



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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

Data ukończenia: 18 listopada 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja 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. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja 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. z 2014, poz.782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o., Bayer Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. i Bayer Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. i Bayer Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

ACCP	American Collage of Chest Physicians
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AHA	American Heart Association
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality (USA)
AKL	analiza kliniczna
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. Activated Partial Thromboplastin Time)
ATC	(klasyfikacja) anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. budget impact analysis)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	ang. cost minimization analysis – analiza minimalizacji kosztów
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CT	Tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
CRNMB	ang. clinically relevant non-major bleeding episode – klinicznie istotne mniejsze krwawienie
CRNMB-ittt	klinicznie istotne krwawienie występujące podczas leczenia po pierwszym incydencie ŻChZZ
CRNMB-rttt	klinicznie istotne krwawienie występujące podczas leczenia po nawrocie ŻChZZ
CTEPH	zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis)
CUS	Ultrasonograficzny test uciskowy
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen, Holandia
CZN	cena zbytu netto
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment, Dania
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
DECIT-CGATS	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, Brazylia
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DH	Department of Health
DKMA	Danish Medicines Agency
DVT	zakrzepica żył głębokich (ang. deep vein thrombosis)

EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
ECHO	echokardiografia
EFTA	ang. European Free Trade Association – Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERG	ang. Evidence Review Group
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GBA	Gemeinsamer Bundesausschusses
GIN	Guidelines International Network
GMMM	Great Manchester Medicines Management Group
GR	Gezondheidsraad, Holandia
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
HIT	Heparyna indukowana
HNF	Heparyna niefrakcjonowana
HR	współczynnik hazardu (ang. hazard ratio)
HSAC	Health Services Assessment Collaboration, Nowa Zelandia
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICH	krwawienie śródczaszkowe (ang. intracranial hemorrhage)
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
IECS	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy, Argentyna
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité, Belgia
INR	znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny (ang. International Normalized Ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IUA	International Union of Angiology
i.v.	dożylnie
IS	istotny statystycznie
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat analysis)
iżChZZ	pierwszy epizod żylny choroby zakrzepowo-zatorowej
JACC	Journal of the American College of Cardiology
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
mITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem i innymi kryteriami ograniczającymi liczebność (ang. modified intention-to-treat)
MP	Medycyna Praktyczna
MSAC	Medical Services Advisory Committee Australia

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA)
NHMRC	National Health and Medical Research Council (Australia)
NHS	National Health Service
NIHR	National Institute for Health Research
NHSC	National Horizon Scanning Centre
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
n-ICH MB	poważne krwawienie inne niż śródczaszkowe (ang. non-intracranial hemorrhage major bleeding)
NOAC	nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. novel oral antithrombotics)
NYHA	New York Heart Association
NZGG	New Zealand Guidelines Group
nżChZZ	nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia
PDD	najczęściej stosowana dobową dawką leku (ang. prescr bed daily dose)
PE	zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	Poziom odpłatności
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
P-gp	Inhibitory gl koproteiny P
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Nowa Zelandia
PTS	zespół pozakrzepowy (ang. Post-Thrombotic Syndrome)
PWPiLŻChZZ	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
QoL	jakość życia (ang. quality of life)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RD	różnica ryzyk (ang. risk difference)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka
RV	Prawa komora serca (ang. right ventricular)
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment, Szwecja
s. c.	podskórze
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Szkockie Konsorcjum Lekowe (ang. Scottish Medicines Consortium)
SUKL	Státní Ústav Pro Kontrolu Léčiv, Czechy

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	Tandvårds- Och Läkemedelsförmånsverket, Szwecja (ang. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793)
VKA	antagoniści witaminy K
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WHOCC	WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
ZonMw	The Medical and Health Research Council of The Netherlands, Holandia
ZP	zatorowość płucna
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
ZŻG	zakrzepica żył głębokich

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	10
2. Przedmiot i historia zlecenia	11
2.1. Korespondencja w sprawie	11
2.2. Kompletność dokumentacji	11
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.1.1. Informacje podstawowe	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	29
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu	37
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	44
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	46
4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	50
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	51

4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	58
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	58
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	58
4.3.	Komentarz Agencji	59
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	60
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	60
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	67
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	68
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	71
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	74
5.4.	Komentarz Agencji	76
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	79
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	79
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	79
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	85
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	85
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	86
6.4.	Komentarz Agencji	88
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	89
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	90
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	91
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	93
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	94
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	94
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	95

12. Kluczowe informacje i wnioski	96
13. Źródła.....	98
14. Załączniki.....	101

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.09.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1599.2016.1.MR
PLR.4600.1599.2016.2.MR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Lixiana (edoxabanum), tabl. powł., 60 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325072,
- Lixiana (edoxabanum), tabl. powł., 30 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325058.

Wnioskowane wskazanie:

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej 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 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Lixiana (edoxabanum), tabl. powł., 60 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325072 - PLN
 - Lixiana (edoxabanum), tabl. powł., 30 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325058 - PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
-

Podmiot odpowiedzialny:

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

Wnioskodawca:

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51,
00-867 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 12.09.2016 r., znak PLR.4600.1599.2016.1.MKR i PLR.4600.1599.2016.2.MKR (data wpływu do AOTMiT 14.09.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Lixiana (edoxabanum), tabl. powł., 30 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325058,**
- **Lixiana (edoxabanum), tabl. powł., 60 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325072.**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.10.2016 r., znak: OT.4350.19.2016.AKa.3.

Pismem z dnia 06.10.2016 r., znak: PLR.4600.1599.2016.3.MKR, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.10.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR 4600.1599.2016.4.MKR z dnia 24.10.2016.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Lixiana (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, ██████████, Warszawa, 2016;
- Analiza kliniczna. Lixiana (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, ██████████, Warszawa, 2016;
- Analiza ekonomiczna. Lixiana (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, ██████████, Warszawa, 2016;
- Analiza wpływu na budżet. Lixiana (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, ██████████, Warszawa, 2016;

Zostały także zweryfikowane materiały wnioskodawcy przekazane wraz z uzupełnieniami wynikającymi z niespełnienia wymagań minimalnych:

- Analiza problemu decyzyjnego. Lixiana (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, ██████████, Warszawa, 2016;
- Analiza kliniczna. Lixiana (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, ██████████, Warszawa, 2016;
- Analiza ekonomiczna. Lixiana (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, ██████████, Warszawa, 2016;
- Analiza wpływu na budżet. Lixiana (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, ██████████, Warszawa, 2016.

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji niespełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym <u>współczynników rozpowszechnienia</u> stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).	Tak	Wyjaśniono.
Analiza podstawowa w analizie minimalizacji kosztów (CMA) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 a, b Rozporządzenia), tj. w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono osobno kosztów oraz wyników zdrowotnych.	Tak	Uzupełniono.
Analiza podstawowa w analizie kosztów-użyteczności (CUA) nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1 – 4 i ust. 6 pkt 1 i 2 (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).	Tak	Uzupełniono.
Analiza podstawowa w analizie kosztów-użyteczności (CUA) nie zawiera dokumentu elektronicznego umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).	Tak	Wyjaśniono.
W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr dotyczący zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> Zgodnie z obowiązującymi przepisami zawartymi w art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, lek Lixiana kwalifikuje się do poziomu odpłatności – ryczałt, co nie zostało uwzględnienie w obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy wrażliwości AE. Ponadto uwzględnienie dodatkowego wariantu z przyjęciem odpłatności ryczałtowej po zakwalifikowaniu do istniejącej grupy limitowej nr 22.0 powinno znaleźć swoje odzwierciedlenie w AWB.	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie dla przyjętego poziomu odpłatności 30%. Nie przedstawiono dodatkowych obliczeń w ramach analizy wrażliwości.
Przedłożona AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).	Tak	Wyjaśniono.
Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W szczególności brak jest danych bibliograficznych publikacji wykorzystanych w AKL. Co więcej w opisie wyników badań nie podano publikacji źródłowych badań, z których pochodzą wyniki.	Tak	Uzupełniono
Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności analiz, ekspertyz, opinii oraz niepublikowanych badań (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia), tj.: w analizie ekonomicznej wnioskodawcy powołano się na wyniki otrzymane w ramach analizy sieciowej przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu, która nie została udostępniona przez wnioskodawcę. Na podstawie powyższej analizy sieciowej oszacowano prawdopodobieństwa nawrotu żywej choroby zatorowo-zakrzepowej oraz prawdopodobieństwa wystąpienia krwawień. Brak dostępu do dokumentu, uniemożliwia weryfikację przyjętych wartości.	Tak	Uzupełniono. Jednakże dostarczone dokumentu nie umożliwiają weryfikacji wszystkich przyjętych wartości.

Agencja zwróciła się także z prośbą o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ. Wnioskodawca wskazał, że analizy są aktualne na dzień złożenia wniosku: 12 sierpnia 2016 roku (obowiązujące Obwieszczenie MZ z 29 czerwca b.r.) na dzień 1 lipca 2016 r. Analitycy Agencji w niniejszej analizie uwzględnili dane zgodne z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień 1 listopada 2016 roku.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lixiana (edoxabanum), tabl. powł., 60 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325072, Lixiana (edoxabanum), tabl. powł., 30 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325058.
Kod ATC	B01AF03
Substancja czynna	edoksaban
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 60 mg edoksabanu raz na dobę po wstępnym leczeniu lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez co najmniej 5 dni. Podczas wstępnego leczenia lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo nie należy jednocześnie stosować edoksabanu. Należy indywidualnie dostosować okres leczenia zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej (ŻChZZ) oraz zapobiegania nawrotowej ŻChZZ po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia. Krótkie cykle leczenia (przynajmniej 3 miesiące) należy stosować w przypadku tymczasowych czynników ryzyka (np. przebyty niedawno zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższe cykle leczenia należy stosować w przypadku trwałych czynników ryzyka lub idiopatycznej zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. W przypadku niezastawkowego migotania przedsionków oraz ŻChZZ, zalecana dawka to 30 mg edoksabanu raz na dobę u pacjentów z jednym lub więcej spośród następujących czynników klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 15 - 50 ml/min) • mała masa ciała ≤ 60 kg • jednoczesne stosowanie następujących inhibitorów glikoproteiny P (P-gp): cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna lub ketokonazol. Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Lixiana, powinien ją jak najszybciej przyjąć, a następnego dnia kontynuować przyjmowanie raz na dobę, zgodnie z zaleceniami. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej przepisanej dawki tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
Droga podania	Podanie doustne. Produkt Lixiana można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Edoksaban jest wysoce 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 trombin, wydłuża czas krzepnięcia oraz zmniejsza ryzyko powstawania zakrzepów.

[Źródło: ChPL Lixiana (ostatnia aktualizacja 23.09.2016 r.), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf]

ŻChZZ- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.06.2015 r. (EMA)
---	---------------------

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 ≥ 75 lat, cukrzyca, przeżyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny. 2. Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych (niestabilni hemodynamicznie pacjenci z zatorowością płucną).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Ten produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu

[Źródło: ChPL Lixiana (ostatnia aktualizacja 23.09.2016 r.), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lixiana we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Lixiana (edoksaban), tabletki powlekane, 60 mg, 30 tabletek – [redacted] PLN; • Lixiana (edoksaban), tabletki powlekane, 30 mg, 30 tabletek – [redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 22.00, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	-

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<i>Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych</i>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nd.

nd. – nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Poziom odpłatności

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*. Biorąc pod uwagę, że aktualnie 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę wynosi 92,5 PLN, to miesięczny koszt stosowania leku Lixiana (150 i 110 mg) znacznie

przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, więc wnioskowane leki powinny być dostępne za odpłatnością ryczałtową, zgodnie z zapisami ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z zapisami art. 15 ust.2 ustawy o refundacji, wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej, tj. do grupy „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”, w której dostępne są również jego bezpośrednie komparatory – rywaroksaban i dabigatran. Limit finansowania w tej grupie limitowej od 1 listopada 2016 roku zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ wyznacza preparat Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml. Lek spełnia kryteria kwalifikacji do proponowanej grupy limitowej.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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
- **I80** Zapalenie żył i zakrzepowe zapalenie żył
 - **I80.0** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych kończyn dolnych
 - **I80.1** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żyły udowej
 - **I80.2** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył innych naczyń głębokich kończyn dolnych
 - **I80.21** Zakrzep żyły głębokiej bliżej nieokreślonej
 - **I80.3** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył kończyn dolnych, nieokreślone
 - **I80.31** Zator i zakrzep żył kończyny dolnej bliżej nieokreślonej
 - **I80.8** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył o innym umiejscowieniu
 - **I80.9** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył o nieokreślonym umiejscowieniu

Zakrzepica żył głębokich (ZŻG) polega na powstaniu zakrzepu w układzie żył głębokich, najczęściej kończyn dolnych. 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 i 2015]

Epidemiologia

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

[Źródło: opinia eksperta/AWA Pradaxa]

Dane na temat zapadalności uzyskane przez Agencję od eksperta są niespójne z danymi z podręcznika Szczeklik 2015. 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).

[Źródło: Szczeklik 2015]

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 ≥ 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 ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$);
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. Żyłki 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 $\sim 60\%$ 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 kieszonek 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 wewnątrz naczyniowe i rozwija się niewydolność żylna.

[Źródło: Szczeklik 2013]

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 żylną 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 przeciwwkrzepliwego, z którym wiąże się ryzyko poważnych skutków niepożądanych.

Podstawą rozpoznania jest połączenie oceny klinicznego prawdopodobieństwa zakrzepicy, np. za pomocą skali Wellsa (Tabela 6), 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 6. 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 ^a	+1
obrzęk całej kończyny dolnej ^a	+1
obwód goleni większy o >3 cm w porównaniu z bezobjawową kończyną (pomiar 10 cm poniżej guzowatości piszczeli) ^a	+1
obrzęk ciastowaty (większy na objawowej kończynie) ^a	+1
widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego (nieżyłakowe) ^a	+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

Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZŻG w skali Wellsa	
Cecha kliniczna	Liczba punktów
- nowotwór złośliwy	+1
objawy podmiotowe - krwioplucie	+1
objawy przedmiotowe - częstotliwość rytmu serca >100/min - objawy ZŻG	+1,5 +3
ocena kliniczna - inne rozpoznanie mniej prawdopodobne niż ZP	+3
Interpretacja	
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

ZŻG – zakrzepica żył głębokich; ZP – zatorowość płucna

^a 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]

Podstawowym badaniem diagnostycznym **zatorowości płucnej wysokiego ryzyka** jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (CT, *Computed Tomography*). 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 fibrynolizę, 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.

Postępowanie diagnostyczne w **zatorowości płucnej niewysokiego ryzyka** zależy od klinicznego prawdopodobieństwa wystąpienia zatorowości płucnej u danego pacjenta. Prawdopodobieństwo to ocenia się za pomocą odpowiednich skal. Powszechnie używa się skali Wellsa (**Tabela 6**) oraz zmodyfikowanej skali genewskiej (**Tabela 7**). 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).

Tabela 7. Zasady oceny prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej — zmodyfikowana skala genewska

Parametr	Punkty
Czynniki predysponujące	
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
Objawy podmiotowe	
Jednostronny ból kończyny	+3
Krwioplucie	+2

Objawy przedmiotowe	
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]

Obraz kliniczny

ZŻG w \sim 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 \sim 80% chorych), ból w klatce piersiowej (\sim 50% chorych), kaszel [zwykle suchy] (20%), omdlenie (14%) i krwioplucie (7%)
2. przedmiotowe – *tachypnea* (\geq 20/min) i tachykardia ($>$ 100/min), objawy ZŻG, sinica i gorączka ($>$ 38,5°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 tętnicznej i prawidłowy gradient pęcherzykowo-tętnicznej tlenu.

[Źródło: Torbicki 2008]

Przebieg naturalny

Całkowite samoistne rozpuszczenie zakrzepu zdarza się w \sim 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 \sim 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. 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%.

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. Zwiększone stężenie dimeru D w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu ŻChZZ.

Aktualne postępowanie medyczne

Metody początkowego leczenia farmakologicznego ZŻG kończyn dolnych i górnych, a także większości przypadków ZP niewysokiego ryzyka są podobne. Chorzy z ZŻG (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.

Metody zapobiegania nawrotowi ŻChZZ u chorych po ZŻG kończyn dolnych lub górnych i ZP są podobne. Istnieją różnice między chorymi z ZP i chorymi z ZŻG, 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 ZŻG, co może uzasadniać w niektórych przypadkach bardziej agresywne początkowe leczenie ZP (np. leczenie trombolityczne, umieszczenie filtru w żyłę główną dolną, bardziej intensywne leczenie przeciwkrzepliwie) niż ZŻG;
2. ryzyko nawrotu ŻChZZ w postaci ZP po ZP jest 3-krotnie większe niż po ZŻG, 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 ZŻG – 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 ZŻG i chorych z ZP.

Leczenie objawowej i bezobjawowej ZŻG jest takie samo.

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

1. HDCz (heparyny drobnocząsteczkowe) s.c. [1A¹]
2. HNF (heparyna niefrakcjonowana) i.v. [1A¹]
3. HNF s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego [1A¹]
4. HNF s.c. w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego [1A¹]
5. fondaparynuks s.c. (lek Arixtra - nierefundowany w Polsce) [1A¹]
6. rywaroksaban (lek Xarelto) [1B]², apiksaban lub dabigatran.

[Źródło: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012, Szczeklik 2015]

Leczenie ZP niewysokiego ryzyka

- U chorych z dużym lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym ZP leczenie przeciwkrzepliwie 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].

¹ 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.

² Siła zalecenia: silne [1]; stopień wiarygodności danych: [B] dane z badań z randomizacją z ograniczeniami (niedociągnięcia metodologiczne, wyniki 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.

- 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, przebyty udar mózgu o innej etiologii niż zatorowość sercowopochodna, przewlekła choroba nerek lub wątroby, jednoczesne leczenie przeciwplytkowe (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 bezwzględnie 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 8. 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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Z uwagi na brak dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących populacji z rozpoznaniem zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna, Agencja zwróciła się z prośbą do NFZ o wskazanie liczby pacjentów wg rozpoznania głównego oraz współistniejącego wg kodu ICD10: I26, I80, I82 za wszystkie dostępne lata.

Tabela 9. Liczba pacjentów wg rozpoznania ICD 10

ICD-10	Nazwa	Rok						
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016 [^]
I26*	Zator płucny	22 693	22 451	24 380	26 655	28 386	31 488	25 318
I80*	Zapalenie żył i zakrzepowe zapalenie żył	1 726	2 249	2 751	3 135	3 253	3 515	2 403
I82*	Inne zatory i zakrzepy żyłne	278 540	261 205	234 686	236 597	242 743	248 735	185 784
Łącznie		302 959	285 905	261 817	266 387	274 382	283 738	213 505

I26 - zator płucny; I80 - zapalenie żył i zakrzepowe zapalenie żył; I82 - inne zatory i zakrzepy żyłne.

* Łącznie z podkodami

[^] Brak wskazania jakie miesiące są objęte analizą. Data otrzymania pisma 21 październik 2016 r.

Źródło: Dane NFZ

Powyższe dane wskazują, że liczba chorych z rozpoznaniem głównym: zator płucny (I26); zapalenie żył i zakrzepowe zapalenie żył (I80) oraz inne zatory i zakrzepy żyłne (I82) jest zbliżona we wszystkich analizowanych latach. W roku 2012 liczba chorych zmniejszyła się o ok. 14% względem roku 2010, jednak już w roku 2015 nastąpił wzrost o 8% (rok 2016 obejmuje niepełne dane).

