

## **Rekomendacja nr 73/2016**

**z dnia 2 grudnia 2016 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lixiana,  
edoxabanum, tabl.powl. 30 mg, 30 szt.; Lixiana, edoxabanum,  
tabl.powl. 60 mg, 30 szt., we wskazaniu: leczenie zakrzepicy  
żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej  
zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Lixiana, edoxabanum, tabl.powl. 30 mg, 30 szt.;
- Lixiana, edoxabanum, tabl.powl. 60 mg, 30 szt.,

we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz rekomendacje międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Ocena kliniczna wnioskowanej technologii względem dabigatranu i rywaroksabanu (porównanie przeprowadzono metodą pośrednią) we wnioskowanym wskazaniu wykazała podobny poziom skuteczności i bezpieczeństwa tych interwencji.

W zakresie istotnych klinicznie analizowanych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. W żadnym z włączonych badań nie oceniano wpływu na przeżycie, ani jakości życia, a ocenę skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu wykonano na podstawie jedynego dostępnego badania z jego zastosowaniem.

W ramach oceny bezpieczeństwa otrzymano istotne statystycznie wyniki wskazujące na większe ryzyko związane ze stosowaniem edoksabanu wobec dabigatranu w zakresie częstości występowania poważnych, lub innych niż poważne klinicznie, istotnych krwawień i jakichkolwiek krwawień. Pozostałe wyniki dotyczące bezpieczeństwa nie uzyskały istotności statystycznej. Mimo jej braku w grupie edoksabanu ryzyko zgonu było większe o 5%, natomiast ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia – o 12% względem dabigatranu.

Istotna statystycznie różnica na korzyść edoksabanu w porównaniu z rywaroksabanem wystąpiła w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem i poważnych lub innych niż poważne klinicznie istotnych krwawień (dla dawki 30 mg edoksabanu) (dla podstawowej dawki 60 mg nie uzyskano istotności statystycznej różnic). W pozostałych punktach końcowych nie uzyskano istotności statystycznej różnic, mimo tego ryzyko wystąpienia poważnych krwawień występowało o ponad połowę częściej w populacji edoksabanu niż populacji rywaroksabanu, zgony z przyczyn sercowo naczyniowych - częściej o jedną czwartą, a ryzyko zgonu było wyższe w grupie edoksabanu o 8%.

Należy mieć na uwadze, że porównanie edoksabanu i dabigatranu/rywaroksabanu przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego, które obciążone jest ograniczeniami wynikającymi z jego charakteru. Dodatkowo wykorzystane w analizach badania cechuje wysoka heterogeniczność w zakresie rozpoznań w populacji, długości okresu obserwacji, definicji punktów końcowych. Interpretację wyników utrudnia pierwszorzędowy punkt końcowy, który jest punktem złożonym.

Randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo edoksabanu w porównaniu z warfaryną potwierdziło hipotezę nie mniejszej skuteczności edoksabanu w odniesieniu do skuteczności porównywanej interwencji, oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa edoksabanu wobec warfaryny, głównie w zakresie szansy wystąpienia poważnych, istotnych klinicznie krwawień i krwawień zakończonych zgonem.

Analiza ekonomiczna z zastosowaniem techniki minimalizacji kosztów wykazała, że stosowanie edoksabanu jest tańsze od stosowania dabigatranu i rywaroksabanu, zaś z wykorzystaniem techniki kosztów użyteczności wykazała, że wnioskowana interwencja w porównaniu z warfaryną jest opłacalna względem ustawowego progu. Należy mieć jednak na uwadze, że analiza minimalizacji kosztów ma ograniczenia ze względu na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie analizy heterogenicznych badań, a w przypadku analizy użyteczności kosztów wnioskowanie jest ograniczone z uwagi na przyjęcie w modelu upraszczających założeń, a także wykorzystanie danych klinicznych innych niż w analizie klinicznej, które nie mogły zostać zweryfikowane przez Agencję.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lixiana w ramach istniejącej grupy limitowej będzie generowało oszczędności bez względu na przyjętą perspektywę. Przy interpretacji tych wyników należy mieć świadomość, że założenia dot. oszacowań populacji mogą nie znaleźć odzwierciedlenia w rzeczywistej liczbie pacjentów, kwalifikujących się do leczenia po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej, chociażby z uwagi na fakt, że wyodrębnienie populacji niestabilnych hemodynamicznie pacjentów z zatorowością płucną jest w praktyce trudne do udokumentowania. Ponadto komparatory, których rynek może przejść edoksaban, w analizie wpływu na budżet różnią się od tych uwzględnionych w pozostałych analizach.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, odnoszących się do ocenianej interwencji we wskazaniu leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Wszystkie rekomendacje są pozytywne. Podkreśla się w nich jednak brak działającego specyficznie środka odwracającego działanie przeciwzakrzepowe edoksabanu.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego z proponowaną ceną zbytu netto:

- Lixiana (edoxabanum), tabl. powl., 60 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325072 - [redacted] PLN
- Lixiana (edoxabanum), tabl. powl., 30 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325058 - [redacted] PLN

we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Lek ma być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach istniejącej grupy limitowej 22.00, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, z deklarowanym poziomem odpłatności na poziomie 30%.

