównania DAB vs VKA w dożywotnim horyzoncie czasowym, leczenie

Efekt zdrowotny [QALY]			Koszt [PLN]			ICUR [PLN/QALY]
dabigatran	VKA	różnica	dabigatran	VKA	różnica	
perspektywa NFZ						
12,072	12,051	0,0202	11 154,55	10 553,66	600,89	<b>29 714,43</b>
perspektywa poszerzona						
12,072	12,051	0,0202	12 109,01	10 611,58	1497,43	<b>74 049,29</b>

Wartość współczynnika ICUR dla porównania DAB vs VKA w dożywotnim horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej), z perspektywy NFZ oszacowano na 29 714 PLN/QALY, natomiast z perspektywy poszerzonej na 74 049 PLN/QALY.

#### Wyniki dla porównania dabigatranu (DAB) z HDCz - leczenie

##### Analiza kosztów użyteczności

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej dla porównania DAB vs HDCz w dożywotnim horyzoncie czasowym, leczenie

Efekt zdrowotny [QALY]			Koszt [PLN]			ICUR [PLN/QALY]
dabigatran	HDCz	różnica	dabigatran	HDCz	różnica	
perspektywa NFZ						
12,072	12,075	-0,0035	11 116,94	14 390,46	-3273,52	<b>tańsza i mniej efektywna</b>
perspektywa poszerzona						
12,072	12,075	-0,0035	12 071,40	14 853,00	-2781,60	<b>tańsza i mniej efektywna</b>

Dla porównania DAB vs HDCz w dożywotnim horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej), z perspektywy NFZ oraz poszerzonej oszacowano, że DAB jest terapią mniej efektywną i tańszą.

#### Wyniki dla porównania dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) – leczenie i prewencja wtórna

##### Analiza kosztów użyteczności

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej dla porównania DAB vs VKA w dożywotnim horyzoncie czasowym, leczenie i prewencja wtórna

Efekt zdrowotny [QALY]			Koszt [PLN]			ICUR [PLN/QALY]
dabigatran	VKA	różnica	dabigatran	VKA	różnica	
perspektywa NFZ						
12,136	12,086	0,0500	13 621,22	11 289,79	2331,43	<b>46 650,96</b>
perspektywa poszerzona						



12,136	12,086	0,0500	16 808,52	11 396,48	5412,04	<b>108 292,43</b>
--------	--------	--------	-----------	-----------	---------	-------------------

Wartość współczynnika ICUR dla porównania DAB vs VKA w dożywotnim horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej leczenie oraz prewencję wtórną, z perspektywy NFZ oszacowano na 46 651 PLN/QALY, natomiast z perspektywy poszerzonej na 108 292 PLN/QALY.

### Wyniki dla porównania dabigatranu z rywaroksabanem

#### Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 40. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wariant podstawowy, dla porównania DAB vs RYW

Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Koszt inkrementalny dabigatran vs rywaroksaban	
dabigatran	rywaroksaban	dabigatran	rywaroksaban	Perspektywa NFZ	Perspektywa poszerzona
Leczenie (6 miesięcy)					
				<b>-506,16 PLN</b>	<b>-214,56 PLN</b>
Leczenie i prewencja (12 miesięcy)					
				<b>-996,55 PLN</b>	<b>-282,82 PLN</b>

Na podstawie przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów oszacowano, że stosowanie DAB w miejsce RYW, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej) jest tańsze z perspektywy NFZ o 506,16 PLN, natomiast z perspektywy poszerzonej o 214,56 PLN. W ramach terapii obejmującej leczenie i prewencję wtórną stosowanie DAB w miejsce RYW jest tańsze z perspektywy NFZ o 996,55 PLN, natomiast z perspektywy poszerzonej o 282,82 PLN.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Analiza kliniczna zawiera RCT dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

#### Porównanie DAB z HDCz

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej nie istnieje cena progowa dla porównania DAB z HDCz ponieważ zastąpienie terapii HDCz terapią DAB wiąże się z utratą QALY.

#### Porównanie DAB z VKA

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto wynosi z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 187,09 PLN; leczenie+profilaktyka – **129,43 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 187,78 PLN; leczenie+profilaktyka – **129,46 PLN**.

#### Porównanie DAB z RYW

Cena zbytu netto produktu leczniczego Pradaxa, przy której koszt terapii DAB równy jest kosztowi terapią RYW wynosi, z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 141,24 PLN; leczenie+profilaktyka – **135,94 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 141,41 PLN; leczenie+profilaktyka – **136,05 PLN**.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

#### Porównanie dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) – leczenie

Prawdopodobieństwo, że DAB w porównaniu z VKA jest kosztowo efektywny w leczeniu, przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, wynosi 81% (perspektywa NFZ) oraz 61% (perspektywa poszerzona).

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że przyjęcie skrajnych wartości testowanych parametrów nie wpływa na wnioskowanie, w każdym rozpatrywanym przypadku wartość ICUR jest niższa od progu. Parametrem mającymi największy wpływ na wyniki jest ryzyko względne w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu – przyjęcie górnej granicy tego parametru skutkuje podwyższeniem wartości ICUR o ok. 43% z perspektywy NFZ (34% z perspektywy poszerzonej), natomiast przyjęcie dolnej granicy tego parametru obniża wartość ICUR o ok. 21% z perspektywy NFZ (17% z perspektywy poszerzonej).

#### **Porównanie dabigatranu (DAB) z HDCz – leczenie**

Wyniki analizy probabilistycznej (zarówno z perspektywy NFZ jak i poszerzonej) sugerują, że terapia DAB jest w 100% symulacji tańsza od terapii HDCz. Wyniki sugerują również, że w części symulacji terapia DAB dominuje nad terapią HDCz.

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że przyjęcie skrajnych wartości testowanych parametrów nie wpływa na wnioskowanie z analizy, w każdym rozpatrywanym przypadku DAB w porównaniu z HDCz jest terapią tańszą i mniej efektywną. Parametrami mającymi największy wpływ na szacowanie efektów zdrowotnych są ryzyko względne w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu oraz ryzyko względne w przypadku MCRB dla dabigatranu, jednak w żadnym z analizowanych scenariuszy DAB nie okazał się bardziej skuteczny od HDCz. Przyjmowanie wartości skrajnych parametrów związanych z kosztami terapii nie wpływały z znaczący sposób na szacowane koszty.

#### **Porównanie dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) – leczenie i prewencja wtórna**

Prawdopodobieństwo, że DAB w porównaniu z VKA jest kosztowo efektywny w leczeniu połączonym z prewencją, przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, wynosi 90% (perspektywa NFZ) oraz 39% (perspektywa poszerzona).

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że przyjęcie skrajnych wartości testowanych parametrów nie wpływa na wnioskowanie z perspektywy NFZ, w każdym rozpatrywanym przypadku wartość ICUR jest niższa od progu. Natomiast z perspektywy poszerzonej przyjęcie górnej granicy ryzyka względnego w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu oraz górnej granicy ryzyka względnego w przypadku MCRB dla dabigatranu skutkowało tym, że wartość współczynnika ICUR przekraczała próg opłacalności (próg aktualny na dzień przekazywania AWA – 119 577 PLN). Parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy było ryzyko względne nawrotu ŻChZZ - przyjęcie górnej granicy ryzyka względnego w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu skutkuje podwyższeniem wartości ICUR o ok. 36% z perspektywy NFZ (32% z perspektywy poszerzonej), natomiast przyjęcie dolnej granicy tego parametru obniża wartość ICUR o ok. 15% z perspektywy NFZ (13% z perspektywy poszerzonej).

#### **Porównanie dabigatranu z rywaroksabanem**

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie DAB pozostaje tańsze od terapii RYW zarówno dla perspektywy poszerzonej, jak i dla perspektywy płatnika publicznego. Podobnie dla leczenia połączonego z prewencją wtórną jednokierunkowa analiza wrażliwości dowiodła, że niezależnie od przyjętych założeń, a także rozpatrywanej perspektywy, terapia DAB pozostaje tańsza od terapii RYW. Przyjęcie założenia, że odsetek otrzymujących terapię skojarzoną z HDCz w fazie ostrej wynosi 100% dla DAB i 0% dla RYW (w analizie podstawowej odpowiednio 100% i 65%) miało największy wpływ na wyniki analizy.

Powyżej nie opisywano wpływu przyjęcia różnych wartości stóp dyskontowych.

#### **4.5.4. Obliczenia własne Agencji**

W związku ze zmianą progu opłacalności kosztowej z wartości 111 381 PLN na wartość 119 577 PLN analitycy Agencji oszacowali ceny progowe odnoszące się do aktualnego progu.

#### **Porównanie DAB z VKA**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto wynosi z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 201,17 PLN; leczenie+profilaktyka – **139,22 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 201,17 PLN; leczenie+profilaktyka – **139,22 PLN**.

W leczeniu i prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Dodatkowo przeliczono cenę, przy której koszt terapii DAB równy jest kosztowi terapii RYW, z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 141,37 PLN; leczenie+profilaktyka – **136,03 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 141,37 PLN; leczenie+profilaktyka – **136,03 PLN**.

Szacując powyższe ceny założono, że pacjenci przyjmują dawkę wynoszącą 2 tabletki – 220 mg lub 300 mg na dobę. Udziały poszczególnych opakowań przyjęto zgodnie z założeniami wnioskodawcy – odpowiednio

Powyższe ceny skalkulowano w ten sposób aby

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu oceny opłacalności stosowania preparatu Pradaxa (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu z analogami witaminy K (VKA) (leczenie + prewencja), heparynami drobnocząsteczkowymi (HDCz) (leczenie) oraz rywaroksabanem (leczenie + prewencja).

Dla porównania dabigatranu z analogami witaminy K i HDCz wykonana została analiza kosztów-użyteczności, a dla porównania dabigatran vs. rywaroksaban analiza minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz poszerzonej NFZ i pacjenta, ze względu na zachodzące współpłacenie. Analizę kosztów-użyteczności wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, a horyzont czasowy analizy minimalizacji kosztów wyniósł w przypadku leczenia 6 miesięcy (26 tygodni), natomiast w przypadku leczenia i prewencji wtórnej 12 miesięcy (52 tygodnie) na podstawie przeciętnego okresu obserwacji w badaniach klinicznych.

Zgodnie z wnioskami refundacyjnymi produkty lecznicze Pradaxa mają być dostępne w aptece na receptę z poziomem odpłatności 30%, co budzi zastrzeżenia ponieważ na podstawie ustawy o refundacji właściwsze wydaje się przyjęcie odpłatności ryczałtowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

##### Wyniki:

Wyniki dla porównania dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) – leczenie: wartość współczynnika ICUR dla porównania DAB vs VKA w dożywotnim horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej), z perspektywy NFZ oszacowano na 29 714 PLN/QALY, natomiast z perspektywy poszerzonej na 74 049 PLN/QALY.

**Wyniki dla porównania dabigatranu (DAB) z HDCz – leczenie:** dla porównania DAB vs HDCz w dożywotnim horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej), z perspektywy NFZ oraz poszerzonej oszacowano, że DAB jest terapią mniej efektywną i tańszą.

**Wyniki dla porównania dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) – leczenie i prewencja wtórna:** Wartość współczynnika ICUR dla porównania DAB vs VKA w dożywotnim horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej leczenie oraz prewencję wtórną, z perspektywy NFZ oszacowano na 46 651 PLN/QALY, natomiast z perspektywy poszerzonej na 108 292 PLN/QALY.