Komentarz Agencji

Z uwagi na fakt, iż ZZG opisana może być różnymi kodami ICD – 10 (omówione w rozdziale 3.2 i związane z tym określenia: „nieokreślony” i „o innym umiejscowieniu”), istnieje duża dowolność w przypisywaniu rozpoznania do odpowiedniego kodu przez lekarzy ustalających rozpoznanie. Powyższe utrudnia oszacowanie populacji. Biorąc jednak pod uwagę tylko te kody ICD – 10, które w swojej nazwie zawierają zwrot „naczyń głębokich” (I80.2), liczba chorych w analizowanych latach wyniosła od 9 305 (w 2015 r.) do 21 284 (w 2011 r.).

Wnioskodawca na podstawie danych epidemiologicznych populację z ZP oszacował na 9 145 do 24 597. W związku z tym oszacowany górny zakres jest zbliżony do danych z NFZ. W przypadku ZZG populacja wyniosła od 14 190 do 36 896, co również w pewnym stopniu pokrywa się z danymi udostępnionymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

14 października 2016 roku przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- GIN (ang. *Guidelines International Network*) – Niemcy,
- NICE (ang. *National Institute for Health and care Excellence*) – Anglia i Walia,
- NHMRC (ang. *National Health and Medical Research Council*) – Australia,
- Prescrire International – Francja,
- KCE (ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre*) – Belgia,
- NGC (ang. *National Guideline Clearinghouse*) przy AHRQ (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*) – USA,
- NZGG (ang. *New Zealand Guidelines Group*) – Nowa Zelandia,

- SIGN (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) – Szkocja,
- baza Trip (ang. *Turning Research Into Practice*),
- baza Embase <http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>,
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania,
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się problemami kardiologicznymi:
 - European Society of Cardiology, ESC [<http://www.escardio.org/>].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 9 rekomendacji dotyczących wnioskowanych wskazań. Tylko 4 rekomendacje odnoszą się do stosowania edoksabanu (ale 5 z 9 rekomendacji zostało opublikowanych przed dopuszczeniem edoksabanu do obrotu w Uni Europejskiej), a 7 do doustnych antykoagulantów, w tym rywaroksabanu i dabigatranu. Każda rekomendacja wśród opcji terapeutycznych wymienia VKA. 3 rekomendacje, w tym polskie i międzynarodowe wytyczne wśród opcji terapeutycznych wymieniają inne niż edoksaban leki z grupy NOAC (rywaroksaban i/lub dabigatran). Rekomendacja z USA zwraca jednak uwagę, że pacjentom z ZZG kończyny dolnej lub ZP, którzy otrzymują rozszerzoną terapię sugeruje się nie zmieniać antykoagulantu po pierwszym trzech miesiącach.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	MP ³ 2012	<p>Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W rekomendacji wymieniono leki z grupy NOAC, ale nie uwzględniono edoksabanu.</p> <p>Rozpoznanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> U chorych z przypadkowo wykrytą bezobjawową ZZG kończyn dolnych lub ZP sugeruje się stosowanie jednakowego leczenia jak u podobnych chorych z objawami ZZG lub ZP [2B]. U chorych z dużym lub pośrednim prawdopodobieństwem świeżej ŻChZZ (ZZG lub ZP) sugeruje się raczej rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego niż nieleczenie w trakcie oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych [2C]. U chorych z małym prawdopodobieństwem świeżej ŻChZZ (ZZG lub ZP) sugeruje się nierozpoczynanie leczenia przeciwkrzepliwego w trakcie oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych, jeśli wyniki tych badań będą dostępne w ciągu 24 godz [2C]. <p>Leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> U chorych z potwierdzoną ZZG kończyn dolnych lub ZP zaleca się niezwłoczne zastosowanie jednej z następujących opcji: HDCz s.c. [1A], HNF i.v. [1A], HNF s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego [1A], HNF s.c. w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego [1A], fondaparynuks s.c. [1A], rywaroksaban (tylko w ZZG) [1B]. U chorych ze świeżą ZZG kończyn dolnych leczonych VKA oraz u chorych z ZP zaleca się raczej rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo (HDCz, fondaparynuks, HNF i.v., HNF s.c.) niż nierozpoczęcie takiego leczenia [1B]. U chorych z ZP wysokiego ryzyka zaleca się niezwłoczne stosowanie HNF [1A]. Zaleca się stosowanie raczej HDCz s.c. lub fondaparynuksu niż HNF i.v. [2C dla HDCz, 2B dla fondaparynuksu] lub s.c. [2B dla HDCz, 2C dla fondaparynuksu] u chorych z ZP niewysokiego ryzyka [1A] i u chorych z ZZG – zarówno w leczeniu szpitalnym, jeżeli jest ono potrzebne [1A], jak i w leczeniu ambulatoryjnym, jeżeli jest ono możliwe [1C]. U chorych ze świeżą proksymalną ZZG kończyn dolnych sugeruje się raczej podanie HDCz lub fondaparynuksu niż HNF i.v. [2C] i niż HNF s.c. [2B dla HDCz, 2C dla fondaparynuksu]. U chorych ze świeżą ZZG kończyny górnej obejmującej żyłę pachową lub żyły bardziej proksymalne zaleca się raczej niezwłoczne leczenie przeciwkrzepliwie (HDCz, fondaparynuks, HNF i.v., HNF s.c., rywaroksaban) niż niestosowanie takiego leczenia [1B]. U chorych ze świeżą ZZG kończyny górnej obejmującej żyłę pachową lub żyły bardziej proksymalne sugeruje się raczej stosowanie HDCz i fondaparynuksu niż HNF i.v. [2C] lub HNF s.c. [2B].

³ Siła zaleceń:

- 1– silne; członkowie Grupy Roboczej są pewni bilansu korzystnych i niekorzystnych konsekwencji danego postępowania,
- 2– słabe; członkowie Grupy Roboczej nie są pewni bilansu korzystnych i niekorzystnych konsekwencji danego postępowania.

Jakość danych:

- A– dane z badań z randomizacją bez istotnych niedociągnięć metodycznych lub dane z badań obserwacyjnych wskazujące na bardzo duży efekt interwencji,
- B– dane z badań z randomizacją z ograniczeniami (niedociągnięcia metodologiczne, wyniki niezgodne lub nieprecyzyjne, lub wątpliwość co do możliwości bezpośredniego odniesienia wyników badań do populacji lub interwencji, której dotyczy zlecenie) lub z badań obserwacyjnych wskazujące na duży efekt interwencji lub silną zależność efektu od dawki,
- C– dane z badań obserwacyjnych bez dodatkowych zalet lub z badań z randomizacją ze znacznymi ograniczeniami.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>e) U chorych ze świeżą ZŻG kończyny dolnej i ze świeżą ZP zaleca się raczej wczesne rozpoczęcie podawania VKA (tj. w tym samym dniu, w którym rozpoczęto podawanie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo) niż opóźnione rozpoczęcie podawania VKA, oraz kontynuację leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo przez co najmniej 5 dni i do czasu uzyskania INR $\geq 2,0$ przez co najmniej 24 godz. [1B].</p> <p>f) U chorych ze świeżą izolowaną dystalną ZŻG kończyny dolnej (żył goleni [żył strzałkowej, piszczelowej przedniej lub piszczelowej tylnej] bez zajęcia żyły podkolanowej lub żył bardziej proksymalnych) i bez bardzo nasilonych objawów lub czynników ryzyka narastania zakrzepu sugeruje się raczej powtarzane badania USG żył głębokich przez 2 tygodnie niż niezwłoczne leczenie przeciwkrzepliwie [2C] (Zaleca się leczenie przeciwkrzepliwie, tyko jeśli zakrzep narasta do żył proksymalnych [1B]) a w przypadku silnych objawów lub z czynnikami ryzyka narastania zakrzepu sugeruje się raczej niezwłoczne leczenie przeciwkrzepliwie niż powtarzanie badania USG żył głębokich [2C].</p> <p>Źródło finansowania: wytyczne opublikowane dzięki pomocy finansowej firmy Sanofi. Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>
USA	ACCP 2016 ⁴	<p>Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia ZŻG i ZP. W rekomendacji wymieniono leki z grupy NOAC, uwzględniając edoksaban.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dla pacjentów z ZŻG lub ZP 3-miesięczna terapia antykoagulantami jest bardziej zalecana niż brak terapii. [1B] 2. Jako terapię długoterminową sugeruje się (poza chorobą nowotworową) 3-miesięczną terapię antykoagulantami tj. dabigatranem, rywaroksabanem, ap ksabanem i edoksabanem bardziej niż terapię VKA. [2B] W przypadku pacjentów, którzy nie są leczeni wymienionymi wyżej antykoagulantami sugeruje się leczenie VKA bardziej niż terapię HDCz. [2C] 3. W przypadku pacjentów z chorobą nowotworową sugerowaną terapią 3-miesięczną jest terapia HDCz bardziej niż VKA, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem i edoksabanem. [2C] 4. Pacjentom z ZŻG kończyny dolnej lub ZP, którzy otrzymują rozszerzoną terapię sugeruje się nie zmieniać antykoagulantu po pierwszych trzech miesiącach. [2C] 5. U pacjentów z proksymalną ZŻG kończyny dolnej lub ZP spowodowaną przez zabieg zaleca się leczenie przeciwkrzepliwie przez 3 miesiące bardziej niż krótsze czy dłuższe terminowe (np. 6, 12 lub 24 miesiące), czy dłuższe bezterminowe. [1B] 6. U pacjentów z proksymalną ZŻG nogi lub ZP spowodowaną nie przez zabieg chirurgiczny, zaleca się leczenie antykoagulantami przez 3 miesiące bardziej niż krótsze lub dłuższe terminowe. [1B] 7. U pacjentów z izolowaną dystalną ZŻG kończyny dolnej (izolowaną dystalną lub proksymalną) spowodowaną chirurgicznie lub niechirurgicznymi przejściowymi czynnikami ryzyka, sugeruje się leczenie antykoagulantami przez 3 miesiące bardziej niż krótsze [2C] i zaleca się leczenie antykoagulantami przez 3 miesiące bardziej niż leczenie przewlekłe czy leczenie dłuższe terminowe (6, 12, 24 mies.) [1B]. 8. U pacjentów z samoistną ZŻG kończyn dolnych (izolowaną dystalną lub proksymalną) lub ZP zaleca się leczenie antykoagulantami przynajmniej przez 3 miesiące bardziej niż krótszą terapię lub dłuższą terminową. [1B] 9. U pacjentów z pierwszym epizodem samoistnej proksymalnej ZŻG kończyny dolnej lub ZP, u których występuje niskie lub umiarkowane ryzyko krwawienia sugeruje się przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [2B], z wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się 3-miesięczną terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż przewlekłą. [1B] 10. Pacjentom z drugim epizodem samoistnej ZŻG lub ZP, u których występuje niskie ryzyko krwawienia zaleca się przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [1B], umiarkowane ryzyko- sugeruje przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [2B], wysokie ryzyko- sugeruje 3-miesięczną bardziej niż przewlekłą [2B]. 11. U pacjentów z ZŻG lub ZP z chorobą nowotworową, którzy nie charakteryzują się wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [1B], a którzy charakteryzują się wysokim ryzykiem krwawienia sugeruje przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [2B]. 12. Pacjentom z ostrą izolowaną ZŻG kończyny dolnej, którzy są poddawani kuracji przeciwkrzepliwie zaleca się stosowanie tego samego antykoagulantu jak w przypadku pacjentów z ostrą proksymalną ZŻG. [1B] 15. Pacjentom z ostrą izolowaną ZŻG kończyny dolnej, którzy są poddawani badaniom obrazowym nie zaleca się terapii przeciwkrzepliwie jeśli skrzeplina się nie rozszerza [1B], sugeruje terapię przeciwkrzepliwą jeśli skrzeplina się rozszerza, ale pozostaje ograniczona do żył dystalnych [2C], zaleca terapię przeciwkrzepliwą jeśli skrzeplina rozszerza się do żył proksymalnych [1B].

⁴Sila rekomendacji GRADE w ACCP:

- 1A- silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody,
- 1B- silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody,
- 1C- silna rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody,
- 2A- słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody,
- 2B- słaba rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody,
- 2C- słaba rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>16. Pacjentom z ostrą proksymalną ŻŻG kończyny dolnej sugeruje się samą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż stosowanie leczenia trombolitycznego celowanego (ang. catheter-directed thrombolysis-CDT) [2C], a pacjentom, którzy są leczeni antykoagulantami zaleca się nie stosować filtru w żyłę główną. [1B]</p> <p>17. Chorym z nawrotem ŻChZZ stosującym terapię VKA z dawkami terapeutycznymi lub przyjmującym dabigatran, rywaroksaban, apiksaban lub edoksaban sugeruje się zmianę leczenia na co najmniej tymczasową terapię HDCz. [2C]</p> <p>30. Chorym z nawrotem ŻChZZ stosującym długoterminową terapię VKA sugeruje się zwiększenie dawki HDCz o ok. 1/4-1/3. [2C]</p> <p>Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Źródło finansowania: środki własne ACCP.</p>
	JACC 2016	<p>Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia ZP. W rekomendacji wymieniono leki z grupy NOAC, uwzględniając edoksaban.</p> <p>Stosowanie pełnych dawek leków fibrynolitycznych jako leczenie początkowe przy średnim ryzyku zatoru płucnego ma niekorzystną ocenę bilansu korzyści i ryzyka. Inwazyjne metody cewnikowania są rekomendowane dla pacjentów ze wskazaniem do leczenia reperfuzyjnego i wysokim ryzykiem krwawienia. Doustne leki przeciwzakrzepowe- rywaroksaban, dabigatran, ap ksaban, edoksaban są wskazane przy leczeniu i profilaktyce, wykazując niemniejszą 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. Stosowanie filtrów żyły głównej jako wspomaganie leczenia antykoagulantami nie wykazuje wpływu na polepszenie wyników leczenia w perspektywie 3 i 6 miesięcy. Długotrwałe leczenie antykoagulantami, w tym edoksabaniem jest wskazane także jako wtórna profilaktyka po zatorowości płucnej.</p> <p>Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Nie znaleziono informacji na temat finansowania.</p>
	ICSI 2013	<p>Rekomendacja dotyczy diagnostyki i leczenia ŻCHZZ. W rekomendacji został uwzględniony lek z grupy NOAC- rywaroksaban. Nie uwzględniono edoksabanu.</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z ZP powinni być początkowo leczeni HNF, HDCz lub fondaparynuksem. Większość pacjentów z ŻŻG powinna być początkowo leczona HDCz, lub fondaparynuksem. Należy stosować HDCz u pacjentów z ŻChZZ i nowotworem. Rywaroksaban może zostać rozważony w początkowym leczeniu zarówno ZP, jak i ŻŻG bez dodatkowych antykoagulantów. Należy stosować warfarynę w celu przedłużenia terapii przeciwkrzepliwiej. Można rozważyć stosowanie rywaroksabanu w celu kontynuacji terapii przeciwkrzepliwiej. Przyjmowanie heparyny, fondaparynuksu i warfaryny należy rozpocząć w tym samym czasie. HNF lub HDCz lub fondaparynuks powinny być stosowane przez co najmniej 5 dni i kontynuowane do czasu gdy INR $\geq 2,0$ przez 2 kolejne dni. Czas terapii przeciwkrzepliwiej powinien być dobierany indywidualnie. <p>Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Źródło finansowania: rekomendacja finansowana ze środków ICSI oraz częściowo z grantu przyznanego przez Robert Wood Johnson Foundation.</p>
	AHA 2011 ⁵	<p>Rekomendacja dotyczy diagnostyki i leczenia masywnej i submasywnej ZP, biodrowo-udowej ŻŻG oraz chronicznego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.</p> <ol style="list-style-type: none"> Terapia przeciwkrzepliwą HDCz [I A], HNF (i.v) [I A], HNF(s.c.) [I B] lub fondaparynuksem [I A] jest terapią odpowiednią dla pacjentów ze zdiagnozowaną ZP (z umiarkowanym lub wysokim prawdopodobieństwem choroby [IC]), którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania antykoagulantów. Stosowanie leków trombolitycznych jest uzasadnione w przypadku pacjentów z ciężką ostrą ZP z akceptowalnym ryzykiem krwawienia [IIa.B]; ale nie są rekomendowane dla pacjentów z niskim ryzykiem ZP lub submasywną ostrą ZP z lekką dysfunkcją RV, lekką martwicą mięśnia sercowego i nie pogarszającym się stanem klinicznym. [III B] Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną ostrą ZP lub proksymalną ŻŻG mający przeciwwskazania do leczenia antykoagulantami lub z krwawieniem powinni mieć zaimplementowany filtr żyły głównej (IVC). [I C] <p>ZŻG</p>

⁵ Siła rekomendacji:

I A- opcja terapeutyczna jest rekomendowana, wskazana, użyteczna i efektywna,

I B- opcja terapeutyczna jest uzasadniona, może być rekomendowana i wskazana, może być użyteczna i efektywna,

II A- opcja terapeutyczna może być rozważona, uzasadniona, użyteczność i efektywność nie jest pewna,