Wniosek nie obejmuje instrumentu dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Zatorowość płucna (ZP) i zakrzepica żył głębokich (ZŻG) są dwiema manifestacjami klinicznymi żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) (ang. *Venous Thromboembolism*, VTE).

Zatorowość płucna(ang. *Pulmonary Embolism*, PE) najczęściej występuje jako następstwo zakrzepicy żył głębokich(ang. *Deep Vein Thrombosis*, DVT).

W przebiegu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) zakrzep powstaje w układzie żył głębokich, najczęściej kończyn dolnych. Zatorowość płucna (ZP) polega na zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy.

Zwiększone ryzyko ŻChZZ związane jest m.in. z:

- cechami osobniczymi, jak wiek > 40 lat (ryzyko zwiększa się z wiekiem) i otyłość (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>);
- niektórymi stanami klinicznymi, takimi jak: długotrwałe unieruchomienie kończyny dolnej po zabiegu chirurgicznym lub urazy wielonarządowe, ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym, ale też z np. długotrwałym lotem samolotem, zwłaszcza połączonym ze snem w pozycji siedzącej;
- interwencjami diagnostycznymi, leczniczymi i profilaktycznymi.

Do powstania zakrzepu w żyłę zwykle potrzebne są  $\geq 2$  czynniki tworzące tzw. triadę Virchowa:

- zwolnienie przepływu krwi;
- przewaga czynników prozakrzepowych nad inhibitorami krzepnięcia i czynnikami fibrynolitycznymi (trombofilie wrodzone i nabyte);
- uszkodzenie ściany naczyniowej.

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

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

Do powikłań zakrzepicy żyłnej należą: nawrót choroby; zatorowość płucna; zespół pozakrzepowy; przewlekła niedrożność dużych żył; powikłania leczenia przeciwzakrzepowego. W ciągu 5 lat po pierwszym epizodzie zakrzepica nawraca u ~25% chorych.

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).

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

Wystąpienie zmian zatorowych w płucach jest obarczone dużą śmiertelnością. Bez leczenia ryzyko nawrotu ŻChZZ po pierwszym epizodzie samoistnej ZŻG 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 ZŻG był przejściowy czynnik ryzyka (np. ciąża, unieruchomienie), ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie mniejsze.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Rekomendacje kliniczne wśród opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanych wskazaniach wymieniają leki z grupy VKA (antagonistów witaminy K), heparyny drobnocząsteczkowe (HDCZ), heparyny niefrakcjonowane (HNF), fondaparynuks oraz NOAC (nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. novel oral anticoagulants)) (rywaroksaban, dabigatran, apiksaban).

HNF i HDCZ są stosowane w celu szybkiego uzyskania efektu przeciwkrzepliwego, nie są więc zazwyczaj wykorzystywane w ramach leczenia i zapobiegania nawrotom ZŻG i ZP w ramach terapii długoterminowej. Mogą być jednak stosowane w terapiach długoterminowych, w szczególności w grupach tj.: kobiety ciężarne i pacjenci onkologiczni. Dla tych grup pacjentów Lixiana jest przeciwwskazana do stosowania.

W Polsce poza fondaparynuksiem i apiksabanem refundowane są wszystkie wymienione powyżej produkty lecznicze w przedmiotowych wskazaniach, przy czym rywaroksaban nie jest refundowany w leczeniu ZP.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach są: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w formie roztworu do wstrzykiwań, dabigatranum etexilatium w formie kapsułek twardej, acenocoumarolum, warfarinum w formie tabletek oraz rivaroxabanum w formie tabletek powlekanych. Wymienione leki dostępne są za odpłatnością ryczałtową, a dabigatranum etexilatium i rivaroxabanum za odpłatnością 30%.

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Lixiana (edoksaban) we wnioskowanych wskazaniach wskazał leki z grupy nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (NOAC): dabigatran, rywaroksaban oraz antagonistów witaminy K (VKA): acenokumarol i warfarynę.

Na podstawie polskich wytycznych (MP 2012), które podają, że acenokumarol i warfaryna mają podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz danych wskazujących na taką samą skuteczność obydwu leków w profilaktyce incydentów zakrzepowych, wnioskodawca założył równorzędność tych leków i traktował je jako jeden komparator – VKA.

Rywaroksaban stanowi komparator dla ocenianej interwencji w niepełnym zakresie jej wskazań, ze względu na brak refundacji w leczeniu zatorowości płucnej.

Wybrane komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, co potwierdzają opinie ekspertów.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Edoksaban, substancja czynna produktu leczniczego Lixiana, jest wybiórczym, bezpośrednim i odwracalnym inhibitorem czynnika Xa, proteazy serynowej umiejscowionej na końcu wspólnego szlaku kaskady krzepnięcia. Edoksaban hamuje aktywność wolnego czynnika Xa oraz protrombinazy. Hamowanie aktywności czynnika Xa w kaskadzie krzepnięcia zmniejsza ilość powstającej trombiny, wydłuża czas krzepnięcia oraz zmniejsza ryzyko powstawania zakrzepów.