**Wyniki dla porównania dabigatranu z rywaroksabanem:** Na podstawie przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów oszacowano, że stosowanie DAB w miejsce RYW, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej) jest tańsze z perspektywy NFZ o 506,16 PLN, natomiast z perspektywy poszerzonej o 214,56 PLN. W ramach terapii obejmującej leczenie i prewencję wtórną stosowanie DAB w miejsce RYW jest tańsze z perspektywy NFZ o 996,55 PLN, natomiast z perspektywy poszerzonej o 282,82 PLN.

##### Analiza progowa:

###### Porównanie DAB z HDCz

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej nie istnieje cena progowa dla porównania DAB z HDCz ponieważ zastąpienie terapii HDCz terapią DAB wiąże się z utratą QALY.

###### Porównanie DAB z VKA

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto wynosi z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 187,09 PLN; leczenie+profilaktyka – **129,43 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 187,78 PLN; leczenie+profilaktyka – **129,46 PLN**.

### Porównanie DAB z RYW

Cena zbytu netto produktu leczniczego Pradaxa, przy której koszt terapii DAB równy jest kosztowi terapią RYW wynosi, z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 141,24 PLN; leczenie+profilaktyka – **135,94 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 141,41 PLN; leczenie+profilaktyka – **136,05 PLN**.

### Analiza wrażliwości:

#### Porównanie dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) – leczenie

Prawdopodobieństwo, że DAB w porównaniu z VKA jest kosztowo efektywny w leczeniu, przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, wynosi 81% (perspektywa NFZ) oraz 61% (perspektywa poszerzona).

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że przyjęcie skrajnych wartości testowanych parametrów nie wpływa na wnioskowanie, w każdym rozpatrywanym przypadku wartość ICUR jest niższa od progu. Parametrem mającymi największy wpływ na wyniki jest ryzyko względne w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu – przyjęcie górnej granicy tego parametru skutkuje podwyższeniem wartości ICUR o ok. 43% z perspektywy NFZ (34% z perspektywy poszerzonej), natomiast przyjęcie dolnej granicy tego parametru obniża wartość ICUR o ok. 21% z perspektywy NFZ (17% z perspektywy poszerzonej).

#### Porównanie dabigatranu (DAB) z HDCz – leczenie

Wyniki analizy probabilistycznej (zarówno z perspektywy NFZ jak i poszerzonej) sugerują, że terapia DAB jest w 100% symulacji tańsza od terapii HDCz. Wyniki sugerują również, że w części symulacji terapia DAB dominuje nad terapią HDCz.

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że przyjęcie skrajnych wartości testowanych parametrów nie wpływa na wnioskowanie z analizy, w każdym rozpatrywanym przypadku DAB w porównaniu z HDCz jest terapią tańszą i mniej efektywną. Parametrami mającymi największy wpływ na szacowanie efektów zdrowotnych są ryzyko względne w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu oraz ryzyko względne w przypadku MCRB dla dabigatranu, jednak w żadnym z analizowanych scenariuszy DAB nie okazał się bardziej skuteczny od HDCz. Przyjmowanie wartości skrajnych parametrów związanych z kosztami terapii nie wpływały z znaczący sposób na szacowane koszty.

#### Porównanie dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) – leczenie i prewencja wtórna

Prawdopodobieństwo, że DAB w porównaniu z VKA jest kosztowo efektywny w leczeniu połączonym z prewencją, przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, wynosi 90% (perspektywa NFZ) oraz 39% (perspektywa poszerzona).

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że przyjęcie skrajnych wartości testowanych parametrów nie wpływa na wnioskowanie z perspektywy NFZ, w każdym rozpatrywanym przypadku wartość ICUR jest niższa od progu. Natomiast z perspektywy poszerzonej przyjęcie górnej granicy ryzyka względnego w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu oraz górnej granicy ryzyka względnego w przypadku MCRB dla dabigatranu skutkowało tym, że wartość współczynnika ICUR przekraczała próg opłacalności (próg aktualny na dzień przekazywania AWA – 119 577 PLN). Parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy było ryzyko względne nawrotu ŻChZZ - przyjęcie górnej granicy ryzyka względnego w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu skutkuje podwyższeniem wartości ICUR o ok. 36% z perspektywy NFZ (32% z perspektywy poszerzonej), natomiast przyjęcie dolnej granicy tego parametru obniża wartość ICUR o ok. 15% z perspektywy NFZ (13% z perspektywy poszerzonej).

#### Porównanie dabigatranu z rywaroksabanem.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie DAB pozostaje tańsze od terapii RYW zarówno dla perspektywy poszerzonej, jak i dla perspektywy płatnika publicznego. Podobnie dla leczenia połączonego z prewencją wtórną jednokierunkowa analiza wrażliwości dowiodła, że niezależnie od przyjętych założeń, a także rozpatrywanej perspektywy, terapia DAB pozostaje tańsza od terapii RYW. Przyjęcie założenia, że odsetek otrzymujących terapię skojarzoną z HDCz w fazie ostrej wynosi 100% dla DAB i 0% dla RYW (w analizie podstawowej odpowiednio 100% i 65%) miało największy wpływ na wyniki analizy.

Powyżej nie opisywano wpływu przyjęcia różnych wartości stóp dyskontowych.

### Obliczenia własne Agencji:

W związku ze zmianą prognozy opłacalności kosztowej z wartości 111 381 PLN na wartość 119 577 PLN analitycy Agencji oszacowali ceny progowe odnoszące się do aktualnego prognozy.

### Porównanie DAB z VKA

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozy opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto wynosi z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 201,17 PLN; leczenie+profilaktyka – **139,22 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 201,17 PLN; leczenie+profilaktyka – **139,22 PLN**.

Dodatkowo przeliczono cenę, przy której koszt terapii DAB równy jest kosztowi terapii RYW, z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 141,37 PLN; leczenie+profilaktyka – **136,03 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 141,37 PLN; leczenie+profilaktyka – **136,03 PLN**.

Szacując powyższe ceny założono, że pacjenci przyjmują dawkę wynoszącą 2 tabletki – 220 mg lub 300 mg na dobę. Udziały poszczególnych opakowań przyjęto zgodnie z założeniami wnioskodawcy – odpowiednio

Powyższe ceny skalkulowano w ten sposób aby

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Pradaxa (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w horyzoncie dwóch kolejnych lat od wprowadzenia na listę leków refundowanych.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Dorośli pacjenci ( $\geq 18$  roku życia) z chorobą zakrzepowo-zatorową – ŻChZZ – (zakrzepicą żył głębokich z zatorowością płucną lub bez) lub z ryzykiem nawrotu tej choroby.

W celu oszacowania wielkości populacji chorych na objawową zakrzepicę żył głębokich (ŻŻG) oraz objawową zatorowość płucną (ZP) autorzy BIA wnioskodawcy wykorzystali dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2013 roku (określające liczbę dorosłych mieszkańców Polski na 31 426 700) oraz średnie rozpowszechnienie ŻŻG i ZP, przyjęte na podstawie wyników badania epidemiologicznego opisanego w publikacji Cohen 2007 odpowiednio na 15-16 przypadków na 10 000 osób oraz 9-10 przypadków na 10 000 osób. W rezultacie otrzymano liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana:

- ŻŻG: 47 140 – 50 283 osób (średnio 48 712 osób);
- ZP: 28 284 – 31 427 osób (średnio 29 856 osób).

Wśród wyznaczonej populacji chorych z ŻŻG znajdują się również pacjenci uwzględnieni w populacji chorych z ZP, które jest częstym powikłaniem ŻŻG. Na podstawie badania RE-COVER I+II, wyznaczono odsetek pacjentów z ZP będącą powikłaniem ŻŻG. Po uwzględnieniu tych danych średnie rozpowszechnienie ŻChZZ oszacowano na  $66\,327 (48\,712 + (100,0 - 40,1)\% * 29\,856)$ .

Jednocześnie należy podkreślić, że wnioskowana technologia poza leczeniem ŻChZZ może być również stosowana:

- w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego (wskazanie aktualnie refundowane – dotyczy jedynie dawki 110 mg);
- w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAF - non-valvular atrial fibrillation), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka,

takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny (ang. TIA - transient ischemic attack); wiek  $\geq 75$  lat; niewydolność serca  $\geq$  II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze (wskazanie nie refundowane obecnie)

W celu oszacowania wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego nie oparto się jednak na danych epidemiologicznych lecz na danych sprzedażowych. Do leków obecnie stosowanych w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ należą preparaty refundowane w ramach grupy limitowej 21.0 (acenokumarol, warfaryna) oraz 22.0 (heparyny drobnocząsteczkowe, rywaroksaban). W przypadku większości z tych preparatów zakres wskazań objętych refundacją wykracza poza wskazanie rozważane w niniejszej analizie, stąd dokładne oszacowanie rynku sprzedaży możliwe jest tylko w przypadku rywaroksabanu (którego zakres wskazań refundacyjnych jest zbieżny z wnioskowanym wskazaniem dla 3 spośród 4 opakowań refundowanych). Kluczowym argumentem uzasadniającym oparcie analizy na prognozach rozwoju rynku rywaroksabanu jest fakt, że oba leki reprezentują nową generację doustnych leków przeciwkrzepliwych nie wymagających kontroli INR.

### **Komentarz analityka AOTM:**

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku szacowania populacji jedynie w oparciu o rynek rywaroksabanu istnieje ryzyko niedoszacowania wielkości populacji docelowej. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że rywaroksaban jest refundowany dopiero od lipca 2013 roku (w rozpatrywanym wskazaniu preparat Xarelto pojawił się na obwieszczeniu MZ z 24 czerwca 2013 roku), w związku z tym populacja pacjentów stosujących rywaroksaban może być nadal nieustabilizowana i wykazywać wzrost związany ze stosunkowo krótką obecnością na rynku.

W niniejszej analizie dla wszelkich oszacowań przyjęto dawkowanie rywaroksabanu zgodne z ChPL preparatu Xarelto :

- w fazie ostrej (pierwsze 21 dni leczenia) – 15 mg dwa razy dziennie,
- w fazie profilaktyki wtórnej (od 22 dnia do końca terapii) 20 mg raz dziennie.

Założono, iż opakowanie preparatu Xarelto zawierające tabletki po 15 mg przeznaczone jest do leczenia fazy ostrej, natomiast opakowanie zawierające tabletki po 20 mg stosowane jest w profilaktyce wtórnej. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie ilości sprzedanych dawek rywaroksabanu.

**Tabela 41. Ilość sprzedanych dawek rywaroksabanu (opakowania refundowane w rozpatrywanym wskazaniu) na podstawie komunikatów DGL**

Okres	Dawka dobową 30 mg		Dawka dobową 20 mg	Suma sprzedaży
	Xarelto (15 mg x 14)	Xarelto (15 mg x 42)	Xarelto (20 mg x 14)	
2013-06	217	336	42	595
2013-07	3 703	6 524	49 238	59 465
2013-08	7 049	8 764	110 796	126 609
2013-09	9 051	8 981	115 122	133 154
2013-10	12 439	11 725	168 364	192 528
2013-11	12 481	11 928	184 688	209 097
2013-12	13 986	12 236	207 088	233 310
2014-01	16 380	13 748	227 038	257 166
2014-02	15 645	13 160	230 650	259 455
2014-03	16 758	13 160	253 484	283 402

Analiza sprzedaży Xarelto wykazała trend wzrostowy sprzedaży rywaroksabanu. Ze względu jednak na fakt, iż rynek ten dopiero się formuje i prognoza sprzedaży leku w rozpatrywanym dwuletnim horyzoncie czasowym obciążona jest dużą niepewnością, na potrzeby niniejszej analizy rozpatrzono 3 warianty wielkości populacji docelowej:

- Wariant minimalny – zakładający logarytmiczny wzrost rynku sprzedaży preparatu Xarelto;

- Wariant maksymalny – zakładający liniowy wzrost rynku sprzedaży preparatu Xarelto;
- Wariant najbardziej prawdopodobny – stanowiący kompromis (wartość średnia) pomiędzy wariantem min. a maks.