III- opcja terapeutyczna nie jest rekomendowana, nie powinna być stosowana.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>a) Antykoagulanty powinny zostać przywrócone w przypadku pacjentów z zaimplementowanym filtrem żyły głównej, gdy ustąpią przeciwskazania do stosowania antykoagulantów lub krwawienie. [I B]</p> <p>b) W przypadku braku podejrzenia lub potwierdzonej małopłytkowości poheparynowej pacjenci z biodrowo-udową ZZG powinni otrzymywać terapię antykoagulantami - dożylną HNF [I A], podskórnymi szczepionkami HNF [I B], HDCz [I A], fondaparynuksiem [I A].</p> <p>c) Pacjenci z małopłytkowością poheparynową powinni otrzymać inhibitor trombiny. [I B]</p> <p>d) Pacjenci z ZZG, którzy otrzymują doustną warfarynę jako początkowe długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwie powinni równolegle przyjmować leki stosowane w terapii początkowej przez co najmniej 5 dni, do momentu uzyskania wskaźnika INR $\geq 2,0$ przez co najmniej 24 godz., a następnie do utrzymania INR w zakresie 2,0-3,0. [I A]</p> <p>e) Pacjenci z pierwszym epizodem ZZG związanym z odwracalnym głównym czynnikiem ryzyka powinni przerwać terapię antykoagulantami po 3 miesiącach. [I A]</p> <p>f) Pacjentom z nawracającą lub samoistną ZZG zaleca się terapię antykoagulantami przez co najmniej 6 miesięcy oraz przeprowadzenie bilansu korzyści i ryzyka wynikających z kontynuacji terapii antykoagulantami. [IA]</p> <p>g) Pacjenci z nowotworem i ZZG powinni stosować HDCz przez 3 do 6 miesięcy lub do czasu występowania lub leczenia nowotworu. [I A]</p> <p>h) U dzieci może zostać rozważona monoterapia HDCz. [IIb. C]</p> <p>Nie znaleziono informacji na temat konfliktów interesów oraz finansowania.</p>
Niemcy	DGA 2015	<p>Rekomendacja dotyczy diagnostyki i leczenia zakrzepicy żyłnej i ZP u dorosłych. Wśród leków NOAC występuje także edoksaban.</p> <p>Doustne antykoagulanty aktualnie stosowane w przypadku zakrzepicy żyłnej lub ZP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edoksaban - jako początkowe leczenie po przynajmniej 5-ciu dniach leczenia HNF, HDCz, lub fondaparynuksiem, dawkowanie: 60 mg, 1 raz dziennie, • Dabigatran - po przynajmniej 5-ciu dniach leczenia HNF, HDCz, lub fondaparynuksiem, dawkowanie: 150 mg, 2 razy dziennie, • Rywaroksaban - jako początkowe leczenie 15 mg, 2 razy dziennie przez 3 tygodnie, następnie 1 raz dziennie <p>Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów i nie brali udziału w tworzeniu odpowiednich części rekomendacji.</p> <p>Rekomendacja nie jest finansowana ze źródeł komercyjnych.</p>
Szkocja	SIGN 2015	<p>Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia ZZG i ZP.</p> <p>a) Pacjentom z podejrzeniem ZP lub ZZG zaleca się stosowanie terapii z użyciem dawki terapeutycznej HDCz lub fondaparynuksu do czasu, aż diagnoza zostanie uznana za bardzo mało prawdopodobną.</p> <p>b) W przypadku potwierdzenia ZP zaleca się równoległe stosowanie terapii VKA. Kontynuacja terapii z użyciem heparyny lub fondaparynuksu zalecana jest do czasu utrzymania wskaźnika INR $\geq 2,0$ przez co najmniej 5 dni. Nie zaleca się rutynowego leczenia trombolitycznego u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem ZP.</p> <p>c) Filtry żyły głównej powinny być stosowane w przypadku przeciwskazań do stosowania antykoagulantów. U pacjentów z ZZG kończyn dolnych stosowanie HNF i.v. może być odpowiednią alternatywą w niektórych przypadkach: gdy rozważane jest leczenie trombolityczne, gdy pacjent jest bezpośrednio po operacji lub gdy istnieje szczególne ryzyko krwawienia.</p> <p>d) Pacjenci z ŻChZZ kończyn dolnych i nowotworem powinni być leczeni HDCz (bardziej preferowana metoda wyboru niż VKA) przez okres od 3 do 6 mies. Po tym okresie należy wykonać bilans korzyści i ryzyka.</p> <p>e) Po pierwszym epizodzie ZZG kończyn dolnych lub ZP powinno rozpocząć się leczenie VKA. HDZCz jest alternatywną terapią, którą należy rozważyć, jeśli terapia VKA jest problematyczna, np. z powodu słabej intensywności koagulacji.</p> <p>f) U pacjentów z nowotworem należy rozważyć terapię z użyciem raczej HDCz niż warfaryny. Po przerwaniu terapii VKA nie zaleca się stosowania aspiryny i statyny w celu zapobiegania nawrotom ŻChZZ.</p> <p>Nie znaleziono informacji na temat konfliktów interesów oraz finansowania.</p>
Europejskie	ESC 2014	<p>Rekomendacja dotyczy rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej. Rekomendacja wymienia leki z grupy NOAC, w tym edoksaban.</p> <p>W fazie ostrej zaleca się HNF (dożylnie), HDCz (podskórnym) lub fondaparynuksu (podskórnym) przez 5-10 dni.</p> <p>Do wstępnej antykoagulacji w ZP bardziej niż HNF preferowane są HDCz lub fondaparynuksu, ponieważ ich podanie wiąże się z mniejszym ryzykiem poważnych krwawień i małopłytkowości wywołanej heparyną.</p> <p>HNF zaleca się u pacjentów, u których rozważa się zastosowanie pierwotnej reperfuzji, jak również u osób z poważnymi zaburzeniami czynności nerek lub znaczną otyłością. Podawanie VKA powinno się zająć podawaniem heparyny pozajelitowo. Alternatywnie można podawać leki z grupy NOAC</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>(rywaroksaban, dabigafran, apiksaban lub edoksaban). Leki te wykazują zbliżoną skuteczność, a ponadto są bezpieczniejsze (szczególnie pod względem poważnych krwawień) niż standardowa terapia heparyną lub doustnym VKA.</p> <p>W niektórych przypadkach przedłużone podawanie antykoagulantów będzie potrzebne przez okres powyżej 3 miesięcy lub nawet dożywotnio w ramach prewencji wtórnej.</p> <p>Nie znaleziono informacji na temat konfliktów interesów oraz finansowania.</p>
Międzynarodowe	IUA 2013	<p>Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia ZŻG i ZP.</p> <p>ZŻG</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci w początkowym leczeniu powinni otrzymywać dożylnie HNF, HDCz lub fondaparynuks przez przynajmniej 5 dni aż do czasu kiedy INR osiągnie wartości z przedziału (2,0-3,0). HDCz jest preferowana u większości pacjentów. Do leczenia należy wprowadzić VKA i kontynuować przyjmowanie zgodnie z INR. Rywaroksaban lub dabigafran są alternatywnymi środkami leczniczymi. Rywaroksaban może być stosowany jako oddzielna terapia, a dabigafran powinien być poprzedzony tygodniowym leczeniem innym antykoagulantem, HDCz lub fondaparynuks. U kobiet w ciąży i do 6 miesięcy po porodzie HDCz może być stosowana jako opcja leczenia do wyboru. HDCz przyjmowana przez 3-6 miesięcy może być traktowana jako alternatywa dla terapii VKA. Pacjenci z ZŻG łydki powinni być leczeni antykoagulantami przez 3 miesiące lub poddani 2 razy ultrasonografii jeżeli antykoagulacja jest niewskazana. Celowana tromboliza jest rekomendowana pacjentom z ostrą biodrowo-udową ZŻG. Trombektomia mechaniczna (bez leczenia trombolitycznego) nie jest zalecana pacjentom z ostrą ZŻG. Pacjenci poddawani celowanej lub farmakomechanicznej trombolizie powinni stosować antykoagulanty przez taki sam okres czasu i z taką samą intensywnością. Chirurgiczna trombektomia powinna być rozważona u pacjentów z objawową biodrowo-udową ZŻG, którzy nie kwalifikują się do zabiegu trombolizy cewnikowej. <p>ZP</p> <ol style="list-style-type: none"> U pacjentów ZŻG lub ZP i z nowotworem jako leczenie początkowe i długoterminowe należy stosować HDCz przez 3-6 miesięcy. Pacjenci z ZP lub proksymalną ZŻG z przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego oraz pacjenci z ostrym nawrotem ZP pomimo leczenia przeciwkrzepliwego powinni otrzymać filtr żyły głównej. Pacjenci z masywną ZP oraz z ostrą ZP powinni być poddani terapii trombolitycznej, jeżeli nie ma czynników ryzyka powikłań krwawiczych. Terapia trombolityczna nie jest rekomendowana u pacjentów z niskim ryzykiem ZP. U pacjentów z ostrą ZP oraz w przypadku niepowodzenia terapii trombolitycznej alternatywą leczenia jest interwencja cewnikowa lub chirurgiczna embolektomia. Najodpowiedniejszą terapią dla pacjentów z ostrą ZP i niskim ryzykiem krwawienia jest terapia przeciwkrzepliwa. U pacjentów z ostrą ZP i słabą rezerwą krążeniową należy rozważyć filtr żyły głównej. Pacjenci, którym został zaimplementowany filtr żyły głównej z powodu przeciwwskazań do antykoagulacji, powinni powrócić do terapii przeciwkrzepliwiej, gdy te przeciwwskazania ustąpią. <p>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</p> <p>Wytyczne powstały dzięki finansowaniu następujących firm: Abbott Laboratories, Advanced Technology Laboratories, AstraZeneca, Aventis, Bayer, Behringwerke/Hoechst AG, Boehringer Ingelheim Ltd, Braun, Covidien, Italfarmaco Spa, Kendall UK, Kendall HealthCare Inc, Knoll AG, Leo Pharmaceutical Products, Lilly Industries Ltd, Novamedix, Novartis, Novo Nordisk Pharmaceutical Ltd, N V Organon, Pentapharm, Pfizer, Pharmacia AB, Porton Products Ltd, Sanofi-Synthelabo, SanofiAventis, Tyco Healthcare, and Wyeth-Ayerst Laboratories.</p>
Anglia i Walia	NICE 2012	<p>Rekomendacja dotyczy diagnozowania i postępowania w przypadku żylnych chorób zakrzepowatorowych.</p> <ol style="list-style-type: none"> Chorzy z potwierdzoną proksymalną ZŻG i ZP powinni być leczeni HDCz lub fondaparynuks. Pacjenci z ZŻG lub ZP i ciężką niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności nerek powinni stosować HNF lub HDCz z dostosowaniem dawki leku. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy rozważyć terapię z użyciem HNF. U pacjentów z ZP i niestabilnością hemodynamiczną zaleca się leczenie z użyciem HNF lub rozważenie terapii trombolitycznej. Terapię HDCz należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe i kontynuować przez 5 dni lub do osiągnięcia INR\geq2 przez co najmniej 24 godziny. Chorym z aktywnym nowotworem i zdiagnozowaną ZP lub proksymalną ZŻG rekomenduje się terapię HDCz, która powinna być kontynuowana przez 6 miesięcy. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści dalszego leczenia.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		g) Chorym ze zdiagnozowaną proksymalną ZŻG należy podać VKA w ciągu 24 godzin od postawienia diagnozy i kontynuować leczenie przez 3 miesiące. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści przedłużenia leczenia. h) Pacjentom z samoistną ZP lub proksymalną ZŻG należy podawać VKA powyżej 3 miesięcy, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu ZŻG oraz zwiększone ryzyko krwawienia. i) Należy rozważyć podanie leków trombolitycznych za pomocą cewnika bezpośrednio do żyły u pacjentów z objawową zakrzepicą żył udowych lub biodrowych, których objawy trwają mniej niż 14 dni, mają dobry stan funkcjonalny, przewidywaną długość życia \geq 1 rok, niskie ryzyko krwawienia. j) Terapię trombolityczną należy rozważyć u pacjentów z ZP i hemodynamiczną niestabilnością, ale nie należy stosować u pacjentów ze stabilnością hemodynamiczną niezależnie od tego, czy występuje dysfunkcja prawej komory. k) Należy stosować filtry żyły głównej u pacjentów z proksymalną ZŻ lub ZP, którzy nie mogą przyjmować antykoagulantów i zaprzestać ich używania w momencie możliwości przyjmowania antykoagulantów. Nie znaleziono informacji na temat konfliktów interesów oraz finansowania.

ZŻG– zakrzepica żył głębokich; ZP– zatorowość płucna; ŻChZZ– żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; HDCz– heparyna drobnocząsteczkowa; HNF– heparyna niefrakcjonowana; VKA– antagoniści witaminy K; NOAC– nowe doustne antykoagulanty; RV– prawa komora serca; i.v. – dożylnie; s.c. – podskórnice

Dodatkowo przeszukano bazę Prescrire pod kątem zaleceń terapeutycznych w przypadku leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobiegania nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Według publikacji z kwietnia 2013 r. HDCz jest rekomendowana jako początkowa terapia dla większości pacjentów oraz w leczeniu ambulatoryjnym. HNF jest rekomendowana dla pacjentów z niewydolnością nerek. Antykoagulanty tj. fondaparynuks i rywaroksaban nie są częściej rekomendowane niż HDCz po skorygowanej dawce VKA. Stosowanie leków trombolitycznych przy początkowej terapii antykoagulantami nie zmniejsza śmiertelności, występowania zatorów płucnych, ani nawrotów po zatorowości płucnej, a przyczynia się do częstszych krwawień, może jednak zmniejszyć śmiertelność w przypadku ciężkiej ZP.

Zgodnie z publikacją z maja 2013 r. wstrzymanie terapii antykoagulantami jest uzasadnionym postępowaniem dla pacjentów z łagodnymi objawami ZŻG i brakiem ryzyka rozszerzenia skrzepliny. Pacjenci z ZŻG lub ZP bez chorób hemodynamicznych powinni być leczeni HDCz. W przypadku niskiego ryzyka komplikacji pacjenci mogą być leczeni ambulatoryjnie. Po wstępnym leczeniu heparyną kontynuowanie leczenia HDCz lub zamiana heparyny na warfarynę czy VKA to opcje terapeutyczne charakteryzujące się taką samą oceną bilansu korzyści i ryzyka. Kobiety w ciąży nie powinny przyjmować VKA, ale mogą kontynuować terapię HDCz. Dla pacjentów z zakrzepicą w łydce 6-ścio tygodniowa terapia przeciwkrzepliwa jest wystarczająca. Dla pacjentów po pierwszym epizodzie ZP lub z ZŻG powyżej kolana spowodowanymi chwilowym czynnikiem odwracalnym 3-miesięczna terapia przeciwkrzepliwa jest wystarczająca. U pacjentów z nowotworem terapia może trwać dłużej niż 6 miesięcy. Przedłużenie terapii przeciwkrzepliwej powinno być rozważone w przypadku pacjentów z nieznanym czynnikiem wywołującym chorobę, różnymi formami trombofilii lub nawrotem, o ile ryzyko krwawienia jest niskie.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała 2 opinie ekspertów dotyczące stosowania Lixiany (edoxabanu) we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Odpowiedzi ekspertów prezentuje tabela poniżej.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wśród technologii, które są obecnie stosowane eksperci wskazali na stosowanie HDCz, HNF, fondaparynuks w leczeniu, oraz NOAC i VKA w leczeniu i zapobieganiu. Prof. Nawrot jako terapię, która może zostać zastąpiona edoksabanem wymienił VKA, zarówno w leczeniu, jak i terapii prewencyjnej, a także HDCz w leczeniu, ale już w mniejszym stopniu. Zdaniem drugiego eksperta edoksaban nie zastąpi żadnej stosowanej technologii w przypadku leczenia, a w terapii prewencyjnej może zastąpić VKA.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n. med. Ireneusz Nawrot</p> <p>Konsultant wojewódzki w dziedzinie angiologii</p> <p>Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny</p> <p>Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej w Warszawie</p>	<p>Leczenie ZŻG i ZP</p> <p>Heparyna niefrakcjonowana (HNF) – ok. 8%. Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) – ok. 90%. Antagoniści wit. K – raczej jako kontynuacja rozpoczętego leczenia HNF/HDCz – ok. 90%.</p> <p>Fondaparynuks szczególnie w sytuacjach powikłanych małopłytkowością indukowaną heparyną (HIT), Rywaroksaban, Apiksaban – ok. 2%.</p> <p>Zapobieganie ZP i ZŻG</p> <p>Acenokumarol i warfaryna – ok. 80%. Rywaroksaban i apiksaban – ok. 20%.</p>	<p>Leczenie ZŻG i ZP</p> <p>Terapia antagonistami wit. K (acenokumarol, warfaryna) i w mniejszym stopniu terapia heparynami drobnocząsteczkowymi w przypadku kontynuacji rozpoczętego nimi leczenia.</p> <p>Zapobieganie ZP i ZŻG</p> <p>Terapia antagonistami wit. K (acenokumarol, warfaryna).</p>	<p>Leczenie ZŻG i ZP</p> <p>Terapia antagonistami wit. K (acenokumarol, warfaryna). Antagoniści wit. K stanowią grupę tanich leków, ale w ich terapii nie uwzględnia się kosztów związanych z koniecznością oznaczania poziomu INR (przynajmniej raz w miesiącu, wizyta u lekarza), kosztów leczenia powikłań wynikających z niereferencyjnych poziomów INR.</p> <p>Zapobieganie ZP i ZŻG</p> <p>Terapia antagonistami wit. K (acenokumarol, warfaryna). Antagoniści wit. K stanowią grupę tanich leków, ale w ich terapii nie uwzględnia się kosztów związanych z koniecznością oznaczania poziomu INR (przynajmniej raz w miesiącu, wizyta u lekarza), kosztów leczenia powikłań wynikających</p>	<p>Leczenie ZŻG i ZP</p> <p>Najskuteczniejsza i powszechnie stosowana jest metoda w oparciu o polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej polegająca na: rozpoczęciu leczenia heparyną (HNF/HDCz) ew. fondaparynuks i kontynuacją HDCz - po rozpoczęciu HNF/HDCz) ew. fondaparynuks i kontynuacją antagonistami wit. K lub inhibitorami czynnika Xa.</p> <p>Zapobieganie ZP i ZŻG</p> <p>Leczenie antagonistami wit. K ew. inhibitory czynnika Xa.</p>	<p>Leczenie ZŻG i ZP</p> <p>Metoda rekomendowana w oparciu o polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej polega na: - rozpoczęciu leczenia heparyną (HNF/HDCz) ew. fondaparynuks i kontynuacją HDCz - rozpoczęciu HNF/HDCz) ew. fondaparynuks i kontynuacją antagonistami wit. K lub inhibitorami czynnika Xa.</p> <p>Zapobieganie ZP i ZŻG</p> <p>Leczenie antagonistami wit. K ew. inhibitory czynnika Xa.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
			z niereferencyjnych poziomów INR.		
[REDAKTOWANE]	<p>Leczenie ŻŻG i ZP</p> <p>W Polsce stosowane są heparyny (drobnocząstecz. i niefrakcjonowana), fondaparinux, VKA oraz NOAC - riwaroksaban, dabigatran, rzadko apiksaban. Nie znam danych dotyczących częstości stosowania poszczególnych leków. Zdecydowanie najczęściej stosowane są heparyny, VKA oraz rzadziej NOAC. Fondaparinux stosowany jest bardzo rzadko.</p> <p>Zapobieganie ZP i ŻŻG</p> <p>Stosuje się heparyny, VKA oraz NOAC. Najczęściej heparyny oraz VKA, rzadziej NOAC. W pewnych sytuacjach można w długotrwałej terapii stosować aspirynę.</p>	<p>Leczenie ŻŻG i ZP</p> <p>Edoksaban nie zastąpi żadnej z dotychczas stosowanych technologii medycznych, może stanowić tylko równoważną alternatywę.</p> <p>Zapobieganie ZP i ŻŻG</p> <p>Wiedza na temat skuteczności edoksabanu w tym wskazaniu jest ograniczona, prawdopodobnie jest zbliżona do pozostałych NOAC</p>	<p>Leczenie ŻŻG i ZP</p> <p>Heparyna niefrakcjonowana i VKA</p> <p>Zapobieganie ZP i ŻŻG</p> <p>VKA, wyjątkowo heparyny drobnocząsteczkowe, rzadko aspiryna.</p>	<p>Leczenie ŻŻG i ZP</p> <p>Wszystkie leki z grupy NOAC oraz VKA mają bardzo zbliżoną skuteczność. Stosowanie NOAC, w tym edoksabanu, obniża ryzyko krwawień. W początkowym okresie leczenia oparte jest na heparynach lub fondaparinuxie. W ZP wysokiego ryzyka zalecana jest terapia trombolityczna.</p> <p>Zapobieganie ZP i ŻŻG</p> <p>Skuteczność VKA i NOAC jest podobna a poziom zaleceń w wytycznych taki sam.</p>	<p>Leczenie ŻŻG i ZP</p> <p>W wytycznych ESC (Kardiol Pol 2014; 72 : 997-1104) jako równorzędne zalecane są heparyny drobnocząsteczkowe lub Fondaparinux, VKA i alternatywnie NOAC (w tym edoksaban).</p> <p>Zapobieganie ZP i ŻŻG</p> <p>Rekomendowaną terapią jest VKA lub NOAC w wyjątkowych sytuacjach heparyny drobnocząsteczkowe. Może być w pewnych sytuacjach stosowana aspiryna.</p>

ŻŻG– zakrzepica żył głębokich

ZP– zatorowość płucna

ŻChZZ– żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

HDCz– heparyna drobnocząsteczkowa

HNF– heparyna niefrakcjonowana

VKA– antagoniści witaminy K

NOAC– nowe doustne antykoagulanty

3.5. Refundowane technologie medyczne

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 etexilatatum w formie kapsułek twardych, acenocoumarolum, warfarinum w formie tabletek oraz rivaroxabanum w formie tabletek powlekanych. Wymienione leki dostępne są za odpłatnością ryczałtową, a dabigatranum etexilatatum i rivaroxabanum za odpłatnością 30%. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 10. (W Tabeli 11. uwzględniono DDD zalecane przez WHO, których wartości dla dabigatranum etexilatatum oraz rivaroxabanum są inne niż w Obwieszczeniu MZ).