Wskazania rejestracyjne dla leku Lixiana obejmują:

- zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny;
- leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych (niestabilni hemodynamicznie pacjenci z zatorowością płucną).

Wskazanie wnioskowane do refundacji jest w zasadzie zgodne z drugim wskazaniem rejestracyjnym.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lixiana we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych przeprowadzono względem: dabigatranu i rywaroksabanu w ramach porównania pośredniego poprzez wspólny komparator (VKA).

Do przeglądu włączono:

- dla ocenianej interwencji - 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania edoksabanu i warfaryny (enoksaparyna/HNF + edoksaban vs enoksaparyna/HNF + warfaryna):
  - Hokusai VTE - z hipotezą *noninferiority*, oceną w skali Jadad 4/5; populacją w grupach: 4143 vs 4149; okresem obserwacji: 12 miesięcy;
- dla komparatorów - 4 wieloośrodkowe międzynarodowe randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania komparatorów i antagonisty witaminy K:
  - przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównujące stosowanie dabigatranu z warfaryną (HNF/HDCz + dabigatran vs HNF/HDCz + warfaryna):
    - RE-COVER – z hipotezą *noninferiority*, oceną w skali Jadad 4/5; populacją w grupach: 1281 vs 1283; okresem obserwacji: 12 miesięcy + 30 dni;
    - RE-COVER II - z hipotezą *noninferiority*, oceną w skali Jadad 4/5; populacją w grupach: 1293 vs 1296; okresem obserwacji: 12 miesięcy + 30 dni;

- przeprowadzone bez zaślepienia, porównujące rywaroksaban z enoksaparyną/antagonistą witaminy K (rywaroksaban vs enoksaparyna + warfaryna/acenokumarol):
  - EINSTEIN-DVT - z hipotezą *noninferiority*, oceną w skali Jadad 2/5; populacją w grupach: 1731 vs 1718; okresem obserwacji: 3, 6 lub 12 miesięcy;
  - EINSTEIN-PE - z hipotezą *noninferiority*, oceną w skali Jadad 2/5; populacją w grupach: 2420 vs 2413; okresem obserwacji: 3, 6 lub 12 miesięcy;

W przedłożonej analizie klinicznej nie oceniano skuteczności praktycznej edoksabanu.

#### *Skuteczność kliniczna*

Przedstawienie wyników dla subpopulacji pacjentów z ŻŻG i subpopulacji z ZP nie było możliwe z uwagi na rozbieżności w dostępności danych.

#### Porównanie pośrednie: edoksaban vs dabigatran

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z ocenianych punktów końcowych:

- pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ;
- nawrót w postaci tylko ŻŻG;
- nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny;
- ZP zakończona zgonem;
- ZP niezakończona zgonem.

Według wnioskodawcy szansa występowania każdego z przedstawionych punktów końcowych była mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących edoksaban. W wyniku obliczeń przeprowadzonych przez Agencję, w zakresie punktu: ZP zakończona zgonem, nastąpiła zmiana wyniku na niekorzyść edoksabanu, ale nie uzyskano istotności statystycznej. Wyniki uzyskane przez Agencję wskazują, że szansa wystąpienia ZP zakończonej zgonem jest o 87% większa w grupie edoksabanu.

#### Porównanie pośrednie: edoksaban vs rywaroksaban

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z ocenianych punktów końcowych:

- nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ,
- nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny,
- nawrót w postaci tylko ŻŻG,
- ZP zakończona zgonem,
- ZP niezakończona zgonem,
- zgon bez wykluczenia ZP.

Dla punktu końcowego „nawrót w postaci tylko ŻŻG” otrzymana różnica wskazuje na większą o 25% szansę wystąpienia tego punktu końcowego u pacjentów leczonych edoksabanem niż u pacjentów przyjmujących rywaroksaban (różnica nie jest istotna statystycznie).

#### Porównanie bezpośrednie: edoksaban vs warfaryna

Wyniki porównania bezpośredniego potwierdziły hipotezę o nie mniejszej skuteczności edoksabanu względem warfaryny.

Dla punktu końcowego „nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny” wyniki wskazują na takie same szanse w obu grupach.