Na podstawie danych odnośnie sprzedaży dawek dobowych rywaroksabanu, liczebność populacji szacowano zakładając, że każdy z miesięcy ma 30 dni. Przyjęto również założenie, że każdy pacjent przyjmuje każdego dnia terapii 1 dawkę leku. Prognozowaną liczebność pacjentów przyjmujących preparat Xarelto przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Wielkość populacji docelowej (pacjentów przyjmujących rywaroksaban) oszacowana przez autorów BIA wnioskodawcy**

Data	Scenariusz obecny minimalny	Scenariusz obecny maksymalny	Scenariusz obecny najbardziej prawdopodobny
2015-01	11 980	21 432	16 706
2015-02	12 182	22 498	17 340
2015-03	12 375	23 563	17 969
2015-04	12 560	24 629	18 594
2015-05	12 736	25 694	19 215
2015-06	12 906	26 760	19 833
2015-07	13 068	27 825	20 447
2015-08	13 225	28 891	21 058
2015-09	13 376	29 956	21 666
2015-10	13 522	31 022	22 272
2015-11	13 662	32 087	22 875
2015-12	13 799	33 153	23 476
2016-01	13 930	34 218	24 074
2016-02	14 058	35 284	24 671
2016-03	14 182	36 349	25 266
2016-04	14 302	37 415	25 858
2016-05	14 419	38 480	26 450
2016-06	14 533	39 546	27 039
2016-07	14 644	40 611	27 627
2016-08	14 751	41 677	28 214
2016-09	14 856	42 742	28 799
2016-10	14 959	43 808	29 383
2016-11	15 059	44 873	29 966
2016-12	15 157	45 939	30 548

Według informacji producenta, w chwili obecnej wnioskowana technologia jest stosowana u około 2000 osób.

### Interwencja

Produkt leczniczy Pradaxa (dabigatran). Dawkowanie dabigatranu zarówno w fazie leczenia, jak i prewencji wtórnej przyjęto na 150 mg dwa razy dziennie, lecz w przypadku chorych w wieku 80 lat i starszych (oraz u pacjentów wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych) dawka ta ulega zmniejszeniu i wynosi 110 mg dwa razy dziennie. W modelu założono, iż podział rynku sprzedaży pomiędzy dwoma rodzajami opakowań preparatu Pradaxa wyniesie [ ] odpowiednio dla opakowania zawierającego tabletki po 150 mg i 110 mg (szacunki wnioskodawcy).

Analizowana technologia dostępna jest obecnie w ramach grupy limitowej „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych” w innym niż wnioskowane wskazaniu. Niniejsza analiza ma na celu poszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją o leczenie i prewencję wtórną ŻChZZ. Aktualnie dabigatran finansowany jest we wskazaniu: „Żyłne powikłania

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

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”.

### Komparator

Produkt leczniczy Xarelto (rywaroksaban). Zgodnie ze stosowanym schematem leczenia przedstawionym w ChPL, założono, że w leczeniu fazy ostrej dawka dobową wynosi 30 mg przez 21 dni, natomiast w profilaktyce wtórnej dawkę dobową przyjęto na poziomie 20 mg, od 22 doby leczenia).

Aktualnie produkt leczniczy Xarelto jest refundowany we wskazaniu: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych” – dawki 15 i 20 mg (kody EAN: 5909990910601, 5909990910663, 5909990910700) oraz „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” – analogicznym z aktualnie refundowanym wskazaniem ocenianego leku – dawka 10 mg (kod EAN: 5909990658145).

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2016).

### Kluczowe założenia

Scenariusz aktualny – brak refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu. Pacjenci z populacji docelowej stosują tylko rywaroksaban.

Scenariusz nowy – refundacja dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu i częściowe przejmowanie rynku rywaroksabanu.

W analizie założono, że dabigatran konkuruje o rynek tylko z drugim zarejestrowanym w tym wskazaniu doustnym lekiem przeciwzakrzepowym nowej generacji – rywaroksabanem i tym samym nie wpływa bezpośrednio na sprzedaż antagonistów witaminy K oraz w ograniczony sposób wpływa na rynek heparyn drobnocząsteczkowych.

W ramach scenariusza nowego przyjęto założenie, że dabigatran przejmie odpowiednio w kolejnych latach analizy [redacted] rynku rywaroksabanu.

W niniejszej analizie przyjęto, że czas leczenia i prewencji wtórnej wynosi 12 miesięcy. Na podstawie badania RE-SONATE, Einstein-EXT (pacjenci po co najmniej 6 miesiącach leczenia kontynuowali terapię przez kolejnych 6 miesięcy). Dodatkowo w ChPL dla rywaroksabanu znajduje się zapis, że „Wydłużenie leczenia wykraczające poza 12 miesięcy powinno zostać wprowadzone na podstawie indywidualnej oceny pacjenta, ponieważ doświadczenie w stosowaniu do 24 miesięcy jest ograniczone”.

Warianty analizy (minimalny, najbardziej prawdopodobny i maksymalny) różnią się jedynie wielkością populacji docelowej (pozostałe parametry są takie same).

Lek ma być dostępny w aptece na receptę z 30% odpłatnością pacjenta.

### Komentarz analityka AOTM:

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej do odpłatności ryczałtowej kwalifikuje się lek: „wymagający, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% **limitu finansowania** przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę”. Aktualnie 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę wynosi 84 PLN, natomiast miesięczny koszt stosowania leku dla świadczeniobiorcy wynosi (uwzględniając włączenie wnioskowanych leków do istniejącej grupy limitowej „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”, w której limit finansowania wyznacza preparat Clexane, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 100 mg/ml; dawkowanie na poziomie [redacted]; długość miesiąca – 30 dni): Pradaxa 110 mg – [redacted]; Pradaxa 150 mg – [redacted]. Wynika stąd, że miesięczny koszt stosowania znacznie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, więc **wnioskowane leki powinny być dostępne za odpłatnością ryczałtową**, zgodnie z zapisami ustawy o refundacji. Powyższe jest również słuszne dla dobowej dawki na podstawie DDD (220 mg/doba).



Wnioskodawca proponuje pozostawienie wnioskowanego leku w grupie limitowej, w której jest on obecnie – „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”, w której dostępny jest również jego bezpośredni komparator – rywaroksaban. Limit finansowania w tej grupie limitowej wyznacza preparat Clexane, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, 100 mg/ml.

### Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. Biorąc pod uwagę, iż scenariusze nowe od obecnych różnicować będą jedynie koszty związane ze stosowaniem dabigatranu oraz rywaroksabanu oraz koszty stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (65% pacjentów stosujących rywaroksaban i 100% pacjentów stosujących dabigatran stosują również HDCz), nie analizowano pozostałych kosztów. Oceniane technologie mają podobny profil bezpieczeństwa, nie różnią się między sobą w zakresie monitorowania leczenia, a koszt podania w ich przypadku nie występuje, z tego powodu nie uwzględniono tych kategorii kosztowych uznając je za koszty nieróżnicujące.

Wniosek refundacyjny złożony przez wnioskodawcę obejmuje 2 rodzaje opakowań preparatu Pradaxa:

- 150 mg x 30 tabletek,
- 110 mg x 30 tabletek.

Cena zbytu netto dabigatranu wg danych producenta wynosi [ ] dla obu wnioskowanych dawek.

Koszt dobowej dawki dabigatranu z perspektywy NFZ oparto na koszcie preparatu wyznaczającego podstawę limitu finansowania w grupie 22.0, który wg danych MZ (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.; zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014) wynosi 157,93 PLN – Clexane, 10 amp.–strz. a 0,6 ml. Oszacowane ceny i odpłatności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 43. Koszty dabigatranu przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy (zakładając 30% odpłatność pacjenta)**

Kategoria	Pradaxa 110 mg 30 tabl.	Pradaxa 150 mg 30 tabl.
Cena zbytu netto [PLN]	[ ]	[ ]
Urzędowa cena zbytu [PLN]	[ ]	[ ]
Cena hurtowa brutto [PLN]	[ ]	[ ]
Cena detaliczna [PLN]	[ ]	[ ]
Liczba DDD w opakowaniu (DDD wg WHO – 220 mg)	15	20,45
Limit finansowania za DDD w grupie limitowej 22.0	5,26	
Wysokość limitu finansowania [PLN]	78,97	107,68
Odpłatność [%]	30%	30%
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	[ ]	[ ]
Koszt NFZ [PLN]	55,28	75,38
Koszt dawki dobowej (PDD) z perspektywy NFZ [PLN]*	3,69	5,03
Średni koszt dawki dobowej ważony udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów Pradaxa		
Koszt dawki dobowej z perspektywy NFZ [PLN]	4,69	

\* - zakładając, że dawka dobową to 2 tabletki.

### Komentarz analityka AOTM:

Należy zauważyć, że limit finansowania wyznaczono w oparciu o DDD (Pradaxa 110 mg zawiera 15 DDD, Pradaxa 150 mg zawiera 20,45 DDD), dlatego limit finansowania jest inny dla każdego opakowania, natomiast gdyby wyznaczać limit finansowania w oparciu o PDD limit finansowania obu opakowań byłby na tym samym poziomie. Wyznaczanie limitu finansowania w oparciu o PDD wiązałoby się z większą dopłatą

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

pacjenta do opakowania 150 mg. Ustawa refundacyjna dopuszcza szacowanie wysokości limitu finansowania w oparciu o PDD zamiast DDD (art. 15 ust. 14 ustawy o refundacji – „w przypadku, gdy DDD jest niższe od najczęściej stosowanej dobowo dawki leku (PDD) podstawę limitu minister właściwy do spraw zdrowia może wyznaczyć na podstawie PDD”). Wnioskodawca zakłada, że [ ] pacjentów będzie przyjmowało dawkę dzienną na poziomie 300 mg, a więc wyższą od DDD, istnieją więc możliwości szacowania limitu finansowania w oparciu o PDD.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka (RSS).

Koszt rywaroksabanu oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków (aktualny na dzień przekazywania AWA). W przypadku rywaroksabanu odpłatność zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ wynosi 30%. Koszty pojedynczej dawki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Koszty rywaroksabanu na podstawie obwieszczenia MZ (odpłatność 30% dla pacjenta)**

Lek	Opakowanie	Koszt za 1 mg	Dawka dobowo	Koszt dawki dziennej (perspektywa NFZ)
Xarelto	20 mg x 14	0,3685 PLN	20 mg	7,3700 PLN
	15 mg x 14		30 mg	11,0543 PLN
	15 mg x 42			

Ze względu na fakt, iż w fazie ostrej ŻChZZ pacjenci leczeni dabigatranem (100%) oraz rywaroksabanem (65% na podstawie badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE) otrzymują przez pierwsze 6 dni leczenia heparyny drobnocząsteczkowe, w analizie uwzględniono ich koszt. Należy przy tym podkreślić, że uwzględnienie kosztów HDCz jest podejściem konserwatywnym, ponieważ w rzeczywistości większość pacjentów rozpoczyna leczenie w warunkach szpitalnych i koszty HDCz nie mają bezpośredniego wpływu na wydatki płatnika publicznego. Nie mniej jednak ze względu na fakt, że wyższy odsetek pacjentów leczonych dabigatranem otrzymuje HDCz w porównaniu do leczonych rywaroksabanem, zdecydowano się przedstawić te koszty w analizie.