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Substancja	UCZ [zł] (zakres dla DDD)	CHB [zł] (zakres dla DDD)	WLF [zł] (zakres dla DDD)	PO	WDŚ [zł] (zakres dla DDD)
Leki z grupy limitowej 22.0					
Dabigatranum etexilatatum*	6,64-9	6,97-9,45	4,02-4,02	30%	4,73-7,28
Dalteparinum natricum*	4,15-4,6	4,36-4,83	4,02-4,02	ryczałt	1,05-1,73
Enoxaparinum natricum	3,28-5,31	3,45-5,57	3,21-4,02	ryczałt	0,11-2,11
Nadroparinum calcicum [^]	4,6-5,17	4,83-5,43	4,02-4,02	ryczałt	1,2-2,15
Rivaroxabanum*	4,6-6,13	4,83-6,44	4,02-4,02	30%	2,5-4,19
Leki z grupy limitowej 21.0					
Acenocoumarolum	0,17	0,18	0,25	ryczałt	0,11
Warfarinum	0,35-0,36	0,37-0,38	0,25-0,25	ryczałt	0,29-0,31

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; * Przyjęte wartości DDD na podstawie Obwieszczenia MZ dla rywaroksabanu 220 mg i dabigatranu 10 mg.; [^] Od 1 listopada 2016 roku;

Źródło: Obwieszczenie MZ z 26 października 2016 r.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu, przy uwzględnieniu zaktualizowanych wartości DDD.

Substancja	UCZ [zł] (zakres dla DDD)	CHB [zł] (zakres dla DDD)	WLF [zł] (zakres dla DDD)	PO	WDŚ [zł] (zakres dla DDD)
Dabigatranum etexilatatum*	9,06-12,27	9,51-12,89	5,48-5,48	30%	6,44-9,93
Rivaroxabanum*	9,2-12,27	9,66-12,88	8,03-8,03	30%	4,99-8,38

UCZ – urzędowa cena zbytu

CHB – cena hurtowa brutto

WLF – wysokość limitu finansowania

PO – poziom odpłatności

WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

* Przyjęte wartości DDD na podstawie WHO dla rywaroksabanu 300 mg i dabigatranu 20 mg.

Źródło: Obwieszczenie MZ z 26 października 2016 r.; http://www.whocc.no/atc_ddd_alterations_cumulative/ddd_alterations/ (dostęp 3.11.2016 r.)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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.

Rekomendacje kliniczne wśród opcji terapeutycznych analizowanych wskazań wymieniają leki z grupy VKA, heparyny drobnocząsteczkowe (HDCZ), heparyny niefrakcjonowane (HNF), fondaparynuks oraz NOAC (rywaroksaban, dabigatran, apiksaban). W Polsce oprócz fondaparynuksu i apiksabanu refundowane są wszystkie wymienione powyżej produkty lecznicze w przedmiotowych wskazaniach, przy czym rywaroksaban nie jest refundowany w leczeniu ZP⁶.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora. Wybrane komparatory zostały wybrane poprawnie – odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, co potwierdzają otrzymane na prośbę Agencji opinie ekspertów.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
NOAC: - Pradaxa (dabigatran), - Xarelto (rywaroksaban)	- wytyczne kliniczne sugerują stosowanie tych doustnych antykoagulantów w ramach długoterminowej terapii (pierwsze 3 miesiące).	- jeden z ekspertów klinicznych wymienia te produkty lecznicze jako technologie medyczne, które mogłyby zostać zastąpione przez lek Lixiana (edoksaban), - zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej,
VKA: - Acenocumarol (acenokumarol), - Warfarin (warfaryna).	- brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących edoksaban z dabigatranem lub rywaroksabanem, co wiąże się z koniecznością porównania pośredniego przez VKA, - cena VKA jest niższa niż NOAC, - VKA były używane jako komparatory dla NOAC w Polsce i dla edoksabanu za granicą.	- stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce – zgodnie z opiniami ekspertów Agencji i wytycznymi, - finansowane w Polsce ze środków publicznych, - eksperci wskazali te produkty lecznicze jako najskuteczniejsze w danym wskazaniu po początkowym stosowaniu heparyny
		- eksperci wskazali te produkty lecznicze jako najtańsze stosowane w Polsce w tym wskazaniu.

Wnioskodawca nie uwzględnił heparyn jako komparatora dla edoksabanu, ponieważ HNF i HDCZ są stosowane w celu uzyskania szybko efektu przeciwkrzepliwego, nie są więc zazwyczaj wykorzystywane w ramach leczenia i zapobiegania nawrotom ZZG i ZP w ramach terapii długoterminowej, w przeciwieństwie do edoksabanu. Nie oznacza to jednak, że nie mogą one być stosowane w terapiach długoterminowych, w szczególności w grupach tj.: kobiety ciężarne i pacjenci onkologiczni.

Fondaparynuks nie został uwzględniony jako komparator, gdyż nie jest w Polsce refundowany, natomiast apiksaban nie został uwzględniony jako komparator, gdyż nie jest refundowany w przedmiotowym wskazaniu.

Należy zauważyć, że technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę w AKL są zgodne z technologiami wskazanymi w analizie ekonomicznej, ale nie z analizą wpływu na budżet. Uwzględnienie tylko leków z grupy NOAC w AWB wnioskodawca uzasadnił tym, że „(...) przyjęto, że lekarze przy wyborze metody leczenia w pierwszej kolejności kierują się grupą terapeutyczną, tj. wybierają między grupą antagonistów witaminy K oraz grupą nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych, biorąc pod uwagę różnice w monitorowaniu pacjentów (u pacjentów przyjmujących preparaty z grupy VKA należy regularnie badać znormalizowany wskaźnik aktywności protrombiny, INR). Założono, że lekarze w drugiej kolejności wybierają pomiędzy poszczególnymi preparatami, których monitorowanie, forma podania oraz profil bezpieczeństwa i skuteczności się nie różnią. Z tego założenia wynika, że dostępność edoksabanu wpłynie jedynie na częstość stosowania innych NOAC refundowanych w Polsce, tj. dabigatranu i rywaroksabanu, posiadających te same lub zbliżone wskazania refundacyjne”.

⁶ w maju 2016 roku zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 25 kwietnia 2016 r. wskazanie refundacyjne dla leku Xarelto zostało zawężone tylko do wskazania „Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia” (usunięcie „Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, prezentowane wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa zastosowania edoksabanu (preparat Lixiana) w dawkach 30 mg i 60 mg w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca wykonał następujące przeszukania baz informacji medycznych:

- pod kątem obecności opracowań wtórnych oraz niezależnych raportów HTA dla stosowania edoksabanu w omawianym wskazaniu,
- pod kątem opracowań pierwotnych dla stosowania edoksabanu w omawianym wskazaniu,
- pod kątem opracowań pierwotnych dotyczących porównania komparatorów (dabigatranu i rywaroksabanu) z antagonistą witaminy K – warfaryną, stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w celu przeprowadzenia porównań pośrednich z edoksabanem z edoksabanem przez wspólny komparator.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych dotyczących edoksabanu i komparatorów do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Edoksaban		Dabigatran/rywaroksaban		Komentarz oceniającego
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
Populacja	Dorośli z żylną chorobą zatorowo-zakrzepową (zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną) lub z ryzykiem nawrotu tej choroby	-	Dorośli z żylną chorobą zatorowo-zakrzepową (zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną) lub z ryzykiem nawrotu tej choroby	-	-
Interwencja	Edoksaban (dawkowanie zgodne z ChPL)	-	Dabigatran / rywaroksaban (dawkowanie zgodne z ChPL)	-	Nie odniesiono się do zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych lub frakcjonowanych w początkowej fazie leczenia
Komparatory	<p>Podstawowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> dabigatran, rywaroksaban. <p>Dodatkowy*:</p> <ul style="list-style-type: none"> antagonisty witaminy K (warfaryna, acenokumarol). <p>Dawkowanie zgodne z ChPL</p>	-	Antagonisty witaminy K (warfaryna, acenokumarol)	-	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.
Punkty końcowe	<p>Spełnione co najmniej jedno kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> pierwszy nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) lub zgon związany z ŻChZZ; ZP zakończona zgonem; zgon, bez wykluczenia ZP; ZP niezakończona zgonem, z lub bez ZZG; ZZG; jakość życia ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> poważne krwawienie zakończone zgonem; 	Doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia	<p>Spełnione co najmniej jedno kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> pierwszy nawrót żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) lub zgon związany z ŻChZZ; ZP zakończona zgonem; zgon, bez wykluczenia ZP; ZP niezakończona zgonem, z lub bez ZZG; ZZG; jakość życia ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> poważne krwawienie zakończone zgonem; 	Doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia	-

Parametr	Edoksaban		Dabigatran/rywaroksaban		Komentarz oceniającego
	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
	<ul style="list-style-type: none"> - poważne krwawienie niezakończone zgonem; - jakiegokolwiek krwawienie; - zdarzenia niepożądane występujące w trakcie stosowanego leczenia, - poważne zdarzenia niepożądane, - poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii; - zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii. 		<ul style="list-style-type: none"> - poważne krwawienie niezakończone zgonem; - jakiegokolwiek krwawienie; - zdarzenia niepożądane występujące w trakcie stosowanego leczenia, - poważne zdarzenia niepożądane, - poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii; - zdarzenie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do przerwania terapii. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • opublikowane, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania pierwotne przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku badań cross-over, jeżeli była taka, możliwość, analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu cross-over), • badania nierandomizowane z grupą kontrolną, • badania niekontrolowane. 	<ul style="list-style-type: none"> • artykuły przeglądowe i pogładowe, • listy do redakcji, • opisy przypadków, • opracowania wtórne, • protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania), • badania opublikowane jedynie w postaci doniesień konferencyjnych 	<ul style="list-style-type: none"> • opublikowane, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania pierwotne przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku badań cross-over, jeżeli była taka, możliwość, analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu cross-over) 	<ul style="list-style-type: none"> • artykuły przeglądowe i pogładowe, • listy do redakcji, • opisy przypadków, • opracowania wtórne, • protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania), • badania opublikowane jedynie w postaci doniesień konferencyjnych 	-
Inne	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	-	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	-	-
	<ul style="list-style-type: none"> • nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji, • w przypadku badań dostępnych na stronie <i>clinicaltrials.gov</i> oraz <i>clinicaltrialsre-gister.eu</i> włączano badania z opublikowanymi wynikami (wyniki opublikowane na stronie internetowej lub jako osobna publikacja) 	-	<ul style="list-style-type: none"> • nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji, • wyniki przedstawione dla leczenia ŻChZZ lub leczenia i profilaktyki wtórnej ŻChZZ łącznie (z uwagi na dostępność wyników dla edoksabanu w takiej postaci). 	Wyniki przedstawione wyłącznie dla profilaktyki wtórnej ŻChZZ	-

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, VKA – antagonisty witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*), ZP – zatorowość płucna, ŻŻG – zakrzepica żył głębokich, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowozatorowa,

*Wybór VKA jako dodatkowego komparatora podyktowany był wstępnymi wynikami przeglądu systematycznego, które wskazywały na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących edoksaban z podstawowymi komparatorami i potrzebę przeprowadzenia analizy metodą pośrednią, poprzez wspólny komparator.

W czasie selekcji opracowań wtórnych zastosowano podobne kryteria włączenia i wykluczenia, a do przeglądu włączano niezależne raporty oceny technologii medycznych, kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (co najmniej dwóch autorów, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library). Kryteria wykluczenia dotyczące typu badania spełniały publikacje o charakterze poglądowym lub przeglądowym, listy do redakcji, opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia oraz doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano podstawowe bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych: *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. Ponadto wyszukiwania prowadzono również w oparciu o referencje odnalezionych doniesień, a także korzystając z wyszukiwarek internetowych. Przeszukane źródła były zgodne z wytycznymi Agencji. Wnioskodawca wskazał, iż wyszukiwanie w bazach podstawowych przeprowadzono 21.03.2016 r. Ostatniej aktualizacji przeglądu rejestrów badań klinicznych dokonano 7.06.2016 r. W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania nie ograniczono przedziału czasowego. Strategia wyszukiwania była odpowiednio czuła, co zostało zweryfikowane podczas kontrolnego wyszukiwania przez Agencję. Opracowano jedną strategię wyszukiwania, którą wykorzystano w przeglądzie badań pierwotnych oraz przeglądzie badań wtórnych dotyczących edoksabanu.

Analizy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących wnioskowanej interwencji i wskazań. Przeszukania zostały przeprowadzone dnia 6.10.2016 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji zidentyfikowali 3 dodatkowe publikacje opisujące wyniki badania Hokusai VTE, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, a które zostały opublikowane on-line po dacie przeprowadzenia wyszukiwania przez wnioskodawcę (Brekelmans 2016, Raskob 2016, Verhamme 2016).

W celu odnalezienia badań wtórnych wnioskodawca dokonał przeszukania baz informacji medycznej MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library pod kątem obecności niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dotyczących stosowania edoksabanu w omawianym wskazaniu. Ponadto wyszukiwanie przeprowadzono również na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych przede wszystkim zrzeszonych w INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*):

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*).

W ramach przeglądu skorzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych. Ostatnią aktualizację przeszukiwania podstawowych baz danych przeprowadzono 21.03.2016 r.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji 6.10.2016 r. nie zidentyfikowano dodatkowych opracowań wtórnych, które mogłyby zostać wykorzystane w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowany lek z obranymi komparatorami, konieczne było przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obranych komparatorów: dabigatranu i rywaroksabanu z antagonistą witaminy K w omawianych wskazaniach w celu umożliwienia wykonania porównań pośrednich edoksabanu z wymienionymi komparatorami. Wnioskodawca przeszukał następujące bazy informacji medycznej: MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library oraz wyszukanie poszerzył o referencje odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarki internetowe.

W tworzeniu każdego z wyżej opisanych przeglądów brało udział 2 analityków, w przypadku rozbieżności opinii prowadzono dyskusję, aż do uzyskania konsensusu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu

W ramach przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących edoksaban z rywaroksabanem lub dabigatranem. W związku z tym, do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania edoksabanu i antagonisty witaminy K – warfaryny (Hokusai VTE) oraz 4 wielośrodkowe międzynarodowe randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania komparatorów i antagonisty witaminy K: 2, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównujące stosowanie dabigatranu z warfaryną (RE-COVER i RE-COVER II) oraz 2, przeprowadzone bez zaślepienia, które porównują rywaroksaban z enoksaparyną/antagonistą witaminy K (EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych przez wnioskodawcę, odpowiadających celowi przedłożonej analizy klinicznej. Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 2.3.2 oraz 3.2.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczących porównania edoksabanu oraz rywaroksabanu i dabigatranu z antagonistą witaminy K

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Edoksaban			
<p>Hokusai-VTE</p> <p>Büller 2013 (Büller 2013supl, Niebecker 2015, Raskob 2013, Nakamura 2015a, Sprynger 2013; abstrakty: Brekelmans 2015a, Buller 2014, Raskob 2013b; komentarz: Thomé 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Daiichi-Sankyo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, międzynarodowe – 439 ośrodków; - randomizowane, ze stratyfikacją (względem diagnozy: zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna, obecności lub brak tymczasowych czynników ryzyka, dawki edoksabanu); - podwójnie zaślepienie; - podwójnie pozorowane*; - hipoteza – <i>noninferiority</i>, - Jadad 4/5, <p>Okres interwencji: co najmniej 3 miesiące do maks. 12 w fazie leczenia, okres łącznie z obserwacją – 12 miesięcy</p> <p>Schematy leczenia</p> <p>1 grupa: początkowa terapia enoksaparyną/heparyną niefrakcjonowaną bez zaślepienia przez co najmniej 5 dni, następnie po zaprzestaniu terapii wstępnej – edoksaban przyjmowany raz dziennie w dawce 60 mg (30 mg w przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny między 30 a 60 ml/min lub masą ciała ≤ 60 kg lub przyjmujących równocześnie silne inhibitory glikoproteiny P);</p> <p>2 grupa: początkowa terapia enoksaparyną/heparyną niefrakcjonowaną bez zaślepienia przez co najmniej 5 dni i równocześnie rozpoczęcie leczenia warfaryną w dawce dostosowanej do utrzymania wskaźnika INR pomiędzy wartościami 2,0 a 3,0.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥18 lat, - zdiagnozowana ostra, objawowa zakrzepica żył głębokich (żyła podkolanowa, udowa lub biodrowa) lub ostra, objawowa zatorowość płucna (ze współistniejącą lub nie ZŻG), - pacjenci zdolni do świadomego podpisania zgody. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wszelkie przeciwwskazania dot. stosowania HDCz, HNF lub warfaryny, zgodnie z lokalnymi przepisami, - trombektomia, wprowadzenie filtra do żyły głównej lub zastosowanie leków fibrynolitycznych w celu leczenia bieżącego epizodu ZŻG i/lub ZP, - wskazanie do stosowania warfaryny inne niż ZŻG lub ZP; - > 48 godz. terapii wstępnej z wykorzystaniem dawek terapeutycznych leków przeciwkrzepliwych (HDCz, HNF, fondaparynuks zgodnie z lokalnymi przepisami) lub > 1 dawka VKA przed randomizacją w celu leczenia bieżącego epizodu, - wyliczony klirens kreatyniny < 30 ml/min, - istotna choroba wątroby (np. ostre zapalenie wątroby, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, marskość wątroby) lub poziom ALAT ≥ 2x górnej granicy normy lub całkowite stężenie bilirubiny ≥ 1,5x górnej granicy normy, - pacjenci z aktywnym nowotworem, dla których przewidziano długoterminową terapię HDCz, - oczekiwana długość życia < 3 mies., - aktywne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia będące przeciwwskazaniem do stosowania HDCz lub warfaryny, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ocenione przez badacza (np. ciśnienie skurczowe > 170 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe > 100 mmHg pomimo stosowania leków przeciwnadciśnieniowych), - dodatni wynik badań na obecność antygenu wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C w historii pacjenta, - kobiety w wieku rozrodczym niestosujące odpowiednich środków antykoncepcyjnych oraz kobiety w ciąży lub w okresie karmienia, pacjenci, których stan zdrowia w ocenie badacza mógłby prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia szkody w przypadku wzięcia udziału przez danego pacjenta w badaniu, 	<p>Skuteczność</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - częstość występowania nawrotu objawowej ŻChZZ, zdefiniowana jako złożony punkt końcowy obejmujący: nawrót ZŻG; niezakończony zgonem epizod ZP; epizod ZP zakończony zgonem <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - złożony punkt końcowy obejmujący pierwszorzędowy punkt końcowy i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny <p>Bezpieczeństwo</p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotne krwawienie (np. poważne lub klinicznie istotne inne niż poważne krwawienie) występujące podczas leczenia lub w przebiegu 3 dni po przerwaniu lub ukończeniu przyjmowania leku