### *Bezpieczeństwo*

#### Porównanie pośrednie: edoksaban vs dabigatran

Różnica istotna statystycznie na niekorzyść edoksabanu wobec dabigatranu występuje w zakresie punktu końcowego:

- poważne lub inne niż poważne klinicznie istotne krwawienie: szansa częstszego występowania poważnych, lub innych niż poważne klinicznie, istotnych krwawień, jest większa o ponad 30% w populacji całkowitej, a dla podgrupy przyjmującej edoksaban w dawce 60 mg/dzień ponad 40% OR<sup>1</sup> (95% CI) 1,33 (1,01; 1,74); OR (95% CI) 1,43 (1,08; 1,89).
- jakiegokolwiek krwawienie: szansa wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia jest o 20% większa w grupie edoksabanu OR (95% CI) 1,21 (1,02; 1,44)

Różnice między interwencjami nie były istotne statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- poważne krwawienie,
- poważne krwawienie zakończone zgonem,
- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ostry zespół wieńcowy – przypadki potwierdzone i podejrzewane,
- ostry zespół wieńcowy – przypadki potwierdzone,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- ciężkie działania niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia.

Mimo braku istotności statystycznej w grupie edoksabanu ryzyko zgonu było większe o 5%, natomiast ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia – o 12% względem dabigatranu.

#### Porównanie pośrednie: edoksaban vs rywaroksaban

Różnica istotna statystycznie na korzyść edoksabanu występuje w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego:

- poważne lub inne niż poważne klinicznie istotne krwawienie dla pacjentów przyjmujących edoksaban w dawce 30 mg może wystąpić rzadziej o ok. 37% OR (95% CI) 0,63 (0,43; 0,93);
- zdarzenia niepożądane ogółem mają szansę wystąpić o ok. 14 % rzadziej OR (95% CI) 0,86 (0,76; 0,99);

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano dla następujących punktów końcowych:

- poważne lub inne niż poważne klinicznie istotne krwawienie ogółem,
- poważne krwawienie,
- poważne krwawienie zakończone zgonem,
- klinicznie istotne krwawienia inne niż poważne,
- korzyść kliniczna netto,

---

<sup>1</sup> Iloraz szans, OR (ang. *odds ratio*)

- zgon z dowolnej przyczyny,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- ciężkie działania niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia.

Mimo braku istotności statystycznej poważne krwawienia mogą wystąpić o ponad połowę częściej w populacji edoksabanu niż w rywaroksabanu, a zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych o jedną czwartą częściej.

#### Porównanie bezpośrednie: edoksaban vs warfaryna

Istotnie statystycznie korzystny profil bezpieczeństwa edoksabanu wobec warfaryny uzyskano dla punktów końcowych:

- poważne lub inne niż poważne klinicznie istotne krwawienie:
  - ogółem: szansa wystąpienia jest niższa o ok. 20%, OR (95% CI) 0,81 (0,7; 0,94),
  - u pacjentów przyjmujących edoksaban w dawce 30 mg: szansa wystąpienia poważnego lub innego niż poważne klinicznie istotne krwawienie jest niższa o ok. 40%, OR (95% CI) 0,59 (0,41; 0,83),
- poważne krwawienie zakończone zgonem: szansa wystąpienia jest niższa o 80% OR (95% CI) 0,20 (0,04; 0,91),
- jakiegokolwiek krwawienie może wystąpić rzadziej o 20%, OR (95% CI) 0,81 (0,73; 0,89),
- zdarzenia niepożądane ogółem wystąpią o 11% rzadziej, OR (95% CI) 0,89 (0,81; 0,97).

Brak istotności statystycznej różnic odnotowano dla następujących punktów końcowych:

- poważne lub inne niż poważne klinicznie istotne krwawienie: pacjenci przyjmujący edoksaban w dawce 60 mg,
- poważne krwawienie,
- ostry zespół wieńcowy – przypadki potwierdzone i podejrzewane,
- ostry zespół wieńcowy – przypadki potwierdzone,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- ciężkie działania niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia.

Mimo braku istotności statystycznej różnic, szansa wystąpienia ostrych zespołów wieńcowych jest o połowę wyższa, szansa wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jest o 25% wyższa, a zgonu z dowolnej przyczyny o 5% wyższa w grupie edoksabanu niż w grupie warfaryny.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Informacje zamieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla Lixiana wskazują, że stosowanie edoksabanu zwiększa ryzyko krwawienia i stanowi ryzyko ciężkiego, potencjalnie śmiertelnego krwawienia.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych wymienionych w ChPL należą krwawienia do tkanek miękkich w obrębie skóry, krwawienia z nosa oraz krwawienia z pochwy.

Do częstych działań niepożądanych należą: niedokrwistość, wysypka, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.



Najważniejsze przeciwwskazania do stosowania leku Lixiana to klinicznie istotne krwawienia, choroby wątroby, którym towarzyszy koagulopatia i klinicznie istotne ryzyko krwawienia, a także inne stany, które stanowią ryzyko poważnych krwawień, niekontrolowane, ciężkie nadciśnienie tętnicze, stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych oraz ciąża i karmienie piersią.

Produkt leczniczy Lixiana podlega dodatkowemu monitorowaniu przez organy Unii Europejskiej.

Do dnia 13 listopada 2016 r. do bazy ADRR (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) zgłoszono 518 podejrzewanych działań niepożądanych leku Lixiana. Baza ADRR zawiera informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu leku, ale które nie muszą być związane z jego przyjmowaniem lub wywołane przez jego działanie.