Koszt HDCz oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków (koszty aktualne na dzień przekazania AWA) oraz danych sprzedażowych DGL za okres od stycznia do kwietnia 2014 roku (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>). W przypadku HDCz obowiązuje odpłatność ryczałtowa. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt jednostki leku oraz koszt dawki dobowej. Wartość dawki dobowej ustalono na podstawie zamieszczonego w ChPL schematu dawkowania stosowanego w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ.

**Tabela 45. Koszty heparyn drobnocząsteczkowych na podstawie obwieszczenia MZ i komunikatu DGL**

Koszt jednostki leku (mg/j.m.)	Dawka dobowo*	Koszt dawki dobowej	Udział w rynku sprzedaży***
Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa NFZ [PLN]	
enoksaparyna			
0,2546	1,5 mg/kg	28,6410	74%
dalteparyna			
0,0020	200 j.m./kg**	30,5634	12%
nadroparyna			
0,0018	172 j.m./kg	22,8088	14%
Średni koszt dawki dobowej HDCz		<b>28,0552</b>	-

\* - średnia waga – 75 kg; \*\* - dawkowanie dla 1. miesiąca terapii; \*\*\* odsetki na podstawie DDD

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń analizy.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. 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 / ?	Należy zwrócić uwagę, że w przypadku szacowania populacji jedynie w oparciu o rynek rywaroksabanu istnieje ryzyko niedoszacowania wielkości populacji docelowej. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że rywaroksaban jest refundowany dopiero od lipca 2013 roku (w rozpatrywanym wskazaniu preparat Xarelto pojawił się na obwieszczeniu MZ z 24 czerwca 2013 roku), w związku z tym populacja pacjentów stosujących rywaroksaban może być nadal nieustabilizowana i wykazywać wzrost związany ze stosunkowo krótką obecnością na rynku. Szacowanie wielkości populacji docelowej jedynie na podstawie danych sprzedażowych jednego spośród kilku dostępnych leków może prowadzić do niedoszacowania wielkości populacji docelowej, ale jest zgodne z przyjętym przez autorów BIA wnioskodawcy założeniem, że dabigatran będzie zastępował tylko rywaroksaban.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
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?	?	Autorzy nie uzasadnili przyjęcia konkretnych wartości przejęcia rynku rywaroksabanu przez dabigatran. Brak jest precyzyjnych danych mogących posłużyć weryfikacji tego założenia.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Dane użyte przez wnioskodawcę w celu oszacowania wielkości populacji docelowej są spójne z danymi opublikowanymi w ramach komunikatów DGL. Jednak dane NFZ sugerują znacznie większe rozpowszechnienie zakrzepowego zapalenia żył, nie jest jednak możliwe wydzielenie pacjentów z zakrzepowym zapaleniem żył spośród pacjentów z zapaleniem i zakrzepowym zapaleniem żył.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	NIE	Wnioskowane leki powinny być dostępne za odpłatnością ryczałtową. Patrz komentarz analityka – „Kluczowe założenia”. Przyjmując odpłatność ryczałtową należy spodziewać się wzrostu wydatków na dabigatran z perspektywy NFZ, lecz terapia DAB nadal przynosić będzie oszczędności dla budżetu płatnika

		publicznego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	482 906 (66 327+49 379+367 200)*
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	66 327
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	2 000
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 6 036 ** Rok 2: 9 564 **

\* - odpowiednio pacjenci z ŻChZZ, pacjenci po alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, pacjenci z migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka.

\*\* - wartości średnia dla poszczególnych lat.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant najbardziej prawdopodobny, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	I rok [PLN]	II rok [PLN]
Scenariusz obecny		
Pradaxa	■	■
Xarelto	■■■■■	■■■■■
6 dni leczenia pozajelitowego (HDCz)	■■■■■	■■■■■
suma	58 554 304	79 434 068
Scenariusz nowy		
Pradaxa	■■■■■	■■■■■
Xarelto	■■■■■	■■■■■
6 dni leczenia pozajelitowego (HDCz)	■■■■■	■■■■■
suma	52 515 591	69 854 189
Koszty inkrementalne		
Pradaxa	■■■■■	■■■■■
Xarelto	■■■■■	■■■■■

6 dni leczenia pozajelitowego (HDCz)		
suma	-6 038 713	-9 579 878

Na podstawie oszacowań wnioskodawcy, w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, można stwierdzić, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu można oczekiwać oszczędności na poziomie 6 038 713 PLN w pierwszym roku i 9 579 878 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	I rok [PLN]	II rok [PLN]
Scenariusz obecny		
Pradaxa		
Xarelto		
6 dni leczenia pozajelitowego (HDCz)		
suma	37 424 302	42 139 171
Scenariusz nowy		
Pradaxa		
Xarelto		
6 dni leczenia pozajelitowego (HDCz)		
suma	33 546 638	37 038 795
Inkrement		
Pradaxa		
Xarelto		
6 dni leczenia pozajelitowego (HDCz)		
suma	-3 877 664	-5 100 376

Na podstawie oszacowań wnioskodawcy, w wariantcie minimalnym, można stwierdzić, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu można oczekiwać oszczędności na poziomie 3 877 664 PLN w pierwszym roku i 5 100 376 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant maksymalny, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	I rok [PLN]	II rok [PLN]
Scenariusz obecny		
Pradaxa		
Xarelto		
6 dni leczenia pozajelitowego (HDCz)		
suma	79 684 992	116 728 529
Scenariusz nowy		
Pradaxa		
Xarelto		
6 dni leczenia pozajelitowego (HDCz)		
suma	71 484 903	102 668 982
Inkrement		
Pradaxa		
Xarelto		
6 dni leczenia pozajelitowego (HDCz)		
suma	-8 200 088	-14 059 547

Na podstawie oszacowań wnioskodawcy, w wariantcie maksymalnym, można stwierdzić, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu można oczekiwać oszczędności

na poziomie 8 200 088 PLN w pierwszym roku i 14 059 547 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia przeprowadzone przez analityków potwierdzają wyniki analizy wnioskodawcy. Dodatkowo analitycy Agencji wykonali oszacowanie wyników z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent). Podczas obliczeń przyjęto wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy, zmieniono jedynie ceny leków.

Na podstawie oszacowań Agencji można stwierdzić, w wariancie najbardziej prawdopodobnym, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu, z perspektywy poszerzonej można spodziewać się oszczędności na poziomie 1 855 514,01 PLN w pierwszym roku i 2 874 281,61 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy. Z perspektywy pacjenta można spodziewać się wzrostu wydatków rządu 4 183 198,79 PLN w pierwszym roku i 6 705 596,88 PLN w drugim roku analizy.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Pradaxa (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w horyzoncie dwóch kolejnych lat od wprowadzenia na listę leków refundowanych.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci ( $\geq 18$  roku życia) z chorobą zakrzepowo-zatorową – ŻChZZ – (zakrzepicą żył głębokich z zatorowością płucną lub bez) lub z ryzykiem nawrotu tej choroby. Wielkość tej populacji oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe rywaroksabanu, jedyne leku nowej generacji refundowanego w rozpatrywanym wskazaniu. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku szacowania populacji jedynie w oparciu o rynek rywaroksabanu istnieje ryzyko niedoszacowania wielkości populacji docelowej. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że rywaroksaban jest refundowany dopiero od lipca 2013 roku (w rozpatrywanym wskazaniu preparat Xarelto pojawił się na obwieszczeniu MZ z 24 czerwca 2013 roku), w związku z tym populacja pacjentów stosujących rywaroksaban może być nadal nieustabilizowana i wykazywać wzrost związany ze stosunkowo krótką obecnością na rynku. Szacowanie wielkości populacji docelowej jedynie na podstawie danych sprzedażowych jednego spośród kilku dostępnych leków może prowadzić do niedoszacowania wielkości populacji docelowej, ale jest zgodne z przyjętym przez autorów BIA wnioskodawcy założeniem, że dabigatran będzie zastępował tylko rywaroksaban. Przyjęto założenie, że dabigatran przejmie odpowiednio w kolejnych latach analizy [redacted] rynku rywaroksabanu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

Scenariusz aktualny – brak refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu. Pacjenci z populacji docelowej stosują tylko rywaroksaban.

Scenariusz nowy – refundacja dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu i częściowe przejmowanie rynku rywaroksabanu.

Wnioskodawca proponuje pozostawienie wnioskowanego leku w grupie limitowej, w której jest on obecnie – „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”, w której dostępny jest również jego bezpośredni komparator – rywaroksaban.

Lek ma być dostępny w aptece na receptę z 30% odpłatnością pacjenta, jednak zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej wnioskowany lek (obie dawki) powinny być dostępne za odpłatnością ryczałtową. Przyjmując odpłatność ryczałtową należy spodziewać się wzrostu wydatków na dabigatran z perspektywy NFZ, lecz terapia DAB nadal przynosić będzie oszczędności dla budżetu płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. Biorąc pod uwagę, iż scenariusze nowe od obecnych różnicować będą jedynie koszty związane ze stosowaniem dabigatranu oraz rywaroksabanu oraz koszty stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (65% pacjentów stosujących rywaroksaban i 100% pacjentów stosujących dabigatran stosują również HDCz), nie analizowano pozostałych kosztów. Oceniane technologie mają podobny profil bezpieczeństwa, nie różnią się między sobą w zakresie monitorowania leczenia, a koszt podania w ich przypadku nie występuje, z tego powodu nie uwzględniono tych kategorii kosztowych uznając je za koszty nieróżnicujące.

Autorzy BIA wnioskodawcy wykonali oszacowania w 3 wariantach (najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym), które różni jedynie wielkość populacji docelowej.

**Wyniki:**

Na podstawie oszacowań wnioskodawcy, w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, można stwierdzić, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu można oczekiwać oszczędności na poziomie 6 038 713 PLN w pierwszym roku i 9 579 878 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

Na podstawie oszacowań wnioskodawcy, w wariantcie minimalnym, można stwierdzić, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu można oczekiwać oszczędności na poziomie 3 877 664 PLN w pierwszym roku i 5 100 376 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

Na podstawie oszacowań wnioskodawcy, w wariantcie maksymalnym, można stwierdzić, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu można oczekiwać oszczędności na poziomie 8 200 088 PLN w pierwszym roku i 14 059 547 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

**Obliczenia własne AOTM:**

Obliczenia przeprowadzone przez analityków potwierdzają wyniki analizy wnioskodawcy. Dodatkowo analitycy Agencji wykonali oszacowanie wyników z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent). Podczas obliczeń przyjęto wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy, zmieniono jedynie ceny leków.

Na podstawie oszacowań Agencji można stwierdzić, w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu, z perspektywy poszerzonej można spodziewać się oszczędności na poziomie 1 855 514,01 PLN w pierwszym roku i 2 874 281,61 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy. Z perspektywy pacjenta można spodziewać się wzrostu wydatków rzędu 4 183 198,79 PLN w pierwszym roku i 6 705 596,88 PLN w drugim roku analizy.

**6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

**7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

**8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Nie dotyczy.

**9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii****9.1. Rekomendacje kliniczne****Tabela 51. Rekomendacje kliniczne**

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
European Society of Cardiology, <b>ESC 2014</b> (Europa)	Leczenie zatorowości płucnej	W fazie ostrej ZP zaleca się pozajelitowe antykoagulanty (HNF, HDCz lub fondaparynuks) przez pierwsze 5-10 dni. Podawanie heparyny pozajelitowo powinno się zacząć z rozpoczęciem podawania VKA. Alternatywnie można podawać NOAC ( <u>dabigatran</u> lub edoksaban). Jeśli jednak podany ma być rywaroksaban lub apiksaban - rozpoczęcie podawania powinno się rozpocząć bezpośrednio (lub w odstępie 1-2 dni) od podania HNF, HDCz lub fondaparynuksu. W niektórych przypadkach przedłużone podawanie antykoagulantów będzie potrzebne przez okres powyżej 3 miesięcy lub nawet dożywotnio w ramach prewencji wtórnej.