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - przewlekłe leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych innych niż aspiryna (w tym inhibitory COX-1 i COX-2) przez ≥ 4 dni/tydzień z przewidywanym kontynuowaniem terapii w trakcie badania, - terapia z zastosowaniem aspiryny w dawce > 100 mg/dzień lub podwójnej terapii przeciwplatekowej (dowolne dwa leki przeciwplatekowe, w tym aspiryna oraz jakiegokolwiek innych lek doustny lub dożylny) z przewidywanym kontynuowaniem terapii w trakcie badania, - leczenie z zastosowaniem silnych inhibitorów glikoproteiny P (P-gp) – rytonawir, nelfinawir, indynawir lub sakwinawir z przewidywanym kontynuowaniem terapii w trakcie badania; - leczenie systemowe z wykorzystaniem silnych inhibitorów P-gp – ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna, azytromycyna, klarytromycyna w momencie randomizacji (możliwe późniejsze stosowanie), - leczenie systemowe lekiem przeciwarytmicznym – dronedaronem w momencie randomizacji (pacjenci, którzy zostali zrandomizowani przed wprowadzeniem tej poprawki: zredukowana dawka edoksabanu). <p><u>Liczba grup:</u> 1 grupa: 4143 2 grupa: 4149</p> <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia \pm SD):</u> 1 grupa: $55,7 \pm 16,3$ 2 grupa: $55,9 \pm 16,2$</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Pacjenci, którzy nie przyjęli leku, mimo randomizacji: 1 grupa: 25 2 grupa: 27</p> <p><u>Populacja mITT:</u> Pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku: 1 grupa: 4118 2 grupa: 4122 Pacjenci z populacji mITT, którzy nie ukończyli pełnego okresu obserwacji: 1 grupa: 181 2 grupa: 167</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>RE-COVER Schulman 2009, Schulman 2014b (Dahl 2010; opinia ekspercka: Prandoni 2010; abstrakt: Sullivan 2011) Źródło finansowania: Boehringer Ingelheim</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, międzynarodowe – 228 ośrodków; - randomizowane, ze stratyfikacją (względem diagnozy: zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich bez objawowej zatorowości płucnej, a także względem obecności lub braku aktywnego nowotworu), - podwójnie zaślepienie, - podwójnie pozorowane, - hipoteza - <i>noninferiority</i>, - Jadad 4/5, Okres interwencji: 6 miesięcy, okres obserwacji: 6 miesięcy + 30 dni Schematy leczenia 1 grupa: początkowa terapia heparyną drobnocząsteczkową/heparyną niefrakcjonowaną rozpoczęta zwykle przed randomizacją, trwająca co najmniej 5 dni i do osiągnięcia poziomu INR ≥ 2, następnie po zaprzestaniu terapii wstępnej – eteksylan dabigatranu 2 razy dziennie w dawce 150 mg, 2 grupa: początkowa terapia heparyną drobnocząsteczkową/heparyną niefrakcjonowaną rozpoczęta zwykle przed randomizacją i leczenie warfaryną w dawce dostosowanej do utrzymania wskaźnika INR pomiędzy wartościami 2,0 a 3,0 rozpoczęte w dniu randomizacji 	<p>Dabigatran</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat; - obiektywnie zdiagnozowana ostra, objawowa, proksymalna ZŻG kończyn dolnych lub ZP; - pacjenci, u których 6 mies. terapia przeciwzakrzepowa została uznana za odpowiednie leczenie; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - objawy choroby utrzymujące się > 14 dni; - ZP z niestabilnością hemodynamiczną lub wymagająca leczenia trombolitycznego; - inne wskazania do stosowania warfaryny; - niedawno przebyta niestabilna choroba wieńcowa; - wysokie ryzyko krwawienia; - choroba wątroby z poziomem aminotransferazy $\geq 2x$ górnej granicy normy; - klirens kreatyniny < 30 ml/min; - oczekiwana długość życia < 6 mies.; - przeciwwskazania do stosowania heparyny lub radiologicznego środka kontrastowego; - ciąża lub ryzyko zajścia w ciążę; - wymagana długoterminowa terapia lekami przeciwplatekcyjnymi (≤ 100 mg/ kwasu acetylosalicylowego było akceptowalne) <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>1 grupa: 1281 2 grupa: 1283</p> <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia \pm SD):</u></p> <p>1 grupa: 55,0 \pm 15,8 2 grupa: 54,4 \pm 16,2</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <p>Pacjenci, którzy nie przyjęli leku, mimo randomizacji:</p> <p>1 grupa: 7 2 grupa: 18</p> <p>1 pacjent, który w wyniku randomizacji został przydzielony do grupy 1 omyłkowo otrzymywał warfarynę przez cały okres badania. U tego pacjenta nie wystąpiło żadne zdarzenie związane z punktami końcowymi, natomiast w ramach analizy bezpieczeństwa został włączony do grupy przyjmującej warfarynę</p> <p><u>Populacja mITT:</u></p> <p>Pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku:</p> <p>1 grupa: 1273 2 grupa: 1266</p>	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> - incydent nawrotu objawowej, obiektywnie potwierdzonej ZChZZ i śmierć w jej wyniku <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> - poważne krwawienie (rozległe klinicznie i związane ze spadkiem poziomu hemoglobiny o co najmniej 20g/l, co w rezultacie wywołało potrzebę transfuzji ≥ 2 jednostek krwi, było krytyczne lub śmiertelne) lub niewielkie krwawienie, klasyfikowane jako klinicznie istotne lub nieistotne - inne zdarzenia niepożądane, - wyniki badań wątroby, - ostre incydenty wieńcowe.
<p>RE-COVER II Schulman 2014b Schulman 2011 – abstrakt</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, międzynarodowe – 208 ośrodków; - randomizowane, ze stratyfikacją (względem diagnozy: zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich bez objawowej zatorowości płucnej, a także 	<p><u>Kryteria włączenia i wykluczenia:</u> jak w RE-COVER</p> <p><u>Liczebność grup:</u> 1 grupa: 1293</p>	<p>Jak w RE-COVER</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Zródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>względem obecności lub braku aktywnego nowotworu),</p> <ul style="list-style-type: none"> - podwójnie zaślepione, - podwójnie pozorowane, - hipoteza - <i>noninferiority</i>, - Jadad 4/5, <p>Okres interwencji: jak w RE-COVER Schematy leczenia: jak w RE-COVER</p>	<p>2 grupa: 1296</p> <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia ± SD):</u> 1 grupa: 54,7 ± 16,2 2 grupa: 55,1 ± 16,3</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Pacjenci, którzy nie przyjęli leku, mimo randomizacji: 1 grupa: 14 2 grupa: 7 1 pacjent, który w wyniku randomizacji został przydzielony do grupy 2 omyłkowo otrzymywał dabigatran przez cały okres badania. Po jednym pacjencie w każdej z grup omyłkowo otrzymywało leczenie z równoległej grupy przez pierwszy miesiąc. U żadnego z tych 3 pacjentów nie wystąpiły incydenty ŻChZZ, krwawienia lub poważne zdarzenia niepożądane. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona zgodnie z przyjmowanym leczeniem (1 grupa: 1280, 2 grupa: 1288).</p> <p><u>Populacja mITT:</u> Pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku: 1 grupa: 1279 2 grupa: 1289</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>EINSTEIN-DVT Bauersachs 2010 (Bamber 2013, , Cano 2012; abstrakty: Buller 2010, Cheung 2015, Prins 2011, Verhamme 2011) Źródło finansowania: Bayer Schering Pharma, Ortho-McNeil</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, międzynarodowe – 239 ośrodków; - randomizowane, ze stratyfikacją (względem kraju), - bez zaślepienia, - hipoteza - <i>noninferiority</i>, - Jadad 2/5, <p>Okres interwencji: 3, 6 lub 12 miesięcy Schematy leczenia 1 grupa: rywaroksaban 2 razy dziennie w dawce 15 mg przez 3 tygodnie, a następnie 20 mg raz dziennie 2 grupa: początkowa terapia enoksaparyną w dawce 1 mg/kg masy ciała 2 razy dziennie, rozpoczęte w ciągu 48h od randomizacji i kontynuowane do czasu INR utrzymującego się na poziomie ≥ 2 przez 2 kolejne dni, terapię enoksaparyną przerywano jeżeli pacjent otrzymywał ją przez co najmniej 5 dni. Równocześnie podawano antagonistę wit. K (acenokumarol lub warfarynę) w dawce pozwalającej na utrzymanie poziomu INR pomiędzy 2,0 a 3,0</p>	<p>Rywaroksaban</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat; - potwierdzona ostra, objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich bez objawowej zatorowości płucnej; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie terapeutycznej dawki HDCz, fondaparynuksu lub HNF dłużej niż 48 godzin; - przyjęcie więcej niż jednej dawki VKA w okresie poprzedzającym randomizację; - trombektomia, umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej lub terapia fibrynolityczna bieżącego epizodu choroby; - przeciwwskazanie do leczenia przeciwkrzepliwego enoksaparyną, warfaryną lub acenokumarolem; - inne wskazania do stosowania antagonisty witaminy K; - klirens kreatyniny < 30 ml/min; - istotna klinicznie choroba wątroby (np.: ostre zapalenie wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, marskość wątroby) lub ALAT $\geq 3x$ górnej granicy normy; - bakteryjne zapalenie wsierdza; - czynne krwawienie lub wysokie ryzyko krwawienia, będące przeciwwskazaniem do stosowania leczenia przeciwkrzepliwego; - ciśnienie skurczowe krwi > 180 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe > 110 mm Hg; - kobiety w wieku rozrodczym niestosujące środków antykoncepcyjnych, ciąża, okres karmienia; - jednoczesne przyjmowanie silnych inhibitorów (np. inh bitor proteazy HIV lub ketokonazol) lub induktorów cytochromu P-450 3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina). - udział w innym eksperymentalnym programie farmakoterapeutycznym w ciągu 30 dni przed badaniami przesiewowymi; - przewidywana długość życia < 3 miesiące. <p><u>Liczebność grup:</u> 1 grupa: 1731 2 grupa: 1718</p> <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia \pm SD):</u> 1 grupa: $55,8 \pm 16,4$ 2 grupa: $56,4 \pm 16,3$</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Pacjenci, którzy nie przyjęli leku, mimo randomizacji: 1 grupa: 7 2 grupa: 13 6 pacjentów, którzy w wyniku randomizacji zostało przydzielonych do grupy 1, omyłkowo otrzymało leczenie grupy 2 i zostało włączonych do grupy 2 w ramach analizy bezpieczeństwa.</p> <p><u>Populacja mITT:</u></p>	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> - objawowy nawrót $\dot{Z}ChZZ$, definiowany jako złożony punkt końcowy: $\dot{Z}ZG$ lub zakończona lub niezakończona zgonem ZP <p>Bezpieczeństwo: Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinicznie istotne krwawienie, definiowane jako punkt końcowy złożony z poważnego lub innego niż poważne klinicznie istotnego krwawienia <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zgon bez względu na przyczynę, - incydenty naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwieny, przemijający napad niedokrwieny, zatorowość układu), - korzyść kliniczna netto złożona z pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności lub krwawienia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EINSTEIN-PE Büller 2012 (Prins 2015, Fermann 2015, van Es 2013) <u>Źródło finansowania:</u> Bayer Health Care, Janssen Pharmaceuticals	<ul style="list-style-type: none"> - wielośrodkowe, międzynarodowe – 263 ośrodki; - randomizowane, ze stratyfikacją (względem kraju i zamierzonej długości leczenia: 3/6/12 miesięcy), - bez zaślepienia, - hipoteza - <i>noninferiority</i>, - Jadad 2/5, Okres interwencji: jak w EINSTEIN-DVT Schematy leczenia: jak w EINSTEIN-DVT	Pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku: 1 grupa: 1718 2 grupa: 1705 <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat; - potwierdzona ostra, objawowa ZP z lub bez objawowej ZŻG. <u>Kryteria wykluczenia:</u> jak w EINSTEIN-DVT <u>Liczebność grup:</u> 1 grupa: 2420 2 grupa: 2413 <u>Populacja ITT:</u> 1 grupa: 2419 2 grupa: 2413 <u>Wiek, zakres w latach (średnia \pm SD):</u> 1 grupa: $57,9 \pm 7,3$ 2 grupa: $57,5 \pm 7,2$ <u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Pacjenci, którzy nie przyjęli leku, mimo randomizacji: 1 grupa: 8 2 grupa: 8 <u>Populacja w analizie bezpieczeństwa:</u> Pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali lek: 1 grupa: 2412 2 grupa: 2405	Skuteczność: jak w EINSTEIN-DVT Bezpieczeństwo: Pierwszorzędowy punkt końcowy: jak w EINSTEIN-DVT Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> - poważne krwawienie, - zgon bez względu na przyczynę, - incydenty naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwieny, przemijający napad niedokrwieny, zatorowość układowa), - korzyść kliniczna netto złożona z pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności lub krwawienia

DVT – zakrzepica żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*), PE – zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism*), INR – międzynarodowy współczynnik k znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*), HDcz – heparyny drobnocząsteczkowe, HNF – heparyny niefrakcjonowane, VKA – antagoniści witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*), ZP – zatorowość płucna, ZŻG – zakrzepica żył głębokich, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa,

*Podwójne zaślepienie zostało zastosowane ze względu na odmienny moment rozpoczęcia podawania porównywanych interwencji: podawanie warfaryny rozpoczynano równolegle do leczenia parenteralnego, natomiast edoksaban wprowadzano po zakończeniu leczenia heparynami, w momencie, gdy leczenie to trwało ≥ 5 dni i wartość INR w dwóch następujących po sobie pomiarach w odstępie co najmniej 24 godz. wynosiła ≥ 2 , z czego drugiego pomiaru dokonywano piątego dnia lub później.

4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Zarówno w badaniu dot. edoksabanu, jak i badaniach włączonych do przeglądu dla komparatorów (4 badania) zastosowano porównanie ocenianych interwencji (w połączeniu ze wstępnym leczeniem parenteralnym heparyną lub nie) z leczeniem heparyną drobnocząsteczkową lub heparyną niefrakcjonowaną w początkowej fazie i stosowaniem antagonistów witaminy K (acenokumarolu lub warfaryny). W zakresie analizy skuteczności oceniano częstość występowania objawowych nawrotów ŻChZZ i śmiertelność związaną z wystąpieniem ZP. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach opisanych badań skupiała się na ocenie wystąpienia poważnych i klinicznie istotnych krwawień oraz liczbie zgonów.

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych badań w 5-stopniowej skali Jadada oraz ocenił ryzyko błędu systematycznego w skali Cochrane. W skali Jadada badania zostały ocenione w następujący sposób: Hokusai-VTE: 4, RE-COVER: 4, RE-COVER II: 4, EINSTEIN-DVT: 2, EINSTEIN-PE: 2.

Tabela 15. Ocena jakości badań w skali Jadada wg wnioskodawcy

Kryterium	Hokusai-VTE	RE-COVER	RE-COVER II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE
Randomizacja, max. 2 pkt	1	1	1	1	1
Metoda podwójnie ślepej próby, max. 2 pkt	2	2	2	0	0
Opis pacjentów utraconych z badania lub obserwacji, max. 1 pkt	1	1	1	1	1
Suma, max. 5 pkt	4	4	4	2	2

Ocena ryzyka błędu wg Cochrane dla poszczególnych badań wg wnioskodawcy została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę

Oceniany element	Hokusai VTE	RE-COVER	RE-COVER II	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE
Metoda randomizacji	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólna ocena	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane

Komentarz analityków Agencji

W ocenie każdego z badań wg skali Jadada, wnioskodawca nie przyznał punktu za podanie opisu randomizacji i właściwą metodę. Wg analityków Agencji opis sposobu randomizacji jest wystarczający w każdym przypadku. Pod względem pozostałych kryteriów oceny Agencji i wnioskodawcy są zgodne. Badania EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE zostały przeprowadzone bez zaślepienia, w związku z tym otrzymały tylko 2 na 5 pkt w skali Jadada.

Odnosnie oceny ryzyka błędu wg Cochrane, analitycy Agencji uznali, że w przypadku badań Hokusai VTE, RE-COVER oraz RE-COVER II metoda randomizacji obarczona jest niskim ryzykiem błędu. W protokole badania Hokusai VTE podano, że randomizację planowano przeprowadzić za pomocą zintegrowanego systemu sterowanego głosem przydzielając pacjentów do grup w stosunku 1:1. Wg publikacji Schulman 2009 w badaniu RE-COVER randomizacja przebiegała przy użyciu komputerowo wygenerowanego schematu z blokami o zmiennej wielkości, poprzez interaktywny system sterowany głosem. Pacjenci byli przypisywani do jednej z dwóch grup w stosunku 1:1. W związku z tym ogólne ryzyko błędu w tych badaniach może być uznane za niskie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Badanie dot. edoksabanu - Hokusai VTE (AKL str. 76):

Jako jedyne ograniczenie dotyczące jakości badania Hokusai VTE wnioskodawca wskazał brak szczegółowego opisu metody randomizacji pacjentów do badania (co uwzględnił w ocenie w skali Jadada), równocześnie poddając w wątpliwość, aby wpływało to znacząco na wnioskowanie z analizy.

Komentarz analityków Agencji: Przeprowadzając weryfikacyjną ocenę badania Hokusai VTE, analitycy Agencji uznali zamieszczony opis randomizacji za wystarczający.

Badania dla komparatorów – RE-COVER, RE-COVER II, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE (AKL str. 88):

Jako ograniczenie każdego z badań dla komparatorów, wnioskodawca również podaje brak szczegółowego opisu randomizacji, jednak zwraca uwagę, że nie powinno mieć to wpływu na wnioskowanie. W przypadku badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE, wskazuje także brak zaślepienia, jednak ocenia to jako ograniczanie o nieistotnym wpływie na wyniki analizy, ze względu na to, że „wszystkie zdarzenia dot. ocenianych punktów końcowych klasyfikowane były przez centralną komisję, której członkowie nie byli informowani o przypisaniu pacjentów do poszczególnych terapii”.

Komentarz analityków Agencji: Tak jak w przypadku badania Hokusai VTE, opis metody randomizacji Agencja uznaje za wystarczający. Natomiast brak zaślepienia jest oceniany jako poważne ograniczenie. Choćby oceny zdarzeń stanowiących punkty końcowe dokonywała komisja, która nie знаła przynależności pacjentów do poszczególnych grup, należy zauważyć, że na poziomie ośrodka rodzaj stosowanej interwencji mógł wpływać na podejście personelu do pacjenta i podejmowane decyzje terapeutyczne.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Badanie Hokusai VTE:

- pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności jest punktem złożonym, co utrudnia interpretację otrzymanych wyników, zwłaszcza, że jedną ze składowych jest epizod ZP zakończonej zgonem, a inną nawrót ZZG;
- brak zaślepienia w początkowej fazie leczenia, dotyczący rodzaju przyjmowanego leczenia parenteralnego, mógł wpływać na ocenę i decyzje dotyczące postępowania u pacjentów przyjmujących poszczególne rodzaje heparyny, w badaniu nie przewidziano analizy w podgrupach zależnych od rodzaju heparyny, nie podano też informacji o ich równorzędności;
- długość stosowania interwencji była różna i zależała od decyzji lekarza podejmowanej po 3 miesiącach leczenia. Ponieważ badanie prowadzono w wielu krajach i wielu ośrodkach, długość terapii pacjentów w podobnym stanie klinicznym mogła być różna w zależności od lekarza prowadzącego, z drugiej strony tak zaprojektowane badanie pozwala na stworzenie warunków zbliżonych do praktyki klinicznej;
- projektując badanie, autorzy założyli, że górna granica przedział ufności dla HR (ang. *hazard ratio* – współczynnik hazardu) wynosi 1,5, co razem z innymi założeniami odpowiada zachowaniu co najmniej 70% efektu leczniczego warfaryny. Nie podają jednak wyjaśnienia dlaczego przyjmują taką wartość za wyznacznik równorzędności.