Najwięcej zgłoszonych przypadków wystąpiło u pacjentów w przedziale wiekowym 65 – 85 lat (58,3%).

Najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego, zaburzenia układu nerwowego, zranienia, działania z kategorii zranień, zatruc i komplikacji podczas procedur. Zdarzenia naczyniowe pojawiają się na czwartym miejscu.

Spośród tych czterech grup zdarzeń najczęściej zgłaszano (w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń, podano te, które zostały zgłoszone w  $\geq 10$  przypadkach):

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (145): krwotok z przewodu pokarmowego (49), smółkate stolce (20),
- zaburzenia układu nerwowego (133), w tym 15 śmiertelnych: wylew krwi do mózgu (60), niedokrwienie mózgu (17),
- urazy, zatrucia i komplikacje związane z procedurą (81): zastosowanie *off-label* (25), zbyt niskie dawkowanie (13), krwiak podtwardówkowy (11),
- zaburzenia naczyniowe (60): krwotok (18), krwiak (14).

Wymienione powyżej zdarzenia są zgodne z działaniami opisanymi w ChPL co do charakteru (krwawienia), nie pokrywają się natomiast pod względem lokalizacji krwawienia. Zdarzenia raportowane w bazie ADRR odznaczają się większym ryzykiem poważnych komplikacji.

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- metoda porównania pośredniego obarczona jest wieloma ograniczeniami, ze względu na różnice kliniczne i metodologiczne wykorzystanych badań; aby porównanie można było uznać jako wiarygodne wymagane jest jak największe podobieństwo uwzględnianych prób klinicznych, tymczasem badania włączone cechowała wysoka heterogeniczność pod względem charakterystyki populacji (odmienna jednostka chorobowa stanowiąca kryterium włączenia do poszczególnych badań, którym w przypadku EINSTEIN-DVT była ZŻG, a EINSTEIN-PE – ZP); Badania te różnią się również pod względem częstości i rodzaju stosowania leczenia wstępnego przy użyciu HDCz, heparyny lub fondaparinyksu, odmiennych horyzontów czasowych w ocenie poszczególnych punktów końcowych, różny był też czas trwania tych badań, występowały różnice w zakresie definicji punktów końcowych;
- pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności w każdym z wykorzystanych badań jest punktem złożonym, co utrudnia interpretację otrzymanych wyników, zwłaszcza, że jedną ze składowych jest epizod ZP zakończony zgonem, a inną nawrót ZŻG; wiadomo natomiast, że śmiertelność w wyniku ZP znacząco przewyższa śmiertelność związaną z ZŻG; analizowanie łącznie danych dotyczących zgonów, nawrotów w postaci ZŻG i ZP, różniących się rokowaniem stanowi poważne ograniczenie;

- długość stosowania interwencji u pacjentów w podobnym stanie klinicznym mogła być różna w badaniach, bo zależała od decyzji lekarza podejmowanej po 3 miesiącach leczenia;

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- nie przedstawiono wyników porównań edoksabanu z acenokumarolem, ponieważ przyjęto założenie, że acenokumarol i warfaryna mają podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz taką samą skuteczność; w przedłożonej analizie nie wykazano poprawności przyjętego założenia;
- wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu pochodzą tylko z jednego randomizowanego badania klinicznego, aczkolwiek przeprowadzonego na stosunkowo licznej populacji;
- w badaniach nie oceniano wpływu na przeżycie (ang. overall survival) pacjentów z ŻChZZ, co byłoby istotne z uwagi na powikłania tej choroby, które mogą przyczyniać się do przedwczesnej śmierci.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 zł.*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii Lixiana (edoksaban) (w dwóch dawkach 30 mg i 60 mg) przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjent), z zastosowaniem:

- analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania edoksabanu vs dabigatran i rywaroksaban (rywaroksaban stanowi komparator jedynie w subpopulacji pacjentów z ZŻG lub leczonych profilaktycznie, po przebytej ostrej zakrzepicy żył głębokich), w rocznym horyzoncie czasowym;
- analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania edoksabanu vs antagoniści witaminy K (VKA) (warfaryna i acenokumarol) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

#### Porównanie: edoksaban vs dabigatran i rywaroksaban – CMA

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono jedynie koszty różniące, czyli koszty leków: edoksabanu i komparatorów (dabigatranu i rywaroksabanu) oraz heparyn drobnocząsteczkowych.

W horyzoncie rocznym stosowanie leku Lixiana jest tańsze w porównaniu do kosztów terapii:

- dabigatranem o:
  - 25,06 zł w perspektywie NFZ
  - 76,87 zł w perspektywie wspólnej.
- rywaroksabanem o:
  - 142,64 zł w perspektywie NFZ
  - 354,37 zł w perspektywie wspólnej.

Oszacowana cena progowa edoksabanu z perspektywy wspólnej w każdym przypadku była wyższa niż wnioskowana cena zbytu netto i względem:

- dabigatranu wynosi 257,28 zł;
- rywaroksabanu 277,37 zł.