National Institute for Health and Care Excellence, <b>NICE</b> 2014 (Wielka Brytania)	Dabigatran w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ	<u>Dabigatran</u> jest rekomendowany w leczeniu zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich oraz we wtórnej profilaktyce ŻŻG i ZP u dorosłych. Rekomendowane jest dawkowanie zgodne z zaleceniami ChPL Pradaxa.
<b>Prescrire</b> 2013 (Francja)	Leczenie i prewencja wtórnej ŻChZZ	<u>Dabigatran</u> jest niezalecany z powodu ryzyka poważnych krwawień, interakcji z innymi lekami oraz braku wyższej skuteczności niż VKA.
Institute for Clinical Systems Improvement, <b>ICSI</b> 2013 (USA)	Diagnostyka i leczenie ŻChZZ	<u>Dabigatran</u> jest bezpośrednim inhibitorem trombiny. Na podstawie badania RECOVER wykazano, że jest on nie-gorszy niż warfaryna w leczeniu ŻChZZ. Jednak w momencie wydawania rekomendacji (styczeń 2013) FDA nie zaakceptowało jeszcze stosowania dabigatranu w leczeniu ŻChZZ.

[opracowanie własne AOTM]

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>NICE</b> 2014 (Wielka Brytania)	Dabigatran w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ	<b>National Institute for Health and Care</b> rekomenduje stosowanie dabigatranu w leczeniu zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich oraz we wtórnej profilaktyce ŻŻG i ZP u dorosłych. Rekomendowane jest dawkowanie zgodne z zaleceniami ChPL Pradaxa.
<b>GMMMG</b> 2014 (Wielka Brytania)	Dabigatran w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ	<b>Greater Manchester Medicines Management Group</b> nie rekomenduje dabigatranu w standardowym leczeniu i prewencji ŻChZZ. Może on być jednak stosowany u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do stosowania HDCz + warfaryny lub rywaroksabanu.
<b>SMC</b> 2014 (Szkocja)	Dabigatran w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ	<b>Scottish Medicines Consortium</b> rekomenduje finansowanie dabigatranu w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ.
<b>NHS Pan Mersey</b> 2014 (Wielka Brytania)	Dabigatran w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ	<b>NHS Pan Mersey</b> nie rekomenduje finansowanie dabigatranu w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ.

[opracowanie własne AOTM]

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Pradaxa we wnioskowanym wskazaniu

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa	<b>ESC</b> 2014	+			
	Wielka Brytania	<b>NICE</b> 2014	+			
	Francja	<b>Prescrire</b> 2013			-	Rekomendacja z 2013 r. – przed rejestracją wnioskowanego wskazania.
	USA	<b>ICSI</b> 2013			-	Rekomendacja z 2013 r. – przed rejestracją wnioskowanego wskazania.
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	<b>NICE</b> 2014	+			
		<b>GMMMG</b> 2014		+		Stosowanie u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do stosowania HDCz + warfaryny lub rywaroksabanu. Nierekomendowane w standardowym leczeniu i prewencji



					ŻChZZ.
	NHS Pan Mersey 2014			-	
	Szkocja	SMC 2014	+		

[opracowanie własne AOTM]

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku Pradaxa (dawka 110 mg) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Tak	100%	nie istnieją	nie istnieją
Belgia	opakowanie niedostępne			
Bułgaria	Tak	50%	preskrypcja przez specjalistę	nie istnieją
Cypr	opakowanie niedostępne			
Czechy	Tak	85%	nie istnieją	nie istnieją
Dania	opakowanie niedostępne			
<b>Estonia</b>	Tak	75%	nie istnieją	nie istnieją
Finlandia	opakowanie niedostępne			
Francja	Tak	65%	nie istnieją	nie istnieją
<b>Grecja</b>	opakowanie niedostępne			
Hiszpania	Tak	90%	nie istnieją	nie istnieją
Holandia	opakowanie niedostępne			
Irlandia	opakowanie niedostępne			
Islandia	Tak	Pacjent płaci pierwsze 2200 ISK (~53 PLN) z ceny detalicznej oraz 80% pozostałej kwoty, nie więcej jednak niż 6200 ISK (~149 PLN). Dzieci, osoby niepełnosprawne i w wieku podeszłym płacą pierwsze 800 ISK (~19 PLN) z ceny detalicznej oraz 50% pozostałej kwoty, nie więcej jednak niż 1700 ISK (~41 PLN)	nie istnieją	nie dotyczy
Liechtenstein	opakowanie niedostępne			
<b>Litwa</b>	Nie	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	opakowanie niedostępne			
<b>Łotwa</b>	Nie	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	opakowanie niedostępne			
Niemcy	Tak	100%	nie istnieją	nie istnieją
Norwegia	Tak	100%	nie istnieją	nie istnieją
<b>Portugalia</b>	opakowanie niedostępne			

Rumunia	Nie	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	Tak	92%	preskrypcja przez specjalistę	nie istnieją
Słowenia	Tak	100%	nie istnieją	nie istnieją
Szwajcaria	opakowanie niedostępne			
Szwecja	opakowanie niedostępne			
<b>Węgry</b>	Tak	70%	preskrypcja przez specjalistę	nie istnieją
Wielka Brytania	opakowanie niedostępne			
Włochy	Tak	100%	nie istnieją	nie istnieją

[Źródło: wnioski o objęcie refundacją]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Pradaxa w dawce 110 mg (EAN: 5909990641260) jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Lek jest refundowany z różnymi poziomami odpłatności (100% - Austria, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Włochy; 92% - Słowacja; 90% - Hiszpania; 85% - Czechy; 75% - Estonia; 70% - Węgry; 65% - Francja). Na Węgrzech, Słowacji i Bułgaria finansowanie leku jest ograniczone do preskrypcji przez specjalistę, w reszcie krajów nie ma ograniczeń. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Lek Pradaxa (dawka 110 mg) jest finansowany ze środków publicznych w 3 krajach kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>4</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold).

Natomiast lek Pradaxa w dawce 150mg (EAN: 5909990887453) jest finansowany jedynie w Niemczech. Lek jest finansowany w 100%; nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. W żadnym innym kraju UE i EFTA wnioskodawca nie prowadzi sprzedaży leku.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 55. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania dabigatranu w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	
	<p>„Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), czyli zakrzepica żył głębokich (ZŻG) i jej najgroźniejsze powikłanie – zatorowość płucna (ZP), stanowi ważny, interdyscyplinarny problem współczesnej medycyny. ŻChZZ jest ważną przyczyną śmiertelności oraz długotrwałej chorobowości. Uważa się, że jeden na 10 zgonów wśród osób hospitalizowanych w krajach Unii Europejskiej i w Stanach Zjednoczonych wiąże się z tą chorobą i jej powikłaniami, z których najgroźniejszy jest zator tętnicy płucnej. ŻChZZ jest trzecią z kolei najczęstszą chorobą układu sercowo-naczyniowego z zapadalnością szacowaną na 100-200 przypadków/100 000 mieszkańców/rok.”</p>

<sup>4</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

<p><b>Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych</b></p>	<p>„Jedną z głównych zalet dabigatranu jest farmakodynamika leku pozwalająca na utrzymanie stałych, przewidywalnych stężeń we krwi. To zaś przekłada się w praktyce klinicznej na brak konieczności monitorowania leczenia dabigatranem. Na chwilę obecną dabigatran jest dopuszczony do stosowania we wskazaniu ŻChZZ na terenie Unii Europejskiej. Najnowsze wytyczne dotyczące leczenia i postępowania w zatorowości płucnej opublikowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ECS) w 2014 zalecają stosowanie dabigatranu, alternatywnie do antagonistów witaminy K (VKA), po zakończeniu leczenia ostrej fazy (parenteralne leczenie heparynami lub fondaparinuxem) – Klasa I, poziom wiarygodności B. Eksperci w oparciu o wyniki badań RE-COVER i RECOVER II zalecają stosowanie dawki 150 mg 2 x dziennie w populacji ogólnej oraz 110 mg 2 x dziennie u osób &gt; 80 roku życia lub u osób stosujących jednocześnie werapamil. Natomiast stosowanie dabigatranu jest przeciwwskazane u osób z ciężkim upośledzeniem funkcji nerek (GFR &lt; 30 ml/min).</p> <p>W badaniach RE-COVER i RECOVER II dabigatran był niegorszy (<i>non-inferior</i>) w porównaniu do VKA (HR 1.10; [95% CI 0.65-1.84] i HR 1.08 [95% CI 0.64-1.80] odpowiednio).”</p>
<p><b>Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych</b></p>	<p>„Pomimo że częstość poważnych krwawień w badaniach RE-COVER i RECOVER II była podobna do VKA, a częstość małych krwawień była nawet mniejsza, to należy pamiętać, że w chwili obecnej nie dysponujemy swoistym antidotum odwracającym działanie leku w razie wystąpienia powikłań krwotocznych.”</p>
<p><b>Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu</b></p>	<p>„W badaniach klinicznych u chorych z ŻChZZ wykazano porównywalność skuteczności dabigatranu w porównaniu do VKA. Charakteryzuje się on stabilną farmakodynamiką, brakiem konieczności monitorowania leczenia, a co za tym idzie stałym dawkowaniem. Natomiast poważnym ograniczeniem jest wysoka cena leku oraz fakt refundowania już innego leku z grupy nowych doustnych antykoagulantów – rywaroksabanu. Choć należy nadmienić, że jest to lek z innej grupy (bezpośredni inhibitor Xa) niż dabigatran. Uważam, że dabigatran powinien być refundowany.”</p>

[Źródło: opinia eksperta ██████████]

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Pradaxa (dabigatran), kapsułki twarde, 110 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990641260;
- Pradaxa (dabigatran), kapsułki twarde, 150 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990887453

w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych wpłynęły do AOTM dnia 16 września 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-4610-342/JM/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

### Problem zdrowotny

Zatorowość płucna (**ZP**) [ang. *Pulmonary Embolism*, **PE**] polega na zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy. Zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich (**ZŻG**) [ang. *Deep Vein Thrombosis*, **DVT**] są dwiema manifestacjami klinicznymi żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (**ŻChZZ**) [ang. *Venous Thromboembolism*, **VTE**]. W większości przypadków ZP jest następstwem ZŻG kończyn dolnych; niezakrzepowa zatorowość płucna występuje rzadko.

Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku ~57 000 osób zapada na ZŻG, zaś ~36 000 na ZP. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku ≥ 65 lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku > 80 lat sięga 5/1000 rocznie. Ok. 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat. Zapadalność na ZŻG zależy od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego. Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, z których około połowa jest obciążona zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (~65% chorych), jak i internistycznych (~42% chorych). Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych jest rzadką chorobą (4-10% przypadków zakrzepicy).

## Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla dabigatranu we wnioskowanej populacji pacjentów w analizie wnioskodawcy prawidłowo wskazano heparyny drobnocząsteczkowe, antagonistów witaminy K i rywaroksaban.

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dabigatranu 110 mg (dawka 220 mg/dobę) oraz dabigatranu 150 mg (dawka 300 mg/dobę) w dwóch wskazaniach: leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz prewencja wtórna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Dla każdego ze wskazań przeprowadzono odrębne analizy, w których porównywano dabigatran z:

- rywaroksabanem, substancjami z grupy antagonistów witaminy K oraz substancjami z grupy heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniu: leczenie ŻChZZ, a także:
- rywaroksabanem, substancjami z grupy antagonistów witaminy K i placebo we wskazaniu prewencja wtórna ŻChZZ.