Badania Hokusai VTE RE-COVER i RE-COVER II:

- wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego występowania nawrotu ŻChZZ są analizowane (obliczenie wartości HR, wartości p) bez podziału na nawrót w postaci ZZG i w postaci ZP. Wiadomo natomiast, że śmiertelność w wyniku ZP znacząco przewyższa śmiertelność związaną z ZZG [Said 2013];
- W badaniach RE-COVER i RE-COVER II podobnie jak w badaniu Hokusai VTE w pierwszej fazie leczenia stosowano niejednorodną interwencję w postaci różnych heparyn. W tym przypadku jednak leczenie wstępne było przeprowadzone u większości pacjentów przed randomizacją.

Badania Hokusai VTE, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE:

- długość stosowania interwencji była różna i zależała od decyzji lekarza podejmowanej po 3 miesiącach leczenia. Ponieważ badanie prowadzono w wielu krajach i wielu ośrodkach, długość terapii pacjentów w podobnym stanie klinicznym mogła być różna w zależności od lekarza prowadzącego, z drugiej strony tak zaprojektowane badanie pozwala na stworzenie warunków zbliżonych do praktyki klinicznej.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ocena heterogeniczności badań

Do przeglądów systematycznych dotyczących komparatorów włączono po 2 randomizowane badania kliniczne, z tego względu przed przystąpieniem do porównania z edoksabanem, dokonano analizy tych badań pod względem heterogeniczności w celu wykonania syntezy ilościowej. Ocena heterogeniczności została przeprowadzona wg zasad Cochrane Collaboration, a wątpliwości zostały rozstrzygnięte przez odwołanie się do opracowań wtórnych Cochrane Library Robertson 2015a i Robertson 2015b, w których dokonano oceny i metaanalizy omawianych badań.

RE-COVER i RE-COVER II

Wg oceny wnioskodawcy badania włączone do przeglądu dotyczącego dabigatranu są jednorodne pod względem klinicznym i metodologicznym. Analitycy Agencji zwracają uwagę na różnicę w stosunku procentowej liczebności pacjentów rasy białej do liczebności pacjentów innych ras, w szczególności azjatyckiej, który w badaniu RE-COVER II jest mniejszy (rasa biała w obu badanych grupach stanowiła ok. 77%, a rasa azjatycka – ok. 21%, a w badaniu RE-COVER rasa biała stanowiła po ok. 94 – 95%, podczas gdy rasa azjatycka: ok. 2 – 3%), co nie zostało opisane w AKL. Wg publikacji White 1998 odnalezionej przez analityków Agencji, ryzyko względne ostrej, wtórnej ŻChZZ występującej u pacjentów z czynnikiem ryzyka, tj. zawał mięśnia sercowego, operacja okrężnicy, przeszczep biodra jest niższe w populacji azjatyckiej. Różnica w charakterystyce pacjentów pod względem przynależności rasowej może mieć wpływ na uzyskane wyniki w poszczególnych badaniach. Opisana w AKL różnica w liczebności pacjentów z przebyłą ŻChZZ (RE-COVER: 25,7% i 25,4%, RE-COVER II 19,3% i 15,8%) została uznana przez wnioskodawcę za nieistotną w kontekście oddziaływania na uzyskane wyniki. Co do jednorodności metodologicznej, Agencja nie znajduje elementów, które wskazywałyby na heterogeniczność badań. Badania RE-COVER i RE-COVER II zostały określone w AKL jako badania wysokiej jakości, o niskim ryzyku błędu, a wykonanie syntezy ilościowej uznano za wskazane.

EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dotyczącego rywaroksabanu spełniły 2 badania: EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE. Wnioskodawca dokonał oceny heterogeniczności włączonych badań, w wyniku której stwierdził jednorodność metodologiczną, ale nie kliniczną. Heterogeniczność kliniczna wynika z odmiennej jednostki chorobowej stanowiącej kryterium włączenia do poszczególnych badań, którym w przypadku EINSTEIN-DVT była ŻŻG, a EINSTEIN-PE – ZP. Ponadto w zakresie charakterystyki populacji, badania różnią się także liczebnością: EINSTEIN-DVT – 3449 pacjentów, EINSTEIN-PE: 4832, jednak ze względu na ten sam rząd wielkości, właściwym wydaje się uznanie tej różnicy za nieistotną. Analitycy Agencji zwracają też uwagę na różnicę w procentowym stosunku pacjentów, przydzielonych do poszczególnych długości terapii badanym lekiem: w EINSTEIN-DVT na 3 miesięczny okres terapii skierowano ok. 12% pacjentów w każdej z grup, 6 miesięcy – ok. 63%, a na 12 miesięcy – ok. 25%, natomiast w badaniu EINSTEIN-PE te stosunki wynosiły odpowiednio: ok. 5%, ok. 57% i ok. 37%. Badania te różnią się również pod względem częstości stosowania leczenia wstępnego przy użyciu HDCz, heparyny lub fondaparinyksu: EINSTEIN-DVT 71 – 73% pacjentów w obu grupach, EINSTEIN-PE: 92,1 – 92,5% pacjentów. Ocena wnioskodawcy wskazuje, że badania EINSTEIN charakteryzują się umiarkowaną wiarygodnością, natomiast w AKL podano, że wg opracowań Robertson 2015a i Robertson 2015b, są to badania wysokiej jakości pod względem metodologicznym i o niskim ryzyku błędu. Ostatecznie wnioskodawca ocenił omawiane badania jako wiarygodne źródło informacji. Decyzję o przeprowadzeniu syntezy ilościowej wyników obu badań, pomimo odmiennych jednostek chorobowych będących kryterium włączenia podjęto ze względu na konstrukcję badania Hokusai VTE, w którym kryteria włączenia obejmowały obie jednostki chorobowe: ŻŻG i ZP, a wyniki były przedstawiane w większości bez wydzielenia podgrup ze względu na diagnozę.

HOKUSAI VTE, RE-COVER i RE-COVER II

W ocenie wiarygodności i jakości badania Hokusai VTE, RE-COVER i RE-COVER II, uzyskały takie same wyniki w skali Jadada oraz wg Cochrane (niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego dla wszystkich elementów poza randomizacją). Wnioskodawca stwierdził heterogeniczność metodologiczną badań oraz podobieństwo, ale nie jednorodność pod względem klinicznym. Pomimo różnic między omawianymi badaniami, wnioskodawca uznał za właściwe przeprowadzenie porównania pośredniego z ich wykorzystaniem, uzasadniając to brakiem heterogeniczności w zakresie włączonej populacji, jak i zastosowanego komparatora, a także wysoką wiarygodnością badań i niskim ryzykiem błędu. Należy jednak podkreślić, co również podaje wnioskodawca w AKL, że dokładne porównanie charakterystyk włączonych populacji jest niemożliwe ze względu na odmienne przedstawienie danych dotyczących niektórych parametrów (np. wartości klirensu kreatyniny, masy ciała) lub brak ich opisu w jednym z badań (wartość BMI). Ponadto w badaniu Hokusai VTE częstość występowania ŻChZZ

w historii pacjenta jest podana jedynie jako przyczyna obecnej choroby, nie jest możliwe wnioskowanie czy ten sposób prezentacji danych obejmuje wszystkich pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły epizody ŻChZZ. Wnioskodawca jako argument za słusnością przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem badań Hokusai VTE i RE-COVER podaje fakt, że wymienione badania zostały wykorzystane przez NICE w metaanalizie sieciowej. Jako poważne ograniczenie tej analizy podaje różnice w okresie obserwacji, które mogą skutkować wynikami na niekorzyść edoksabanu, zakładając, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń, ocenianych w punktach końcowych jest co najmniej takie samo zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji (zdarzenia oceniane w ramach skuteczności stanowiły negatywne punkty końcowe).

Wnioskodawca zidentyfikował różnice w zakresie definicji punktów końcowych w badaniach RE-COVER:

- nie podano informacji czy liczba pacjentów, u których doszło do incydentu objawowej ŻŻG, obejmuje również tych pacjentów, u których wystąpił incydent objawowej ZP,
- nie podano informacji czy liczba pacjentów z incydemem objawowej ZP niezakończonym śmiercią obejmuje pacjentów z incydemem objawowej ŻŻG,
- nie podano informacji czy poważne lub klinicznie istotne, inne niż poważne krwawienie dotyczy tylko pierwszego epizodu, tak jak w badaniu Hokusai VTE,
- nie podano informacji czy zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania stosowania badanego leku były związane z zastosowanym leczeniem czy nie.

Zdecydowano o przedstawieniu w AKL wyników również tych punktów końcowych, których dotyczyły wymienione wyżej różnice.

W badaniach dotyczących porównywanych interwencji zastosowano odmienne horyzonty czasowe w ocenie poszczególnych punktów końcowych, różny był też czas trwania tych badań. W badaniu Hokusai VTE okres leczenia trwał w zależności od oceny lekarza: 3, 6 lub 12 miesięcy, całkowity okres badania natomiast 12 miesięcy. W badaniach RE-COVER pacjenci przyjmowali leczenie przez cały okres trwania badania – 6 miesięcy, a ocenę bezpieczeństwa w przypadku pacjentów, którzy nie rozpoczęli terapii antykoagulacyjnej bez zaślepienia lub nie zostali włączeni do badania RE-MEDY, porównującego dabigatran i warfarynę w terapii długoterminowej, prowadzono jeszcze przez 6 dni po zakończeniu podawania leku. Na stronie www.clinicaltrials.gov dostępne są również dane na temat wydłużonego czasu obserwacji – do 44 dni po odstawieniu leku. W przypadku obydwu interwencji część punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, w tym: częstość występowania poważnego lub innego niż poważne istotnego krwawienia, oceniano jedynie w horyzoncie do zakończenia stosowania leku. Najistotniejsze różnice przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zestawienie najważniejszych różnic metodologicznych i klinicznych badań dot. edoksabanu i dabigatranu

Parametr	Badanie		
	Hokusai VTE	RE-COVER	RE-COVER II
Warunek dla stwierdzenia nie mniejszej skuteczności względem warfaryny*	Górna granica przedziału ufności dla HR ustanowiona na poziomie co najmniej 70% efektu leczniczego warfaryny	Górne granice 95% przedziałów ufności ustanowione na poziomie 57% (HR) i 75% (RD) dolnej granicy 95% przedziału ufności oceny skuteczności warfaryny w porównaniu z brakiem leczenia przeciwkrzepliwego, ocenianego na podstawie porównania przerwania leczenia warfaryną po 4 – 6 tyg. i kontynuacji leczenia do 3 – 6 mies.	
Moc testu*	85%	90%	
Liczba pacjentów analizowana pod względem skuteczności*	8240	2539	2568
		5107	
Długość stosowania interwencji*	3, 6 lub 12 mies.	6 mies.	6 mies.
Całkowity czas trwania badania	12 mies.	6 mies.	6 mies.
Odsetek pacjentów rasy kaukaskiej/białej*	69,93%	94,80%	77,57%
Analiza	<ul style="list-style-type: none"> • całkowity okres badania • okres stosowania leczenia 	całkowity okres badania	
Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania przed jego zakończeniem	4,22%	7,80%	9,38%

Parametr	Badanie		
	Hokusai VTE	RE-COVER	RE-COVER II
Odsetek pacjentów wyłącznie z DVT	59,72%	68,89%	68,15%

*Różnice wskazane przez analityków Agencji

HOKUSAI VTE, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE

Ocena badania EINSTEIN w skali Jadada jest dużo niższa w porównaniu do oceny Hokusai VTE ze względu na brak zaślepienia. Oba badania charakteryzują się niskim ryzykiem błędu wg Cochrane. Wnioskodawca stwierdził niejednorodność metodologiczną i kliniczną analizowanych badań.

W kwestii definicji punktów końcowych, wnioskodawca zidentyfikował następujące różnice względem badania Hokusai VTE:

- brak odniesienia czy pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu EINSTEIN-DVT dotyczył pierwszego epizodu nawrotu ŻChZZ czy również obejmował kolejne,
- nie podano informacji czy śmiertelnym przypadkom ZP towarzyszyła ŻŻG,
- nie podano informacji czy nawrót ŻŻG określa jedynie ŻŻG bez towarzyszącej ZP,
Komentarz Agencji: na stronie www.clinicaltrials.gov podano wyniki dotyczące nawrotu ŻŻG bez towarzyszącej ZP.
- w badaniu EINSTEIN-PE podano liczbę pacjentów, których śmierć była spowodowana chorobą zakaźną, z podkreśleniem, że dotyczy to również posocznicy, natomiast w badaniu Hokusai VTE nie jest jasne, czy punkt końcowy dotyczący zgonu spowodowanego chorobą zakaźną obejmuje też zgony spowodowane posocznicą,
- nie wskazano czy zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia były związane ze stosowanym lekiem.

Pomimo znacznych różnic występujących pomiędzy omawianymi badaniami, wnioskodawca uznał za słuszne przeprowadzenie porównania pośredniego z ich wykorzystaniem. Swoją decyzję poparł faktem, że badanie Hokusai VTE i badania EINSTEIN zostały wykorzystane w metaanalizie sieciowej wykonanej przez NICE. Wg Agencji podejście takie jest właściwe, ze względu na to, że obecnie badania te stanowią najbardziej wiarygodne dostępne źródło danych. Analitycy zgadzają się z uwagą zamieszczoną w AKL, że wyniki tego porównania należy jednak traktować z ostrożnością, szczególnie z powodu odmiennej struktury badań pod względem stosunku pacjentów z ŻŻG do pacjentów z ZP.

Należy zwrócić uwagę, że horyzonty czasowe badania dla edoksabanu i badań dla rywaroksabanu różnią się. W badaniu Hokusai pacjenci byli poddani obserwacji przez cały okres badania, czyli 12 miesięcy, niezależnie od czasu trwania leczenia. Wyniki dla części punktów końcowych znane są jednak również tylko dla okresu trwania leczenia. Natomiast badania EINSTEIN zostały zaprojektowane tak, że punkty końcowe oceniano w okresie trwania leczenia, który tak jak w przypadku Hokusai, mógł wynosić 3, 6 lub 12 miesięcy. Na stronie clinicaltrials.gov dla niektórych punktów końcowych dostępne są także dane dla okresu obserwacji wydłużonego o 30 dni od zakończenia przyjmowania leku, jednak nie obejmują wszystkich pacjentów, dlatego analitycy Agencji zrezygnowali z ich przedstawiania. Ze względu na znaczne różnice w części metodologicznej i klinicznej wykorzystanych w porównaniu badań (szczególnie zastosowanie innego komparatora) należy otrzymane wyniki interpretować z ostrożnością.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze aspekty heterogeniczności.

Tabela 18. Zestawienie najważniejszych różnic metodologicznych i klinicznych badań dot. edoksabanu i rywaroksabanu

Parametr	Badanie		
	Hokusai VTE	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE
Warunek dla stwierdzenia nie mniejszej skuteczności względem warfaryny*	Górna granica przedziału ufności dla HR ustanowiona na poziomie co najmniej 70% efektu leczniczego warfaryny	Górna granica 95% przedziału ufności dla HR ustanowiona na poziomie zachowującym 50% skuteczności terapii standardowej (enoksaparyna + warfaryna/acenokumarol)	
Moc testu*	85%	90%	
Interwencja	enoksaparyna/HNF + edoksaban	rywaroksaban	

Parametr	Badanie		
	Hokusai VTE	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE
Komparator	Warfaryna	enoksaparyna + warfaryna/acenokumarol	
Liczba pacjentów analizowana pod względem skuteczności*	8240 (mITT)	3449 (ITT)	4832 (ITT)
		8281	
Całkowity czas trwania badania	12 mies.	czas trwania leczenia (3, 6 lub 12 mies.)	czas trwania leczenia (3, 6 lub 12 mies.)
Analiza	<ul style="list-style-type: none"> całkowity okres badania okres stosowania leczenia 	całkowity okres badania = okres stosowania leczenia	
Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania przed jego zakończeniem	4,22%	?	?

*Różnice wskazane przez analityków Agencji

? Ze względu na sposób przedstawienia wyników, parametr ten jest trudny do oszacowania. Wartości podane w AKL w tabeli 41 str. 101 odnoszą się do odsetka pacjentów, którzy przegrali leczenie, co nie musi być równoznaczne z zakończeniem udziału w badaniu.

W tabeli 41 na stronie 101 w AKL, wnioskodawca wskazuje na różnice w odsetkach pacjentów z ZŻG bez ZP oraz pacjentów z ZP, z towarzyszącą lub nie ZŻG w populacji łączonej pacjentów z badań EINSTEIN. Analitycy Agencji uważają jednak, że przedstawione obliczenia mogą być obarczone błędem ponieważ, zgodnie z kryteriami włączenia przyjęto w nich, że wszyscy pacjenci z EINSTEIN-DVT mieli ZŻG bez ZP. W charakterystyce podstawowej tych pacjentów autorzy publikacji Bauersachs 2010 podają jednak, że u części pacjentów początkowo zdiagnozowano ZP. Jednak suma pacjentów z początkową diagnozą ZP i pacjentów z początkową diagnozą ZŻG jest mniejsza niż liczebność populacji ITT, dlatego analitycy Agencji nie przeprowadzili własnych obliczeń i uważają ten parametr za trudny do oszacowania. Ze względu na jego istotność (ZP odznacza się gorszą prognozą niż ZŻG), należy uznać brak jednoznacznych danych za poważne ograniczenie przeprowadzonego porównania. Porównanie niektórych parametrów dotyczących charakterystyki pacjentów nie zostało przeprowadzone, ze względu na odmienną prezentację danych (masa ciała, klirens kreatyniny).