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości. Wyniki analizy nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej.

#### Obliczenia własne Agencji – CMA

W związku ze zmianą z dniem 1 listopada 2016 r. podstawy limitu finansowania w grupie limitowej 22.0, dokonano obliczeń własnych uwzględniających powyższą zmianę, przy uwzględnieniu DDD zgodnymi z zaleceniami WHO.

Wyniki wskazują, że zmiana podstawy limitu nie wpływa na zmianę wnioskowania, natomiast stosowanie edoksabanu zamiast:

- dabigatranu spowoduje zmniejszenie oszczędności płatnika względem scenariusza podstawowego w rocznym horyzoncie o 7,15 zł i w perspektywie wspólnej o 21,19 zł.
- rywaroksabanu spowoduje zmniejszenie oszczędności płatnika względem scenariusza podstawowego w rocznym horyzoncie o 37,67 zł i w perspektywie wspólnej o 24,20 zł.

Cena progowa edoksabanu z perspektywy wspólnej wynosi względem:

- dabigatranu: 255,73 zł,
- rywaroksabanu: 275,61 zł,

i w każdym przypadku jest wyższa niż wnioskowana cena zbytu netto (            zł).

#### Porównanie: edoksaban vs warfaryna – CUA

W analizie kosztów-użyteczności uwzględniono koszty leków, koszty diagnostyki, hospitalizacji i monitorowania (warfaryny), koszty powikłań.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami stosowanie edoksabanu jest droższe i skuteczniejsze od warfaryny, niezależnie od przyjętej perspektywy. Wnioskodawca wykazał nieznacznie wyższy efekt QALY, wynoszący 0,0439 (efekt inkrementalny) w porównaniu z warfaryną.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł odpowiednio w:

- perspektywie NFZ: 14 399,37 zł/QALY
- perspektywie wspólnej: 67 861,94 zł/QALY.

Nie ma możliwości wyznaczenia wartości progowej ceny zbytu netto dla leku Lixiana z perspektywy NFZ, ze względu na fakt, iż w grupie 22.0 koszt z perspektywy NFZ ograniczany jest przez lek wyznaczający podstawę limitu finansowania. Wartość progowa (wobec proggu opłacalności, który obowiązywał na dzień złożenia wniosku) ceny zbytu netto edoksabanu wobec warfaryny wynosi 439,15 zł<sup>2</sup> z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ( [ ] zł).

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Do największego wzrostu wartości ICUR prowadzi przyjęcie, iż wszystkie wizyty monitorujące przebieg leczenia odbywają się w ramach POZ. Wartość ICUR wynosi w takim przypadku 25 237,07 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 78 699,63 zł/QALY z perspektywy wspólnej; we wszystkich przypadkach jest ona niższa niż ustawowy próg opłacalności<sup>3</sup>.

Cena progowa z perspektywy wspólnej wynosi 404,18 zł i jest ona wyższa niż cena wnioskowana.

Do największego spadku wartości ICUR prowadzi przyjęcie alternatywnych stóp dyskontowania. Wartość ICUR wynosi w takim przypadku 10 295,38 zł/QALY z perspektywy NFZ oraz 48 520,48 zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazała na stabilność wnioskowania o efektywności kosztowej terapii edoksabanem względem warfaryny.

#### Obliczenia własne Agencji – CUA

W związku ze zmianą podstawy limitu finansowania w grupie limitowej 22.0, dokonano obliczeń własnych przy uwzględnieniu powyższej zmiany oraz zmiany cen warfaryny w grupie limitowej 21.0, Leki przeciwwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K.

Oszacowany ICUR dla stosowania edoksabanu w miejsce leków z grupy VKA przy uwzględnieniu nowego limitu finansowania wynosi 7 883,31 zł/QALY z perspektywy NFZ i jest o 6 516,06 zł niższy niż oszacowany przez wnioskodawcę w scenariuszu podstawowym. ICUR oszacowany w perspektywie wspólnej wynosi 67 300,20 zł/QALY i jest o 561,74 zł niższy niż oszacowany w analizie podstawowej wnioskodawcy. Wartości te znajdują się poniżej proggu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowana cena progowa w perspektywie wspólnej w odniesieniu do aktualnej wartości proggu opłacalności wynosi 454,01 zł i jest [ ] niż proponowana cena zbytu netto dwóch prezentacji leku Lixiana ( [ ] zł).

Wykonano także obliczenia uwzględniające:

- częstotliwość wizyt ambulatoryjnych w ramieniu VKA, tj.: 2 wizyty podczas dostosowywania dawki oraz 1 wizyta na dwa miesiące w fazie przewlekłej;
- takie samo prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w obydwu ramionach badania (edoksabanu i warfaryny).