Z powodu braku dowodów naukowych, dostarczających danych umożliwiających bezpośrednie zestawienie efektywności klinicznej dabigatranu z wszystkimi ze zdefiniowanych komparatorów, w analizie wykorzystano dwa typy porównań: bezpośrednie (DAB vs. VKA oraz DAB vs. PLC) oraz pośrednie (DAB vs HDCz oraz DAB vs. rywaroksaban) poprzez wspólny komparator – VKA oraz PLC.

Ostatecznie, do oceny efektywności klinicznej dabigatranu, stosowanego w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ wykorzystano dane pochodzące z 14 randomizowanych badań klinicznych, opisanych w 16 publikacjach. Jedenaście z nich poświęconych było populacji leczonej na ŻChZZ, natomiast pozostałe 3 dotyczyły prewencji wtórnej ŻChZZ:

- Leczenie ŻChZZ:
  - 2 badania porównujące dabigatran z antagonistą witaminy K (RE-COVER I, RE-COVER II);
  - 2 badania porównujące rywaroksaban z antagonistą witaminy K (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE);
  - 7 badań porównujących heparyny drobnocząsteczkowe z antagonistą witaminy K (Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Vegia 2000, Lopez-Beret 2001, Beckman 2003, Kucher 2005);
- Prewencja wtórna ŻChZZ:
  - 1 badanie porównujące dabigatran z antagonistą witaminy K (RE-MEDY);
  - 1 badanie porównujące dabigatran z placebo (RE-SONATE);
  - 1 badanie porównujące rywaroksaban z placebo (EINSTEIN-EXT).

Wszystkie z powyższych badań poddają analizie skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu w zalecanej dziennej dawce 300 mg (2 x 150 mg), natomiast żadne nie dostarcza informacji dotyczących stosowania wnioskowanego leku w dawce 220 mg (2 x 110 mg, która również jest przedmiotem oceny niniejszej analizy).

### **Podsumowanie analizy skuteczności klinicznej:**

#### **LECZENIE ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ**

##### **Dabigatran vs antagoniści witaminy K**

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs VKA (warfaryna) wykazały porównywalny profil skuteczności klinicznej badanych interwencji w zakresie wszystkich z analizowanych punktów końcowych, tj. szansy wystąpienia nawrotu ŻChZZ, zarówno po 6 miesiącach, jak i po wydłużonym o 30 dni czasie obserwacji, a także w zakresie szansy wystąpienia objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończony zgonem. Różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej zarówno w wynikach pojedynczych badań, jak też w ramach przeprowadzonej metaanalizy danych.

##### **Dabigatran vs rywaroksaban**

Pośrednie porównanie DAB vs RYW poprzez wspólny komparator – VKA, nie wykazało znamienych statystycznie różnic między interwencjami. Zbliżony poziom skuteczności klinicznej porównywanych interwencji stwierdzono w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończony zgonem.

##### **Dabigatran vs substancje z grupy heparyn drobnocząsteczkowych**

Pośrednie porównanie DAB vs HDCz poprzez wspólny komparator – VKA, wykazało brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami. Zbliżony poziom skuteczności klinicznej porównywanych interwencji stwierdzono w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończony zgonem.

## PREWENCJA WTÓRNA ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

### Dabigatran vs antagoniści witaminy K

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs VKA (warfaryna) świadczą o porównywalnym profilu skuteczności klinicznej badanych interwencji w zakresie wszystkich z analizowanych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończony zgonem.

### Dabigatran vs. placebo

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs PLC wykazały wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie wszystkich z ocenianych punktów końcowych, tj. szansa wystąpienia:

- nawrotu ŻChZZ (**OR: 0,07 (95% CI: 0,02; 0,24)**);
- objawowej zakrzepicy żył głębokich (**OR: 0,09 (9,02; 0,37)**),
- objawowej zatorowości płucnej niezakończony zgonem (**OR: 0,07 (0,01; 0,52)**).

### Dabigatran vs. rywaroksaban

Wyniki porównania pośredniego DAB vs RYW poprzez wspólny komparator - PLC świadczą o braku istotnych statystycznie różnic między badanymi interwencjami w zakresie wszystkich z ocenianych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończony zgonem.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

### Dabigatran vs antagoniści witaminy K

Bezpośrednie porównanie DAB vs VKA (warfaryna) wykazało następujące istotne statystycznie różnice między porównywanymi interwencjami:

- Wyniki pojedynczych badań (RE-COVER I, RE-COVER II) oraz wyniki metaanalizy:
  - poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (**OR: 0,61 (95% CI: 0,49; 0,77)**) – różnica na korzyść DAB;
  - jakiegokolwiek krwawienia (**OR: 0,67 (95% CI: 0,58; 0,77)**) – różnica na korzyść DAB;
  - dyspepsja (**OR: 5,53 (95% CI: 2,71; 11,29)**) – różnica na niekorzyść DAB;
- Wyniki jednego z badań (RE-COVER II) oraz wyniki metaanalizy:
  - zdarzenia niepożądane (**OR: 0,86 (95% CI: 0,76; 0,96)**) – różnica na korzyść DAB.

Powyższe wartości są wynikami metaanalizy badań RE-COVER I oraz RE-COVER II.

W zakresie pozostałych punktów końcowych, tj. zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, wszystkich zgonów, poważnych krwawień, poważnych zdarzeń niepożądanych, ostrego zespołu wieńcowego, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami. Ponadto, brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz częstości występowania biegunki, ocenianych wyłącznie w badaniu RE-COVER I.

### Dabigatran vs rywaroksaban

Wyniki porównania pośredniego DAB vs RYW poprzez wspólny komparator - VKA, wykazały następujące różnice, które osiągnęły poziom istotności statystycznej:

- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (**OR: 0,66 (95% CI: 0,50; 0,86)**) – różnica na korzyść DAB;
- zdarzenia niepożądane (**OR: 0,83 (95% CI: 0,71; 0,97)**) – różnica na korzyść DAB.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie szansy wystąpienia pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj. zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem, poważnych krwawień, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz częstością przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

### Dabigatran vs leki z grupy heparyn drobnocząsteczkowych

Wyniki porównania pośredniego DAB vs HDCz poprzez wspólny komparator - VKA, wykazały jedną różnicę, która osiągnęła poziom istotności statystycznej:

- krwawienie jakiegokolwiek rodzaju (**OR: 1,97 (95% CI: 1,03; 3,74)**) – różnica na niekorzyść DAB.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj.: zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem oraz poważnych krwawień.

### PROFILAKTYKA WTÓRNA ŻYŁNEJ CHOROBY ZAKRZEPOWO-ZATOROWEJ

#### Dabigatran vs substancje z grupy antagonistów witaminy K

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs VKA (warfaryna) wykazały następujące różnice, które osiągnęły poziom istotności statystycznej:

- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (**OR: 0,52 (95% CI: 0,39; 0,70)**) – różnica na korzyść DAB;
- jakiegokolwiek krwawienia (**OR: 0,68 (95% CI: 0,57; 0,81)**) – różnica na korzyść DAB;
- zdarzenia niepożądane (**OR: 0,04 (95% CI: 0,02; 0,07)**) – różnica na korzyść DAB;
- poważne zdarzenia niepożądane (**OR: 0,68 (95% CI: 0,55; 0,83)**) – różnica na korzyść DAB.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj.: zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem, poważnych krwawień, ostrego zespołu wieńcowego oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

#### Dabigatran vs placebo

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs PLC wykazały następujące różnice, które osiągnęły poziom istotności statystycznej:

- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (**OR: 3,02 (95% CI: 1,56; 5,86)**) - różnica na niekorzyść DAB;
- jakiegokolwiek krwawienia (**OR: 1,89 (95% CI: 1,26; 2,83)**) – różnica na niekorzyść DAB;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (**OR: 0,57 (95% CI: 0,39; 0,82)**) – różnica na korzyść DAB.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj.: zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, zgonów ogółem, poważnych krwawień, zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz ostrego zespołu wieńcowego.

#### Dabigatran vs rywaroksaban

Wyniki pośredniego porównania DAB vs RYW poprzez wspólny komparator – PLC nie wykazały różnic, które osiągnęły poziom istotności statystycznej w zakresie każdego z następujących punktów końcowych: zgony ogółem, poważne krwawienia oraz poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia. Świadczy to o porównywalnym profilu bezpieczeństwa DAB i RYW .

#### PODSUMOWANIE INFORMACJI Z ChPL Pradaxa:

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, żadne z obserwowanych działań niepożądanych nie występowały bardzo często (tj.  $\geq 1/10$ ), natomiast często (tj.  $\geq 1/100$ ) obserwowano następujące punkty końcowe: krwawienie z nosa, krwotok do przewodu pokarmowego, niestrawność, krwotok z odbytnicy, krwotok do skóry oraz krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwiomocz.

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

Wyniki dla porównania dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) – leczenie: wartość współczynnika ICUR dla porównania DAB vs VKA w dożywotnim horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej), z perspektywy NFZ oszacowano na 29 714 PLN/QALY, natomiast z perspektywy poszerzonej na 74 049 PLN/QALY.

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

**Wyniki dla porównania dabigatranu (DAB) z HDCz – leczenie:** dla porównania DAB vs HDCz w dożywotnym horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej), z perspektywy NFZ oraz poszerzonej oszacowano, że DAB jest terapią mniej efektywną i tańszą.

**Wyniki dla porównania dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) – leczenie i prewencja wtórna:** Wartość współczynnika ICUR dla porównania DAB vs VKA w dożywotnym horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej leczenie oraz prewencję wtórną, z perspektywy NFZ oszacowano na 46 651 PLN/QALY, natomiast z perspektywy poszerzonej na 108 292 PLN/QALY.

**Wyniki dla porównania dabigatranu z rywaroksabanem:** Na podstawie przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów oszacowano, że stosowanie DAB w miejsce RYW, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej) jest tańsze z perspektywy NFZ o 506,16 PLN, natomiast z perspektywy poszerzonej o 214,56 PLN. W ramach terapii obejmującej leczenie i prewencję wtórną stosowanie DAB w miejsce RYW jest tańsze z perspektywy NFZ o 996,55 PLN, natomiast z perspektywy poszerzonej o 282,82 PLN.

#### **Analiza progowa:**

##### **Porównanie DAB z HDCz**

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej nie istnieje cena progowa dla porównania DAB z HDCz ponieważ zastąpienie terapii HDCz terapią DAB wiąże się z utratą QALY.

##### **Porównanie DAB z VKA**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto wynosi z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 187,09 PLN; leczenie+profilaktyka – **129,43 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 187,78 PLN; leczenie+profilaktyka – **129,46 PLN**.

##### **Porównanie DAB z RYW**

Cena zbytu netto produktu leczniczego Pradaxa, przy której koszt terapii DAB równy jest kosztowi terapią RYW wynosi, z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 141,24 PLN; leczenie+profilaktyka – **135,94 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 141,41 PLN; leczenie+profilaktyka – **136,05 PLN**.

#### **Analiza wrażliwości:**

##### **Porównanie dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) – leczenie**

Prawdopodobieństwo, że DAB w porównaniu z VKA jest kosztowo efektywny w leczeniu, przy proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, wynosi 81% (perspektywa NFZ) oraz 61% (perspektywa poszerzona).