Wnioskodawca w AKL podkreśla, że rywaroksaban stanowi komparator dla ocenianej interwencji w niepełnym zakresie jej wskazań, ze względu na brak refundacji w leczeniu zatorowości płucnej. Jest to jednak jedno z zarejestrowanych wskazań wymienianych w ChPL produktu Xarelto, a eksperci zapytani przez Agencję wskazali rywaroksaban jako jeden ze stosowanych obecnie leków m.in. w leczeniu ZP, dlatego analitycy Agencji nie uważają zastosowania tego porównania jako poważne ograniczenie.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa edoksabanu pochodzą tylko z jednego randomizowanego badania klinicznego. Wnioskodawca wskazuje jednak, że ze względu na liczebność próby, stanowi ono dobre i wiarygodne źródło oceny wnioskowanej interwencji;
- konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących edoksaban z dabigatranem lub rywaroksabanem. W AKL podkreślono, że badania wykorzystane w analizie, porównujące każdą z tych interwencji z VKA, stanowią najlepsze z dostępnych źródeł danych;
- brak badań oceniających jednocześnie stosowanie rywaroksabanu wśród pacjentów z ZŻG i pacjentów z ZP. Dostępne badania przeprowadzone oddzielnie w wymienionych populacjach (EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE) poddano metaanalizie w celu umożliwienia przeprowadzenia porównania edoksabanu z rywaroksabanem. W przypadku, gdy dany punkt końcowy był oceniany jedynie w jednym z badań EINSTEIN, wnioskodawca wskazuje na zwiększone ryzyko błędu z powodu różnicy w charakterystyce populacji poddanych działaniu poszczególnym interwencjom;
- brak badań zaprojektowanych w sposób umożliwiający oceną rywaroksabanu w populacji pacjentów stających rywaroksaban wyłącznie w profilaktyce ZP. Wnioskodawca wskazuje, że rywaroksaban jest obecnie refundowany w ZP jedynie w przypadku jej nawrotu po ostrej ZŻG u osób powyżej 18 roku życia, dlatego nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji w leczeniu ZP. Ze względu na brak wyróżnienia subpopulacji pacjentów, u których stosowano profilaktykę wtórną, zdecydowano się na wykorzystanie wyników dla łącznej populacji pacjentów z ZP, jako, że są to jedyne dostępne dane;

- różnice w zastosowanych komparatorach w poszczególnych badaniach: w badaniu Hokusai VTE komparatorem dla edoksabanu była warfaryna, natomiast w badaniach EINSTEIN komparatorem rywaroksabanu było leczenie enoksaparyną i ogólnie VKA, bez wyróżnienia konkretnego leku. Wnioskodawca powołując się na polskie wytyczne PWPiLŻChZZ 2012, wskazuje na podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne i taką samą skuteczność w zapobieganiu incydentom zakrzepowym acenokumarolu i warfaryny, dlatego w AKL przyjęto założenie o równorzędności tych leków i traktowano je jako jeden komparator;
- znaczne różnice w horyzoncie czasowym zastosowanym w badaniach dla edoksabanu i dabigatranu, prowadzące do zwiększonego ryzyka błędu porównania pośredniego obu leków. „Skumulowane ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w dłuższym okresie jest nie mniejsze niż ryzyko w okresie krótszym, a zatem wyniki porównania pośredniego mogą niesłusznie wskazywać na większe korzyści związane z terapią dabigatranem niż edoksabanem wyłącznie ze względu na różnice w czasie obserwacji w poszczególnych badaniach. Z tego względu wyniki wszelkich porównań pośrednich edoksabanu z dabigatranem należy interpretować z ostrożnością”;
- różnice w okresach, w których raportowano wyniki dla tych samych punktów końcowych w poszczególnych badaniach, na których opiera się porównanie pośrednie. Wnioskodawca podkreśla, że wyniki analizy dotyczące takich punktów końcowych należy interpretować z należytą ostrożnością.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

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 ZZG. Analizowanie łącznie danych dotyczących zgonów, nawrotów w postaci ZZG i ZP, różniących się rokowaniem stanowi poważne ograniczenie niniejszej analizy [Said 2013].

4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania edoksabanu względem komparatorów: rywaroksabanu i dabigatranu, przeprowadzonych w oparciu o porównania pośrednie, w których wykorzystano randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania stosowania każdego z tych leków ze stosowaniem VKA w leczeniu ZZG i ZP oraz w profilaktyce nawrotowej ZZG i ZP. W analizie wykorzystano wyniki pochodzące z 5 randomizowanych badań klinicznych: Hokusai VTE (enoksaparyna/HNF + edoksaban vs enoksaparyna/HNF + warfaryna), RE-COVER, RE-COVER II (HNF/HDCz + dabigatran vs HNF/HDCz + warfaryna) oraz EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE (rywaroksaban vs enoksaparyna + warfaryna/acenokumarol).

Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, dla których uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**. Wnioskodawca w przeprowadzonych porównaniach przedstawił również wartości parametrów RD dla poszczególnych punktów końcowych. Ze względu na fakt, że RD zostało wyrażone w punktach procentowych, analitycy nie zamieścili tych wyników w niniejszej analizie.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczności edoksabanu względem komparatorów: rywaroksabanu i dabigatranu we wskazaniach: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych została przeprowadzona za pomocą porównań pośrednich względem wspólnego komparatora: antagonistów witaminy K. W żadnym z włączonych badań nie oceniano wpływu na przeżycie.

Porównanie pośrednie: edoksaban vs dabigatran

Porównanie skuteczności edoksabanu i dabigatranu w leczeniu ZŻG i ZP oraz zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych zostało przeprowadzone w oparciu o badanie Hokusai VTE (edoksaban vs warfaryna) oraz metaanalizę badań RE-COVER i RE-COVER II (dabigatran vs warfaryna).

Wnioskodawca w porównaniu pośrednim wykorzystał dane dotyczące edoksabanu pochodzące z całego okresu badania, który obejmował 12 miesięcy bez względu na czas trwania leczenia oraz dane dotyczące dabigatranu pochodzące z okresu trwania badania, który ograniczał się do czasu przyjmowania leczenia. Taki horyzont czasowy dla badań RE-COVER przyjęli też autorzy przeglądu Cochrane. Dla dabigatranu dostępne są również dane z okresu obserwacji rozszerzonego o 30 dni po odstawieniu leku. Jednak dane te są niepełne, ze względu na utratę pacjentów z obydwu badań RE-COVER po zakończeniu ich trwania. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności edoksabanu względem dabigatranu, wykonanej metodą Buchera w oparciu o dostępne badania porównujące te interwencje ze wspólnym komparatorem – warfaryną. Wyniki dotyczące porównania dabigatran vs warfaryna pochodzą z metaanalizy badań RE-COVER wykonanej przez wnioskodawcę (AKL str. 107 – 118) i zweryfikowanej przez Agencję.

Wyniki dotyczące porównania dabigatran vs warfaryna otrzymano na podstawie danych ze strony *clinicaltrials.gov*, a w przypadku punktu ZP zakończona zgonem, posłużono się publikacją Schulman 2014b. Dane dotyczące porównania edoksaban vs warfaryna pochodzą z publikacji Büller 2013 i suplementu do niej.

Tabela 19. Analiza skuteczności edoksaban vs dabigatran – porównanie pośrednie względem warfaryny, horyzont czasowy: całkowity okres badania

Populacja	OR (95% CI), p		
	edoksaban vs warfaryna	dabigatran vs warfaryna	edoksaban vs dabigatran
Pierwszy nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ			
Ogółem	0,89 (0,7; 1,13), p = 0,33	1,09 (0,76; 1,58) p = 0,64	0,82 (0,53; 1,26)
Pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg	0,71 (0,41; 1,24), p = 0,23		0,65 (0,34; 1,26)
Pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg	0,93 (0,72; 1,22), p = 0,62		0,85 (0,54; 1,34)
Nawrót w postaci tylko ZŻG**			
Ogółem	0,90 (0,63; 1,3), p = 0,59	1,18 (0,75; 1,85), p = 0,49	0,76 (0,43; 1,36)
Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny			
Ogółem	1,00 (0,83; 1,21), p = 0,99	1,08 (0,81; 1,44), p = 0,60	0,93 (0,66; 1,31)
ZP zakończona zgonem***			
Ogółem	1,33 (0,3; 5,97), p = 0,71	0,71 (0,14; 3,61), p = 0,68*	1,87 (0,21; 17,05)*
ZP niezakończona zgonem			
Ogółem	0,83 (0,57; 1,21), p = 0,34	1,00 (0,30; 3,35), p = 1,00	0,83 (0,23; 2,94)

*obliczenia własne Agencji

**dostępne dane z badań RE-COVER nie wskazują jednoznacznie, czy podane liczby dotyczą pacjentów z nawrotem ZŻG bez towarzyszącej ZP

***w badaniu RE-COVER ten punkt końcowy został opisany jako ŻChZZ zakończona zgonem

^W AKL w przypadku punktu końcowego „ZP zakończona zgonem” posłużono się jedynie wynikami z badania RE-COVER II. Wnioskodawca nie przeprowadził metaanalizy dla tego punktu końcowego (w badaniu RE-COVER wyniki podane jedynie w postaci liczby zgonów z powodu

ŻChZZ), jednak analitycy Agencji zdecydowali o jej wykonaniu. Takie podejście zgodne jest z podejściem autorów przeglądu Cochrane Robertson 2015a, należy jednak podkreślić, że może wiązać się z obniżeniem skuteczności względnej edoksabanu. Agencja zwraca też uwagę, że wyniki dla tego punktu końcowego w AKL, ze względu na brak metaanalizy dla badań RE-COVER, mogą faworyzować interwencję będącą przedmiotem wniosku.

W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Wskazuje to na nie mniejszą skuteczność edoksabanu względem dabigatranu. Wg porównania przeprowadzonego w AKL, szansa występowania każdego z przedstawionych punktów końcowych była mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących edoksaban. Wyniki te nie są spójne z wynikami otrzymanymi przez Agencję dla punktu: ZP zakończona zgonem, gdyż w tym przypadku otrzymano wynik wskazujący na większą częstość występowania wśród osób stosujących edoksaban.

Porównanie pośrednie edoksaban vs rywaroksaban

Skuteczność edoksabanu względem rywaroksabanu oceniono poprzez porównanie pośrednie przeprowadzone na podstawie badań Hokusai VTE i metaanalizy badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE, przez wspólny komparator VKA, bez rozróżnienia między acenokumarolem i warfaryną.

Analitycy Agencji zrezygnowali z przedstawienia wyników dla subpopulacji pacjentów z ŻŻG i subpopulacji z ZP ze względu na rozbieżności w dostępności danych między badaniami (wg charakterystyki początkowej pacjentów z badania EINSTEIN-DVT, u części z nich jako pierwotne rozpoznanie podano ZP, nie odnaleziono natomiast publikacji, w której znane byłyby wyniki dla tej podgrupy pacjentów). Dla żadnego z ocenianych w AKL punktów końcowych, o których pominięciu zdecydowali analitycy Agencji, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic.

Należy zwrócić uwagę, że w metaanalizie badań EINSTEIN wykonanej przez wnioskodawcę dla punktu końcowego „zgon bez wykluczenia ZP” dane z badania EINSTEIN-DVT pochodzą ze strony *clinicaltrials.gov*, gdzie wyniki podane są w wartościach procentowych. Ponieważ wynik różni się o 1 pacjenta względem publikacji Bauersachs 2010, analitycy przypuszczają, że jest to skutkiem zaokrągleń. W poniższej tabeli zaprezentowano własne obliczenia dla tego punktu końcowego z wykorzystaniem danych z publikacji Bauersachs 2010.

Jeżeli nie zaznaczono inaczej, dane zaczerpnięto z publikacji Bauersachs 2010 i Büller 2012.

Tabela 20. Analiza skuteczności edoksaban + enoksaparyna/heparyna niefrakcjonowana vs rywaroksaban – porównanie pośrednie względem warfaryny/warfaryny + enoksaparyna

Populacja	OR (95% CI), p		
	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna + VKA***	edoksaban vs rywaroksaban
Nawrót ŻChZZ lub zgon związany z ŻChZZ			
Ogółem	0,89 (0,7; 1,13), p = 0,33	0,89 (0,55; 1,45), p = 0,65	1,00 (0,58; 1,72)
Pacjenci stosujący edoksaban w dawce 30 mg	0,71 (0,41; 1,24), p = 0,23		0,80 (0,38; 1,66)
Pacjenci stosujący edoksaban w dawce 60 mg	0,93 (0,72; 1,22), p = 0,62		1,04 (0,60; 1,81)
Nawrót ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny			
Ogółem	1,00 (0,83; 1,21), p = 0,99	0,96 (0,63; 1,47), p = 0,85	1,04 (0,66; 1,66)
Nawrót w postaci tylko ŻŻG			
Ogółem	0,90 (0,63; 1,3), p = 0,59	0,72 (0,34; 1,52) p = 0,39	1,25 (0,54; 2,87)
ZP zakończona zgonem			
Ogółem	1,33 (0,3; 5,97), p = 0,71	2,32 (0,34; 15,75), p = 0,39	0,57 (0,05; 6,52)

Populacja	OR (95% CI), p		
	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs enoksaparyna + VKA***	edoksaban vs rywaroksaban
ZP niezakończona zgonem			
Ogółem	0,83 (0,57; 1,21), p = 0,34	1,13 (0,73; 1,76), p = 0,59	0,73 (0,41; 1,31)
Zgon bez wykluczenia ZP**			
Ogółem	0,95 (0,52; 1,76), p = 0,88	1,00 (0,43; 2,30), p = 0,99*	0,95 (0,34; 2,68)*

*obliczenia własne Agencji

**wyniki na podstawie danych z www.clinicaltrials.gov. W punkcie dotyczącym nawrotu ŻChZZ lub zgonu z dowolnej przyczyny, dostępne są wyniki dla przypadków nawrotu ŻŻG, ZP niezakończonych zgonem oraz zgonu z dowolnej przyczyny

***W badaniach EINSTEIN jako komparator stosowano leczenie enoksaparyną i warfaryną/acenokumarolem. Terapię enoksaparyną przerywano po uzyskaniu wartości INR ≥ 2 utrzymującej się przez 2 kolejne dni, pod warunkiem, że pacjent był leczony co najmniej 5 dni.

W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, co świadczy o nie mniejszej skuteczności edoksabanu względem rywaroksabanu. Należy jednak zwrócić uwagę, że dla punktu „nawrót w postaci tylko ŻŻG” otrzymana różnica wskazuje na szansę wystąpienia tego punktu końcowego u pacjentów leczonych edoksabanem większą o 25% niż u pacjentów przyjmujących rywaroksaban, różnica nie jest istotna statystycznie.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocenę heterogeniczności wykorzystanych badań (edoksaban vs dabigatran: Hokusai VTE, RE-COVER, RE-COVER II, edoksaban vs rywaroksaban: Hokusai VTE, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE) przedstawiono w części dotyczącej oceny syntezy wyników.

Edoksaban vs dabigatran

Porównanie bezpieczeństwa stosowania edoksabanu względem bezpieczeństwa dabigatranu zostało wykonane na podstawie badania Hokusai VTE (edoksaban vs warfaryna) oraz metaanalizy badań RE-COVER i RE-COVER II (dabigatran vs warfaryna).

Wnioskodawca dokonał porównania częstości zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem wykorzystując dane dla dabigatranu pochodzące wyłącznie z badania RE-COVER i dotyczące liczby osób, które zaniechały leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane, bez wskazania, czy zdarzenia te były związane ze stosowanym lekiem czy nie. Wg Agencji taki sposób przedstawienia danych może skutkować zaniżonymi wynikami względnymi dla ocenianej technologii. Wartość OR dla dabigatranu z metaanalizy jest niższa niż przy wykorzystaniu danych tylko z badania RE-COVER. Ze względu na fakt, że zarówno dla edoksabanu, jak i dabigatranu dostępne są wyniki dotyczące liczby zdarzeń niepożądanych, bez względu na związek z przyjmowanym leczeniem, które doprowadziły do przerwania terapii, chociaż w przypadku edoksabanu dane te znane są tylko dla ciężkich zdarzeń, analitycy Agencji zdecydowali o posłużeniu się tymi wynikami. Pomimo faktu, że wynik dla edoksabanu wciąż może pozostać zaniżony, ze względu na ograniczenie do częstości rezygnacji z leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, taki sposób prezentacji danych lepiej odzwierciedla rzeczywiste różnice.

Dla punktu końcowego „ostry zespół wieńcowy” wnioskodawca przeprowadził metaanalizę badań RE-COVER na podstawie danych z publikacji Schulman 2009 i Schulman 2014b, w których podano liczbę zdarzeń zdefiniowanych przez komisję centralną jako potwierdzone i podejrzone. Ponieważ na stronie *clinicaltrials.gov* dostępne są dane tylko dla potwierdzonych przypadków, analitycy Agencji postanowili przedstawić również wyniki metaanalizy tych danych. W przypadku badania Hokusai nie odnaleziono definicji dla tego punktu końcowego.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę. Jeżeli nie wskazano inaczej dane zaczerpnięto z następujących publikacji: Büller 2013 i suplementu do niej (Hokusai VTE), Schulman 2009 (RE-COVER) i Schulman 2014b (RE-COVER II).

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa edoksaban (czas trwania leczenia) vs dabigatran – porównanie pośrednie względem warfaryny

Populacja	OR (95% CI), p		
	edoksaban vs warfaryna	dabigatran vs warfaryna	edoksaban vs dabigatran
Poważne lub inne niż poważne klinicznie istotne krwawienie			
Ogółem	0,81 (0,7; 0,94), p = 0,01	0,61 (0,49; 0,77), p < 0,0001	1,33 (1,01; 1,74)
Pacjenci przyjmujący edoksaban w dawce 30 mg	0,59 (0,41; 0,83), p = 0,00		0,97 (0,64; 1,47)
Pacjenci przyjmujący edoksaban w dawce 60 mg	0,87 (0,74; 1,03), p = 0,11		1,43 (1,08; 1,89)
Poważne krwawienie			
Ogółem	0,85 (0,59; 1,21), p = 0,37	0,76 (0,49; 1,18), p = 0,22	1,12 (0,63; 1,97)
Poważne krwawienie zakończone zgonem			
Ogółem	0,20 (0,04; 0,91), p = 0,04	0,60 (0,08; 4,55), p = 0,62	0,33 (0,03; 4,29)

Populacja	OR (95% CI), p		
	edoksaban vs warfaryna	dabigatran vs warfaryna	edoksaban vs dabigatran
Jakiegokolwiek krwawienie			
Ogółem	0,81 (0,73; 0,89), p < 0,001	0,67 (0,58; 0,77), p < 0,00001	1,21 (1,02; 1,44)
Zdarzenia niepożądane ogółem			
Ogółem	0,89 (0,81; 0,97), p = 0,01	0,87 (0,78; 0,98), p = 0,02	1,02 (0,88; 1,18)
Ostry zespół wieńcowy – przypadki potwierdzone i podejrzewane			
Ogółem w okresie trwania leczenia	1,54 (0,77; 3,11), p = 0,23	1,80 (0,60; 5,38), p = 0,29	0,86 (0,23; 3,14)
Ostry zespół wieńcowy – przypadki potwierdzone**			
Ogółem w okresie trwania leczenia	1,54 (0,77; 3,11), p = 0,23	2,43 (0,70; 8,44), p = 0,16*	0,63 (0,15; 2,64)

*obliczenia własne Agencji

**wyniki porównania dabigatran vs warfaryna na podstawie danych z www.clinicaltrials.gov, dotyczą tych zdarzeń, które zostały określone przez centralną komisję jako pewne

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa edoksaban (czas trwania badania) vs dabigatran – porównanie pośrednie względem warfaryny

Populacja	OR (95% CI), p		
	edoksaban vs warfaryna	dabigatran vs warfaryna	edoksaban vs dabigatran
Zgon z dowolnej przyczyny			
Ogółem	1,05 (0,82; 1,35), p = 0,70	1,00 (0,66; 1,51), p = 1,00	1,05 (0,65; 1,70)
Ciężkie działania niepożądane			
Ogółem	0,92 (0,8; 1,04), p = 0,18	1,07 (0,90; 1,26), p = 0,44	0,86 (0,69; 1,06)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia			
Ogółem	1,16 (0,89; 1,51), p = 0,28	1,17 (0,87; 1,57), p = 0,30*	0,99 (0,67; 1,47)*

*Obliczenia własne Agencji

Istotną statystycznie różnicę na korzyść edoksabanu otrzymano w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa – częstości występowania poważnych lub innych niż poważne klinicznie istotnych krwawień, zarówno w populacji całkowitej, jak i dla podgrupy przyjmującej edoksaban w dawce 60 mg/dzień. Natomiast w przypadku wszystkich krwawień istotna statystycznie różnica wskazuje na przewagę dabigatranu.