Powyższe założenia nie wpłynęły na wnioskowanie z analizy.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- przyjęte w analizach uproszczenia w odniesieniu do: równorzędnej skuteczności i bezpieczeństwa acenokumarolu i warfaryny, dla których w analizie klinicznej nie udowodniono

<sup>2</sup> Oszacowana przy proggu obowiązującym na dzień złożenia wniosku wynoszącym 125 955 zł/QALY

<sup>3</sup> Próg opłacalności obowiązujący w dniu wydania rekomendacji 130 002 zł/QALY

takiego samego efektu zdrowotnego; wartości użyteczności w różnych stanach zdrowia; arbitralnie przyjętego udziału w rynku poszczególnych prezentacji leku Pradaxa; przyjętego w analizie odsetka pacjentów, którzy podczas terapii rywaroksabanem otrzymują również przez kilka pierwszych dni HDCz, wynoszącego 65% vs 83% z innych publikacji podczas, gdy rywaroksaban nie wymaga wcześniejszego podawania HDCz.

- brak możliwości weryfikacji części wyników prezentowanych w analizie CUA, które pochodzą z analizy nie udostępnionej Agencji; jednocześnie należy zaznaczyć, że w analizie klinicznej nie udowodniono występowania różnic istotnych statystycznie pomiędzy edoksabanem a warfaryną w zakresie skuteczności; wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie dotyczącym bezpieczeństwa porównywanych interwencji;
- w CMA uwzględniono jedynie koszty różniące (koszty leków: edoksabanu dabigatranu i rywaroksabanu oraz heparyn drobnocząsteczkowych; pominięto koszty monitorowania leczenia oraz koszty działań niepożądanych).

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W analizie klinicznej zawarto randomizowane badanie kliniczne porównujące edoksaban z warfaryną, w którym wykazano wyższość edoksabanu nad komparatorem (większe bezpieczeństwo stosowania).

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio edoksaban z komparatorami z grupy NOAC. Ponadto w porównaniu pośrednim nie wykazano różnic istotnych statystycznie w skuteczności terapii edoksabanem względem dabigatranu lub rywaroksabanu w analizowanych wskazaniach. W związku z powyższym zachodzą okoliczności określone art. 13 ust. 3 ww. ustawy.

Urzędowa cena zbytu opakowania leku Lixiana z perspektywy wspólnej w rocznym horyzoncie czasowym oszacowana względem dabigatranu wynosi 277,86 zł.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (2017 – 2018) z perspektywy NFZ i wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta.

Uwzględniono koszty różniące scenariusz nowy od istniejącego, tj.: koszty leków z grupy NOAC oraz koszty pojedynczej terapii heparynami drobnocząsteczkowymi (HDCz).

Populację pacjentów stosujących wnioskowaną technologię po objęciu jej refundacją oszacowano na poziomie 67 678 (min. 13 857 – max. 89 679) w roku pierwszym i 81 089 (min. 13 857 – max. 107 450) w drugim roku obowiązywania refundacji.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lixiana w ramach istniejącej grupy limitowej będzie generowało oszczędności bez względu na przyjętą perspektywę, wynoszące odpowiednio:

- z perspektywy NFZ: od [redacted],
- z perspektywy wspólnej: od [redacted],
- z perspektywy pacjenta: od [redacted] zł.

Zmiana podstawy limitu zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ wpływa na obniżenie oszczędności, jednak nie wpływa na wnioskowanie.

Wyniki analiz wrażliwości dla wariantów skrajnych wskazują, że zarówno w przypadku rozpatrywania wariantu minimalnego, jak i maksymalnego wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

Oszczędności w wariantcie minimalnym są blisko dwukrotnie niższe w porównaniu do analizy podstawowej i wynoszą [redacted] w zależności od przyjętej perspektywy. W przypadku przyjęcia wariantu maksymalnego oszczędności dla płatnika publicznego są wyższe prawie dwukrotnie w porównaniu do analizy podstawowej i wynoszą [redacted] zł w I i II roku i z perspektywy wspólnej od [redacted] mln zł odpowiednio.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W związku ze zmianą podstawy limitu finansowania w grupie limitowej 22.0 Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniające również przyjęcie wartości DDD na podstawie Obwieszczenia MZ.

Niższa wartość podstawy limitu wpływa na obniżenie dopłaty NFZ dla wszystkich prezentacji leków z grupy NOAC, ale wzrost dopłaty dla świadczeniobiorcy. Oszczędności będą niższe [redacted] s. w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku refundacji, niezależnie od przyjętej perspektywy.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- populację oszacowano na podstawie komunikatów DGL publikowanych przez NFZ, co może być przeszacowaniem wynikającym z refundacji preparatu Pradaxa 110 mg także w innym wskazaniu (brak możliwości obliczeń wyłącznie dla populacji docelowej);
- arbitralne przyjęcie odsetka pacjentów przyjmujących poszczególne prezentacje leku Pradaxa;
- zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego edoksaban jest wskazany w migotaniu przedsionków; stosowanie dabigatranu, rywaroksabanu oraz edoksabanu nie wymaga monitorowania wskaźnika INR, jest więc znacznie wygodniejsze dla pacjentów w porównaniu do antagonistów witaminy K. Jednak leki z grupy NOAC nie są refundowane w migotaniu przedsionków. Istnieje pewne ryzyko przepisywania leków w zaaprobowanym wskazaniu, ale w populacji, dla której nie jest on przeznaczony. W konsekwencji populacja stosująca lek Lixiana może być zdecydowanie wyższa niż to wynika ze wskazań refundacyjnych.
- technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę w analizie klinicznej są zgodne z technologiami wskazanymi w analizie ekonomicznej, ale nie z analizą wpływu na budżet