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że przyjęcie skrajnych wartości testowanych parametrów nie wpływa na wnioskowanie, w każdym rozpatrywanym przypadku wartość ICUR jest niższa od proggu. Parametrem mającym największy wpływ na wyniki jest ryzyko względne w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu – przyjęcie górnej granicy tego parametru skutkuje podwyższeniem wartości ICUR o ok. 43% z perspektywy NFZ (34% z perspektywy poszerzonej), natomiast przyjęcie dolnej granicy tego parametru obniża wartość ICUR o ok. 21% z perspektywy NFZ (17% z perspektywy poszerzonej).

##### **Porównanie dabigatranu (DAB) z HDCz – leczenie**

Wyniki analizy probabilistycznej (zarówno z perspektywy NFZ jak i poszerzonej) sugerują, że terapia DAB jest w 100% symulacji tańsza od terapii HDCz. Wyniki sugerują również, że w części symulacji terapia DAB dominuje nad terapią HDCz.

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że przyjęcie skrajnych wartości testowanych parametrów nie wpływa na wnioskowanie z analizy, w każdym rozpatrywanym przypadku DAB w porównaniu z HDCz jest terapią tańszą i mniej efektywną. Parametrami mającymi największy wpływ na szacowanie efektów zdrowotnych są ryzyko względne w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu oraz ryzyko względne w przypadku MCRB dla dabigatranu, jednak w żadnym z analizowanych scenariuszy DAB

nie okazał się bardziej skuteczny od HDCz. Przyjmowanie wartości skrajnych parametrów związanych z kosztami terapii nie wpływały z znaczący sposób na szacowane koszty.

### **Porównanie dabigatranu (DAB) z analogami witaminy K (VKA) – leczenie i prewencja wtórna**

Prawdopodobieństwo, że DAB w porównaniu z VKA jest kosztowo efektywny w leczeniu połączonym z prewencją, przy progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, wynosi 90% (perspektywa NFZ) oraz 39% (perspektywa poszerzona).

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można stwierdzić, że przyjęcie skrajnych wartości testowanych parametrów nie wpływa na wnioskowanie z perspektywy NFZ, w każdym rozpatrywanym przypadku wartość ICUR jest niższa od progu. Natomiast z perspektywy poszerzonej przyjęcie górnej granicy ryzyka względnego w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu oraz górnej granicy ryzyka względnego w przypadku MCRB dla dabigatranu skutkowało tym, że wartość współczynnika ICUR przekraczała próg opłacalności (próg aktualny na dzień przekazywania AWA – 119 577 PLN). Parametrem mającym największy wpływ na wyniki analizy było ryzyko względne nawrotu ŻChZZ – przyjęcie górnej granicy ryzyka względnego w przypadku nawrotu ŻChZZ dla dabigatranu skutkuje podwyższeniem wartości ICUR o ok. 36% z perspektywy NFZ (32% z perspektywy poszerzonej), natomiast przyjęcie dolnej granicy tego parametru obniża wartość ICUR o ok. 15% z perspektywy NFZ (13% z perspektywy poszerzonej).

### **Porównanie dabigatranu z rywaroksabanem**

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie DAB pozostaje tańsze od terapii RYW zarówno dla perspektywy poszerzonej, jak i dla perspektywy płatnika publicznego. Podobnie dla leczenia połączonego z prewencją wtórną jednokierunkowa analiza wrażliwości dowiodła, że niezależnie od przyjętych założeń, a także rozpatrywanej perspektywy, terapia DAB pozostaje tańsza od terapii RYW. Przyjęcie założenia, że odsetek otrzymujących terapię skojarzoną z HDCz w fazie ostrej wynosi 100% dla DAB i 0% dla RYW (w analizie podstawowej odpowiednio 100% i 65%) miało największy wpływ na wyniki analizy.

Powyżej nie opisywano wpływu przyjęcia różnych wartości stóp dyskontowych.

### **Obliczenia własne Agencji:**

W związku ze zmianą progu opłacalności kosztowej z wartości 111 381 PLN na wartość 119 577 PLN analitycy Agencji oszacowali ceny progowe odnoszące się do aktualnego progu.

### **Porównanie DAB z VKA**

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto wynosi z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 201,17 PLN; leczenie+profilaktyka – **139,22 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 201,17 PLN; leczenie+profilaktyka – **139,22 PLN**.

Dodatkowo przeliczono cenę, przy której koszt terapii DAB równy jest kosztowi terapią RYW, z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 141,37 PLN; leczenie+profilaktyka – **136,03 PLN**;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 141,37 PLN; leczenie+profilaktyka – **136,03 PLN**.

Szacując powyższe ceny założono, że pacjenci przyjmują dawkę wynoszącą 2 tabletki – 220 mg lub 300 mg na dobę. Udziały poszczególnych opakowań przyjęto zgodnie z założeniami wnioskodawcy – odpowiednio

Powyższe ceny skalkulowano w ten sposób aby

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

Na podstawie oszacowań wnioskodawcy, w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, można stwierdzić, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu można oczekiwać oszczędności na poziomie 6 038 713 PLN w pierwszym roku i 9 579 878 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

Na podstawie oszacowań wnioskodawcy, w wariantcie minimalnym, można stwierdzić, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu można oczekiwać oszczędności



---

na poziomie 3 877 664 PLN w pierwszym roku i 5 100 376 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

Na podstawie oszacowań wnioskodawcy, w wariancie maksymalnym, można stwierdzić, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu można oczekiwać oszczędności na poziomie 8 200 088 PLN w pierwszym roku i 14 059 547 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

#### **Obliczenia własne AOTM:**

Obliczenia przeprowadzone przez analityków potwierdzają wyniki analizy wnioskodawcy. Dodatkowo analitycy Agencji wykonali oszacowanie wyników z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent). Podczas obliczeń przyjęto wszystkie założenia autorów BIA wnioskodawcy, zmieniono jedynie ceny leków.

Na podstawie oszacowań Agencji można stwierdzić, w wariancie najbardziej prawdopodobnym, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu, z perspektywy poszerzonej można spodziewać się oszczędności na poziomie 1 855 514,01 PLN w pierwszym roku i 2 874 281,61 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy. Z perspektywy pacjenta można spodziewać się wzrostu wydatków rządu 4 183 198,79 PLN w pierwszym roku i 6 705 596,88 PLN w drugim roku analizy.

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

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy.

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

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania leku Pradaxa we wnioskowanym wskazaniu odnaleziono dokumenty opublikowane przez: europejskie *European Society of Cardiology* (ESC), brytyjski *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), francuski *Prescrire* oraz amerykański *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI). Obydwie wytyczne z 2014 r. (NICE, ESC) rekomendują stosowanie dabigatranu w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ. Rekomendacja ICSI zwraca uwagę, że na podstawie badania RECOVER wykazano, że dabigatran jest nie-gorszy niż warfaryna w leczeniu ŻChZZ. Jednak w momencie wydawania rekomendacji (styczeń 2013) FDA nie zaakceptowało jeszcze stosowania dabigatranu w leczeniu ŻChZZ [FDA zaakceptowało stosowanie dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu 7 kwietnia 2014 r.]. Natomiast rekomendacja Prescrire z 2013 r. odnosi się negatywnie do stosowania dabigatranu z powodu ryzyka poważnych krwawień, interakcji z innymi lekami oraz braku wyższej skuteczności niż VKA.

Odnaleziono także 4 rekomendacje odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji dabigatran w przedmiotowym wskazaniu (szkocka SMC oraz brytyjskie NICE, GMMMG i NHS Pan Mersey). Rekomendacje wydane przez NICE i SMC są pozytywne. Natomiast GMMMG nie rekomenduje finansowania dabigatranu w standardowym leczeniu i prewencji ŻChZZ, z zastrzeżeniem, że może on być jednak stosowany u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych i warfaryny lub rywaroksabanu. NHS Pan Mersey wydał rekomendację negatywną dla stosowania dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
<b>Jassem 2003</b>	Jassem E. Zatorowość płucna. <i>Polska Medycyna Paliatywna</i> 2003; 2(2): 93-98.
<b>Nowowiejska-Wiewióra 2012</b>	Nowowiejska-Wiewióra A, Skoczylas I, Majsnerowska A. Ostry zator tętnicy płucnej - początek nowej choroby? <i>Folia Cardiologica Excerpta</i> 2012, tom 7, nr 1, 35-40.
<b>Szczeklik 2013</b>	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013: 1699-1713.
<b>Torbicki 2008</b>	Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). <i>Eur Heart J.</i> 2008 Sep;29(18):2276-315. <a href="http://www.mp.pl/artykuly/42200">http://www.mp.pl/artykuly/42200</a>
<b>Wells 1997</b>	Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. <i>Lancet.</i> 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.
<b>Wells 2000</b>	Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. <i>Thromb Haemost.</i> 2000 Mar;83(3):416-20.
<b>Wielka Interna Kardiologia II 2010</b>	Pruszczyk P, Hryniewiecki T, Drożdż J. (red.) Wielka interna - kardiologia z elementami angiologii (Część 2). Warszawa: Medical Tribune Polska Wydawnictwo; 2010: 440-460.
Rekomendacje	
<b>ACCP 2012</b>	Antithrombotic Guidelines, 9th Ed <a href="http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed">http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources/Guidelines-and-Consensus-Statements/Antithrombotic-Guidelines-9th-Ed</a>
<b>ESC 2014</b>	Acute Pulmonary Embolism (Diagnosis and Management of) <a href="http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/17/eurheartj.ehu283">http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/17/eurheartj.ehu283</a>
<b>GMMM 2014</b>	Dabigatran (Pradaxa®) for the treatment and prevention of recurrent Deep Vein Thrombosis (DVT) and Pulmonary Embolism (PE) in adults. <a href="http://gmmg.nhs.uk/docs/nts/NTS%20recommendation%20Dabigatran%20for%20VTE.pdf">http://gmmg.nhs.uk/docs/nts/NTS%20recommendation%20Dabigatran%20for%20VTE.pdf</a>
<b>ICSI 2013</b>	Health Care Guideline - Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment <a href="https://www.icsi.org/asset/5ldx9k/VTE0113.pdf">https://www.icsi.org/asset/5ldx9k/VTE0113.pdf</a>
<b>NHS Pan Mersey 2014</b>	DABIGATRAN tablets (Pradaxa®) for deep vein thrombosis and pulmonary embolism <a href="http://www.panmerseyapc.nhs.uk/recommendations/documents/PS74.pdf">http://www.panmerseyapc.nhs.uk/recommendations/documents/PS74.pdf</a>
<b>NICE 2012</b>	Venous thromboembolism <a href="http://pathways.nice.org.uk/pathways/venous-thromboembolism">http://pathways.nice.org.uk/pathways/venous-thromboembolism</a>
<b>NICE 2013</b>	Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism (TA287) <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/TA287">http://www.nice.org.uk/guidance/TA287</a>
<b>NICE 2014</b>	Deep vein thrombosis, pulmonary embolism - dabigatran etexilate (treatment, prevention) [ID483] <a href="http://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-TAG361">http://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-TAG361</a>
<b>Polskie wytyczne 2012</b>	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012 <a href="http://adst.mp.pl/s/www/zakrzepica/ws_wytyczne_zchzz_2012.pdf">http://adst.mp.pl/s/www/zakrzepica/ws_wytyczne_zchzz_2012.pdf</a>
<b>Prescrire 2013</b>	Bleeding with dabigatran, rivaroxaban, apixaban: no antidote, and little clinical experience <a href="http://english.prescrire.org/en/81/168/48541/0/NewsDetails.aspx">http://english.prescrire.org/en/81/168/48541/0/NewsDetails.aspx</a> <a href="http://english.prescrire.org/en/C4EABC2605A1F9FF95A50E4D1DF5BEA6/Download.aspx">http://english.prescrire.org/en/C4EABC2605A1F9FF95A50E4D1DF5BEA6/Download.aspx</a>