(AWB). Uwzględnienie tylko leków z grupy NOAC w AWB wnioskodawca uzasadnił tym, że *dostępność edoksabanu wpłynie jedynie na częstość stosowania innych NOAC refundowanych w Polsce, tj. dabigatranu i rywaroksabanu, posiadających te same lub zbliżone wskazania refundacyjne*”.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

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

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 9 rekomendacji dotyczących wnioskowanych wskazań. 4 rekomendacje odnoszą się do stosowania edoksabanu (5 z 9 rekomendacji zostało opublikowanych przed dopuszczeniem edoksabanu do obrotu w Unii Europejskiej):

- American College of Chest Physicians ACCP 2016 - W rekomendacji wymieniono leki z grupy NOAC, uwzględniając edoksaban. Jako terapię długoterminową sugeruje się (poza chorobą nowotworową) 3-miesięczną terapię antykoagulantami, tj. dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem i edoksabanem bardziej niż terapię VKA. W przypadku pacjentów z chorobą nowotworową sugerowaną terapią 3-miesięczną jest terapia HDCz bardziej niż VKA, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem i edoksabanem.
- Journal of the American College of Cardiology JACC 2016 - W rekomendacji wymieniono leki z grupy NOAC, uwzględniając edoksaban. Doustne leki przeciwzakrzepowe - rywaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban są wskazane przy leczeniu i profilaktyce, wykazując nie mniejszą skuteczność i lepsze bezpieczeństwo w porównaniu z tradycyjnymi środkami - heparyną i VKA. Nie są jednak wskazane dla pacjentów z chorobą nowotworową, niewydolnością nerek, kobiet w ciąży i karmiących. Długotrwałe leczenie antykoagulantami, w tym edoksabanem jest wskazane także jako wtórna profilaktyka po zatorowości płucnej.
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie DGA 2015 - Wśród leków NOAC występuje także edoksaban. Wśród doustnych antykoagulantów aktualnie stosowanych w przypadku zakrzepicy żyłnej lub ZP wymienia się edoksaban - jako początkowe leczenie po przynajmniej 5-ciu dniach leczenia HNF, HDCz, lub fondaparynuksem, dawkowanie: 60 mg, 1 raz dziennie,
- European Society of Cardiology ESC 2014 - alternatywnie do VKA można podawać leki z grupy NOAC (rywaroksaban, dabigatran, apiksaban lub edoksaban). Leki te wykazują zbliżoną skuteczność, a ponadto są bezpieczniejsze (szczególnie pod względem poważnych krwawień) niż standardowa terapia heparyną lub doustnym VKA.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych 6 organizacji, odnoszących się do ocenianej interwencji we wskazaniu leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

- Haute Autorité De Santé (Francja) HAS 2016,
- College Voor Zorgverzekeringen (Holandia) CVZ 2016,
- Gemeinsamer Bundesausschusses (Niemcy) GBA 2016,
- Tandvårds- Och Läkemedelsförmånsverket (Szwecja)TLV 2016,
- The National Institute for Clinical Excellence (Wielka Brytania) NICE 2015,
- Scottish Medicines Consortium (Szkocja) SMC 2015.

Wszystkie rekomendacje są pozytywne. W rekomendacjach zwrócono uwagę na brak działającego specyficznie środka odwracającego działanie przeciwzakrzepowe edoksabanu. Rekomendacje niemiecka, holenderska, szwedzka dotyczyły także innego wskazania - profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków (niezwiązanym z wadą zastawkową - w rekomendacji niemieckiej i holenderskiej), z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzyca, udar mózgowy lub przemijający atak niedokrwienny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lixiana jest obecnie refundowany w 1 kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych) - Danii. Poziom jego refundacji wynosi 100%, a jego stosowanie jest ograniczone do wskazań wymienionych w ChPL. W Danii nie wprowadzono instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 12.09.2016 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.1599.2016.1.MKR, PLR.4600.1599.2016.2.MKR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Lixiana, edoxabanum, tabl.powl. 30 mg, 30 szt., EAN 5901549325058; Lixiana, edoxabanum, tabl.powl. 60 mg, 30 szt., EAN 5901549325072 we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 122/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Lixiana (edoxabanum) kod EAN: 5901549325058, we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Lixiana (edoxabanum) kod EAN: 5901549325072, we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Lixiana (edoxabanum) kod EAN: 5901549325058, we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Lixiana (edoxabanum) kod EAN: 5901549325072, we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.
3. Wniosek o objęcie refundacją leku Lixiana (edoksaban) we wskazaniu: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.19.2016.