<b>Prescrire 2013 Heparyna</b>	Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Part 1 - initial treatment: usually a low-molecular-weight heparin <a href="http://english.prescrire.org/en/4399CCDF7E94D2C129E964DAB29405A0/Download.aspx">http://english.prescrire.org/en/4399CCDF7E94D2C129E964DAB29405A0/Download.aspx</a>
<b>Prescrire 2013 Pradaxa</b>	Dabigatran (Pradaxa®): life-threatening bleeding <a href="http://english.prescrire.org/en/81/168/48408/0/NewsDetails.aspx">http://english.prescrire.org/en/81/168/48408/0/NewsDetails.aspx</a>
<b>Prescrire 2013 Warfarin</b>	Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Part 2 - prevention of recurrences: warfarin or low-molecular-weight heparin for at least 3 months <a href="http://english.prescrire.org/en/F27208FFE6A64C3C36B8EE1C387D635A/Download.aspx">http://english.prescrire.org/en/F27208FFE6A64C3C36B8EE1C387D635A/Download.aspx</a>
<b>Prescrire 2013 Xarelto</b>	Rivaroxaban and pulmonary embolism. No better than established anticoagulant therapy <a href="http://english.prescrire.org/en/CAB5E296B4EEF1C61A3E4621F0454862/Download.aspx">http://english.prescrire.org/en/CAB5E296B4EEF1C61A3E4621F0454862/Download.aspx</a>
<b>SMC 2014</b>	dabigatran etexilate (Pradaxa) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/995_14_dabigatran_etexilate_Pradaxa/dabigatran_etexilate_Pradaxa">https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/995_14_dabigatran_etexilate_Pradaxa/dabigatran_etexilate_Pradaxa</a>

<b>Analiza kliniczna i badania wtórne</b>
---

<b>Adam 2012</b>	Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. <i>Ann Intern Med.</i> 2012 Dec 4;157(11):796-807.
<b>Beckman 2003</b>	Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. <i>Thromb Haemost.</i> 2003 Jun;89(6):953-8.
<b>Bloom 2014</b>	Bloom BJ, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Meta-analysis of randomized controlled trials on the risk of bleeding with dabigatran. <i>Am J Cardiol.</i> 2014 Mar 15;113(6):1066-74.
<b>Castellucci 2013</b>	Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, Gandara E, Wells G, Carrier M. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ.</i> 2013 Aug 30;347:f5133.
<b>Das 1996</b>	Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. <i>World J Surg.</i> 1996 Jun;20(5):521-6; discussion 526-7.
<b>EINSTEIN-DVT</b>	Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. <i>N Engl J Med.</i> 2010 Dec 23;363(26):2499-510.
<b>EINSTEIN-EXT</b>	Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). <i>Expert Rev Cardiovasc Ther.</i> 2011 Jul;9(7):841-4.
<b>EINSTEIN-PE</b>	Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Apr 5;366(14):1287-97.
<b>Gómez-Outes 2014</b>	Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. <i>Thromb Res.</i> 2014 Oct;134(4):774-82. [Epub 2014 Jul 6.]
<b>Kakkos 2014</b>	Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. <i>Eur J Vasc Endovasc Surg.</i> 2014 Jun 17. pii: S1078-5884(14)00248-2. [Epub ahead of print]
<b>Kang 2014</b>	Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. <i>Thromb Res.</i> 2014 Jun;133(6):1145-51. [Epub 2014 Mar 24].
<b>Kucher 2005</b>	Kucher N, Quiroz R, McKean S, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Extended enoxaparin monotherapy for acute symptomatic pulmonary embolism. <i>Vasc Med.</i> 2005 Nov;10(4):251-6.
<b>Lopaciuk 1999</b>	Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, Bielawiec M, Witkiewicz W, Filipecki S, Michalak J, Ciesielski L, Mackiewicz Z, Czestochowska E, Zawilska K, Cencora A. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. <i>Thromb Haemost.</i> 1999 Jan;81(1):26-31.
<b>Lopez-Beret 2001</b>	Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, Doblaz M, Martinez A, Lozano G, Romero A. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. <i>Journal of Vascular Surgery</i> (2001) 33:1 (77-90). Date of Publication: 2001

<b>Majeed 2013 (RE-COVER)</b>	Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, Brueckmann M, Fraessdorf M, Yusuf S, Schulman S. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. <i>Circulation</i> . 2013 Nov 19;128(21):2325-32. <sup>5</sup>
<b>Pini 1994</b>	Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, Tagliaferri A, Dettori AG.; Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. <i>Thromb Haemost</i> . 1994 Aug;72(2):191-7.
<b>RE-COVER I</b>	Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. <i>N Engl J Med</i> . 2009 Dec 10;361(24):2342-52.
<b>Schulman 2013 (RE-MEDY, RE-SONATE)</b>	Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. <i>N Engl J Med</i> . 2013 Feb 21;368(8):709-18.
<b>Schulman 2014 (RE-COVER II)</b>	Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. <i>Circulation</i> . 2014 Feb 18;129(7):764-72.
<b>Veiga 2000</b>	Veiga F, Escribá A, Maluenda MP, López Rubio M, Margalet I, Lezana A, Gallego J, Ribera JM; Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. <i>Thromb Haemost</i> . 2000 Oct;84(4):559-64.

<b>Analiza ekonomiczna I wpływu na budżet</b>
---

<b>Cohen 2007</b>	Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. i wsp. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. <i>Thromb. Haemost</i> . 2007;98:756-64.
<b>Golicki 2010</b>	Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. <i>Pol Arch Med Wewn</i> . 2010 Jul;120(7-8):276-81.
<b>Lenert 1997</b>	Lenert LA, Soetikno RM. Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis. <i>J Am Med Inform Assoc</i> . 1997;4:49-56.
<b>Marchetti 2001</b>	Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: a cost-effectiveness analysis. <i>Am J Med</i> 2001; 111(2):130-139.
<b>Sullivan 2011</b>	Sullivan PW et al. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. <i>Med Decis Making</i> 2011;31:800-804.
<b>Watts 2006</b>	Watts AC, Howie CR, Simpson AH. Assessment of a self-administration protocol for extended subcutaneous thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty. <i>J Bone Joint Surg [Br]</i> 2006;88-B:107-10.
<b>Wolowacz 2013</b>	Wolowacz S, Brockbank J, Sunderland T.J, Gonschior A.K. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the United Kingdom. <i>Value in Health</i> (2013) 16:7 (A526).
<b>Wolowacz 2009</b>	Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver, F, Beard SM, Robinson PA, Plumb JM, et al. Economic analysis of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total knee and hip replacement surgery. <i>Clin Ther</i> . 2009;31(1):1-19.

<sup>5</sup> Poboczna publikacja do czterech badań dotyczących dabigatranu: RE-COVER I, RE-COVER II, RE-SONATE, RE-MEDY.

## 14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza efektywności klinicznej „Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej” [redacted], Warszawa, sierpień 2014 r.;
- Zal. 2. Analiza wpływu na budżet „Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej” [redacted], Warszawa, sierpień 2014 r.;
- Zal. 3. Analiza minimalizacji kosztów „Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej” [redacted], Warszawa, sierpień 2014 r.;
- Zal. 4. Analiza ekonomiczna „Pradaxa® (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej” [redacted], Warszawa, sierpień 2014 r.;
- Zal. 5. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (poniżej).

**Tabela 56. Przegląd interwencji refundowanych w leczeniu i prewencji wtórnej choroby zakrzepowo-zatorowej na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. [http://www.mz.gov.pl/leki/leki-refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia]**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	LF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Apixabanum	Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg	20 tabl.	5909990861040	22.0. Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	91,99	105,84	52,64	Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 38 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego.	30%	68,99
Dabigatranum etexilatium	Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg	10 kaps. (blist.)	5909990641215		56,16	63,7	17,95	Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna.	ryczałt	48,95
		30 kaps. (blist.)	5909990641222		168,48	186,25	53,84		ryczałt	135,61
	Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	10 kaps. (blist.)	5909990641253		58,32	67,3	26,32		ryczałt	44,18
		30 kaps. (blist.)	5909990641260		174,96	195,33	78,97		ryczałt	119,56
Dalteparinam natrium	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990776412		44,38	55,84	52,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w zakresie wskazań pozarejestacyjnych: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe	ryczałt	6,4
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990776511		92,01	109,85	105,29		ryczałt	7,76

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	LF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Dalteparinum natricum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml	10 amp.a 1 ml	5909990776610	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	175,13	201,13	201,13	inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo zatorowej); Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).	ryczałt	4,27
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/4 ml	10 amp.a 4 ml	5909990776719		175,13	201,13	201,13		ryczałt	4,27
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.a 0,3 ml	5909990949410		137,89	160,40	157,93		ryczałt	5,67
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990949519		113,38	133,48	131,61		ryczałt	5,07
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990949618		137,89	160,40	157,93		ryczałt	5,67
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717		156,11	180,69	180,69		ryczałt	3,84
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990958818		82,95	100,34	100,34		ryczałt	3,20
Enoxaparinum natricum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990048328	47,97	59,61	52,64	ryczałt	10,17		
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990048427	96,41	114,47	105,29	ryczałt	12,38		
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990774821	135,53	157,93	157,93	ryczałt	3,20		
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990774920	265,39	297,09	263,22	ryczałt	39,2		

W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	LF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Enoxaparinum natrium	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990775026	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	175,12	201,12	201,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w zakresie wskazań pozarejestacyjnych: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepiliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne; Unieruchomienie kończyny dolnej w	ryczałt	4,27
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990891429		292,08	326,30	315,86		ryczałt	16,84
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990891528		345,84	384,52	384,52		ryczałt	8,00
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.a 0,3 ml	5909990075621	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	47,97	59,61	52,64		ryczałt	10,17
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990075720		103,47	121,88	105,29		ryczałt	19,79
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990075829		160,54	184,98	175,48	ryczałt	13,06	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990716821		64,39	78,43	70,19	ryczałt	11,44	
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990716920		128	149,23	140,38	ryczałt	12,05	

W leczeniu i prewencji wtórnej żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	LF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Nadroparinum calcicum	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990836932	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	183,88	210,31	210,31	opatrunku gipsowym lub orciezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnych choroby zakrzepowo zatorowej); Profilaktyka i leczenie żylnych choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).	ryczałt	4,27
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990837038		263,00	294,98	280,76		ryczałt	19,91
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990837137		307,17	342,94	342,94		ryczałt	7,11
Rivaroxabanum	Xarelto, tabl. powl., 15 mg	14 szt.	5909990910601		128,82	148,74	110,55	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych	30%	71,36
	Xarelto, tabl. powl., 15 mg	42 szt.	5909990910663		386,47	425,76	331,65		30%	193,61
	Xarelto, tabl. powl., 20 mg	14 szt.	5909990910700		128,82	150,4	147,40		30%	47,22
	Xarelto, tabl., 10 mg	10 szt.	5909990658145		91,99	105,84	52,64	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna	ryczałt	56,4



W leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	LF	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Warfarinum	Warfin, tabl., 3 mg	100 tabl. (słoik)	5909990622368	21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaliny K	14,02	17,40	9,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,79
	Warfin, tabl., 5 mg	100 tabl. (słoik)	5909990622382		22,47	27,52	16,47		ryczałt	18,16
Acenocoumarolum	Acenocumarol WZF, tabl., 4 mg	60 tabl.	5909990055715		8,32	11,86	11,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,12

**UCZ** - Urzędowa cena zbytu, **CD** - Cena detaliczna, **LF** - Limit finansowania.

[Źródło: obwieszczenie MZ]