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

Wnioskodawca przeprowadził również ocenę następujących punktów końcowych, których ze względu na mniejsze znaczenie dla oceny omawianych interwencji nie zamieszczono w powyższej tabeli: poważne krwawienie ogółem w podgrupach 30 mg i 60 mg, zapalenie nosogardła, ból kończyn, ból głowy, krwawienie z nosa, przerwanie leczenia ogółem, przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody, przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji. Wg obliczeń wnioskodawcy istotnie statystycznie częściej w grupie edoksabanu dochodziło również do krwawień z nosa i bólów głowy.

Edoksaban vs rywaroksaban

Wnioskodawca przeprowadził analizę bezpieczeństwa edoksabanu względem rywaroksabanu poprzez porównanie średnie wyników badań edoksaban vs warfaryna oraz wyników metaanalizy badań rywaroksaban vs enoksaparyna + VKA.

W AKL porównanie dotyczące części punktów końcowych, ze względu na dostępność danych wykonano wyłącznie względem populacji pacjentów z ZP przyjmujących rywaroksaban (EINSTEIN-PE). Analitycy Agencji zrezygnowali z przedstawienia tych wyników, gdyż takie porównanie obarczone jest bardzo dużą dozą niepewności, ze względu na znaczne w takim przypadku różnice pomiędzy charakterystyką pacjentów przyjmujących edoksaban i rywaroksaban. ZP jest obciążona większym ryzykiem zgonu niż ZZG. W tabelach poniżej przedstawiono najważniejsze wg Agencji wyniki porównania bezpieczeństwa edoksabanu i rywaroksabanu przeprowadzonego metodą pośrednią.

W AKL porównanie średnie dotyczące częstości występowania zgonu z dowolnej przyczyny wykonano przy użyciu wartości OR obliczonej dla porównania rywaroksaban vs warfaryna metodą *random effect*, pomimo $I^2 = 50\%$. W poniższej tabeli obliczenia wykonano dla wyniku uzyskanego metodą *fixed effect*.

Jeżeli nie zaznaczono inaczej, dane zaczerpnięto z publikacji Bauersachs 2010 i Büller 2012.

Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa edoksaban (czas trwania leczenia) vs rywaroksaban – porównanie średnie względem warfaryny

Populacja	OR (95% CI)		
	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs warfaryna	edoksaban vs rywaroksaban
Poważne lub inne niż poważne klinicznie istotne krwawienie			
Ogółem	0,81 (0,7; 0,94), p = 0,01		0,87 (0,71; 1,07)
Pacjenci przyjmujący edoksaban w dawce 30 mg	0,59 (0,41; 0,83), p = 0,002	0,93 (0,81; 1,08), p = 0,35	0,63 (0,43; 0,93)
Pacjenci przyjmujący edoksaban w dawce 60 mg	0,87 (0,74; 1,03), p = 0,11		0,94 (0,75; 1,16)
Poważne krwawienie			
Ogółem	0,85 (0,59; 1,21), p = 0,37	0,55 (0,37; 0,81), p = 0,003	1,55 (0,91; 2,63)
Poważne krwawienie zakończone zgonem			
Ogółem	0,20 (0,04; 0,91), p = 0,04	0,37 (0,10; 1,41), p = 0,15	0,54 (0,07; 4,19)
Klinicznie istotne krwawienia inne niż poważne			
Ogółem	0,80 (0,68; 0,93), p = 0,01	1,00 (0,85; 1,16), p = 0,96	0,80 (0,64; 1,00)
Zdarzenia niepożądane ogółem			
Ogółem	0,89 (0,81; 0,97), p = 0,01	1,03 (0,94; 1,14), p = 0,51	0,86 (0,76; 0,99)
Korzyść kliniczna netto**			
Ogółem	0,83 (0,65; 1,06), p = 0,14	0,78 (0,62; 0,99), p = 0,04	1,06 (0,76; 1,49)

*obliczenia własne Agencji

**Korzyść kliniczna netto – punkt końcowy złożony z nawrotu ŻChZZ i poważnego krwawienia

Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa edoksaban (okres badania) vs rywaroksaban – porównanie pośrednie względem warfaryny

Populacja	OR (95% CI)		
	edoksaban vs warfaryna	rywaroksaban vs warfaryna	edoksaban vs rywaroksaban
Zgon z dowolnej przyczyny			
Ogółem	1,05 (0,82; 1,35), p = 0,70	0,97 (0,73; 1,28), p = 0,81	1,08 (0,74; 1,58)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych			
Ogółem	1,25 (0,59; 2,68), p = 0,56	1,00 (0,41; 2,40), p = 0,99	1,25 (0,39; 4,00)
Ciężkie działania niepożądane			
Ogółem	0,92 (0,8; 1,04), p = 0,18	0,94 (0,78; 1,12), p = 0,47	0,98 (0,78; 1,22)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia			
Ogółem	1,16 (0,89; 1,51), p = 0,28	1,16 (0,95; 1,42), p = 0,16	1,00 (0,72; 1,39)

Poważne lub inne niż poważne istotne klinicznie krwawienia występowały istotnie statystycznie rzadziej w podgrupie pacjentów, którym zlecono podawanie dawki edoksabanu w dawce 30 mg/dzień. Na korzyść wnioskowanej interwencji świadczy również istotna statystycznie różnica w liczbie zdarzeń niepożądanych ogółem, oceniana w ogólnej populacji biorącej udział w badaniu. Ryzyko zgonu było większe o 8% w grupie leczonej edoksabaniem, ale nie uzyskano istotności statystycznej dla oceny tego punktu końcowego.

W AKL zostały zaprezentowane również inne punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa (str. 211 – 218): zgon związany z nowotworem, przerwane leczenie ogółem, przerwanie leczenia z powodu wycofania zgody, przerwanie leczenia z powodu utraty z obserwacji, poważne krwawienie ogółem – ocena w podgrupach, w zależności od przyjmowanej dawki edoksabanu, zdarzenia niepożądane ogółem inne niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów, zapalenie nosogardła, ból głowy, krwawienie z nosa, zgon związany z chorobą zakaźną, ból kończyn, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, zatorowość obwodowa. Istotnie statystycznie wyniki uzyskano dla następujących punktów:

- częstość przerywania leczenia ogółem: na korzyść rywaroksabanu: OR 1,35, (95% CI: 1,04; 1,73),
- częstość przerywania leczenia z powodu wycofania zgody: na korzyść rywaroksabanu: OR 2,00 (95% CI: 1,17; 1,73),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, innych niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów: na korzyść edoksabanu: OR 0,74 (95% CI: 0,61; 0,89),
- częstość występowania krwawień z nosa: na korzyść edoksabanu: OR 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji odnaleźli 3 dodatkowe opracowania pierwotne, dotyczące badania Hokusai VTE, które ukazały się po dacie przeglądu wykonanego przez wnioskodawcę: Raskob 2016, Verhamme 2016 oraz Brekelmans 2016. Badania Raskob 2016 oraz Brekelmans 2016 stanowią analizy post hoc badania dotyczącego edoksabanu, natomiast Verhamme 2016 jest analizą podgrupy stosującej edoksaban w dawce 30 mg.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w oparciu o dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. W AKL podano, że nie odnaleziono informacji na temat wnioskowanego leku lub innego leku zawierającego edoksaban na stronach URPL, FDA/MedWatch i DrugLib. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 07.07.2016 r. Analitycy Agencji przedstawili poniżej najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL leku Lixiana i na stronie EMA/Eudra Vigilance.

ChPL

Produkt leczniczy Lixiana podlega dodatkowemu monitorowaniu przez organy Unii Europejskiej, w celu jak najsprawniejszego gromadzenia informacji na temat bezpieczeństwa.

Najważniejszymi przeciwwskazaniami do stosowania leku Lixiana są 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.

Jak podaje ChPL, stosowanie edoksabanu zwiększa ryzyko krwawienia i stanowi ryzyko ciężkiego, potencjalnie śmiertelnego krwawienia.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych wymienionych w ChPL na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych (badania Hokusai i badania dotyczącego stosowania edoksabanu w niezastawkowym migotaniu przedsionków) należą krwawienia do tkanek miękkich w obrębie skóry, krwawienia z nosa oraz krwawienia z pochwy. Ponadto do częstych działań niepożądanych należą: niedokrwistość, wysypka, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.

Baza ADRR (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków)

Zgodnie z odnalezionymi 13 listopada 2016 r. informacjami, w bazie ADRR zgłoszono 518 podejrzewanych działań niepożądanych leku Lixiana. Analizując poniższe dane należy pamiętać, że 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 ≥ 10 przypadkach):

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (145): krwotok z przewodu pokarmowego (49), smołowate 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.

FDA i URPL

Nie odnaleziono żadnych komunikatów.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych nt. edoksabanu wnioskodawca włączył 30 opracowań oraz 2 raporty HTA (3 publikacje). Spośród włączonych przeglądów, 3 dotyczyły wyłącznie edoksabanu (Li 2014, Minor 2014, Shirley 2015). 3 opracowania (Kang 2014, Mantha 2015, Sardar 2015) miały charakter porównań pośrednich pomiędzy lekami z grupy NOAC, wśród których uwzględniono edoksaban. W przypadku 2 przeprowadzonych porównań pośrednich (Kang 2014, Mantha 2015) nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi NOAC dotyczących częstości występowania nawrotów ŻChZZ oraz ryzyka zgonu, opracowanie Sardar 2015 oceniało natomiast ryzyko poważnego krwawienia i dla tego punktu również nie wykazano istotnych statystycznie różnic między edoksabanem a innymi NOAC.

W AKL wnioskodawca dokonał porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z obranymi komparatorami: dabigatranem i rywaroksabanem, poprzez zastosowanie porównania pośredniego względem VKA. Agencja zgadza się z wyborem komparatorów: są to leki refundowane we wnioskowanym wskazaniu (rywaroksaban od maja 2016 r. nie jest refundowany w leczeniu zatorowości płucnej), należące do grupy limitowej, do której dołączyłaby Lixiana. Metoda porównania pośredniego, chociaż obciążona wieloma ograniczeniami, ze względu na różnice kliniczne i metodologiczne wykorzystanych badań, stanowi obecnie najbardziej wiarygodny sposób oceny wnioskowanej interwencji.

Analiza skuteczności przeprowadzona przez wnioskodawcę i zweryfikowana przez analityków Agencji wykazała, że porównywane interwencje charakteryzuje zbliżona skuteczność. W żadnym z punktów końcowych, w tym uznanych przez wnioskodawcę i Agencję za istotne z punktu widzenia wnioskowanego wskazania, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy edoksabanem a dabigatranem i pomiędzy edoksabanem a rywaroksabanem.

W ramach oceny bezpieczeństwa otrzymano istotne statystycznie wyniki wskazujące na większe ryzyko związane ze stosowaniem edoksabanu w przypadku następujących punktów końcowych: częstość występowania krwawień ogółem, krwawienia z nosa, bóle głowy (porównanie z dabigatranem) oraz częstość przerywania leczenia ogółem, częstość przerywania leczenia z powodu wycofania zgody (porównanie z rywaroksabanem). Istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu edoksabanu dochodziło do następujących zdarzeń: poważne lub inne niż poważne klinicznie istotne krwawienia (względem dabigatranu), które stanowiły podstawowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa, oceniany w wykorzystanych badaniach, a także w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, częstości występowania zdarzeń niepożądanych innych niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów oraz częstości występowania krwawienia z nosa (względem rywaroksabanu). Pomimo nie uzyskania istotności statystycznej, należy podkreślić, że ryzyko zgonu było w grupie edoksabanu wyższe o 5% niż w grupie dabigatranu i o 8% niż w grupie rywaroksabanu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Cel analizy stanowi określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Lixiana (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Interwencje

- Lixiana (edoksaban) w dwóch dawkach 30 mg i 60 mg
- Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (dabigatran, rywaroksaban) – dabigatran stanowi komparator jedynie w subpopulacji pacjentów z ŻŻG lub leczonych profilaktycznie, po przebytej ostrej zakrzepicy żył głębokich (CMA)
- Antagoniści witaminy K (VKA) (warfaryna i acenokumarol) (CUA)

Perspektywa

- NFZ
- wspólna (NFZ + pacjent)

Technika analityczna

- analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania edoksabanu vs dabigatran i rywaroksaban
- analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania edoksabanu vs antagoniści witaminy K

Horyzont czasowy

CMA

Przyjęto horyzont sześciomiesięczny (przedstawiono również wyniki dla okresu rocznego), ze względu na brak konieczności uwzględniania efektu klinicznego.

CUA

W analizie wnioskodawcy przyjęto dożywotni horyzont czasowy, gdyż nawrót ŻChZZ może wystąpić w ciągu całego życia pacjenta.

Model analizy minimalizacji kosztów

Wnioskodawca dostarczył model przygotowany w skoroszycie programu MS Excel, w którym uwzględniono jedynie koszty leków.

Model analizy kosztów-użyteczności

Analizę ekonomiczną kosztów-użyteczności przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa przygotowanego w programie MS Excel. Struktura oraz właściwości modelu zostały oparte na publikacji Jurgin 2015, w której przeprowadzono analizę użyteczności-kosztów dabigatranu i rywaroksabanu. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 miesiąc.

W modelu założono, iż edoksaban i lek z grupy VKA przyjmowane są maksymalnie przez rok, chyba że wystąpi zdarzenie, które powoduje jego wcześniejsze przerwanie. Z tego stanu pacjenci mogą przejść do stanu związanego z powikłaniami ŻChZZ (przewlekłego, zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego i zespołu pozakrzepowego), zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków lub nawrotu choroby.

Nawrót może wystąpić u pacjentów po pierwszym, jak i kolejnych epizodach ŻChZZ. Terapia po nawrocie choroby trwa 6 mies., ale może zostać przerwana w przypadku wystąpienia poważnych krwawień. W przypadku wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień przyjęto, iż pacjenci przerywają leczenie na kilka dni w obrębie cyklu.

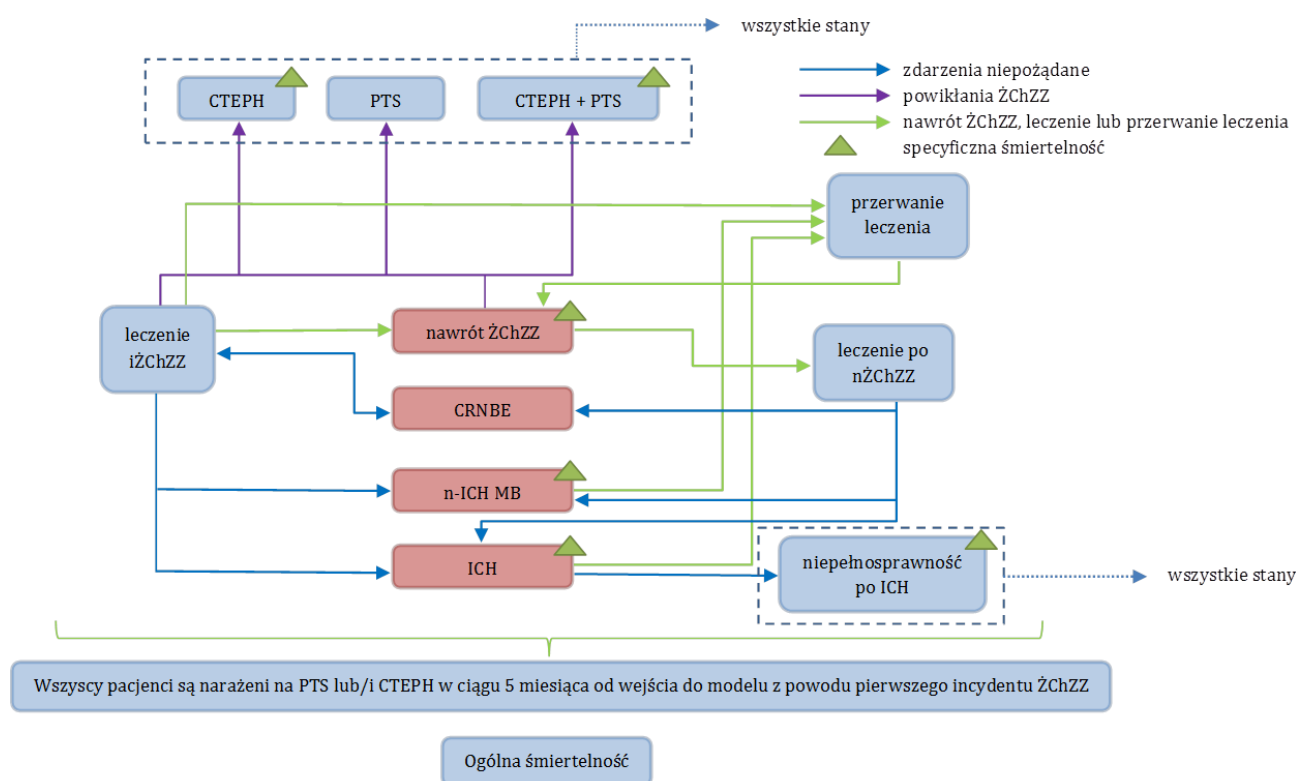
Przyjęto, iż pacjenci po nawrocie choroby rozpoczynają II linię leczenia z zastosowaniem rywaroksabanu lub dabigatranu (W I linii stosowane są edoksaban lub warfaryna). W scenariuszu podstawowym nie uwzględniono warfaryny i edoksabanu, aby struktura II linii leczenia nie wpłynęła na wyniki analizy.

Krwawienie jako powikłania związane z leczeniem według modelu mogą pojawić się jedynie u pacjentów przyjmujących terapię przeciwkrzepliwą. Pacjenci, u których wystąpiło krwawienie śródczaszkowe mogą doświadczyć stałej niepełnosprawności lub umrzeć.

W modelu występują 3 współistniejące stany zdrowia: zespół pozakrzepowy (PTS), przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) oraz niepełnosprawność po krwawieniu śródczaszkowym. Specyficzne ryzyko zgonu występowało u pacjentów z nawrotem zatorowości płucnej, CTEPH i poważnym krwawieniem, a także u pacjentów z niepełnosprawnością po krwawieniu śródczaszkowym.

Pacjenci z zatorowością płucną narażeni są na CTEPH, natomiast pacjenci z zakrzepicą żył głębokich narażeni są na wystąpienie PTS, PTS + CTEPH. Do modelu włączani są jednak pacjenci bez rozróżnienia czy występuje u nich zakrzepica żył głębokich, czy zatorowość płucna.

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



iŻChZZ – pierwszy epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

nŻChZZ – nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

ICH – krwawienie śródczaszkowe

n-ICH MB – poważne krwawienie inne niż śródczaszkowe

CRNMB – klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 27]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Analiza minimalizacji kosztów

Skuteczność kliniczna

Ze względu na fakt, iż wyniki analizy klinicznej wykazały podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa dla nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych w modelu nie uwzględniono efektów zdrowotnych.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono jedynie koszty różniące, czyli koszty leków: edoksabanu i komparatorów (dabigatranu i rywaroksabanu) oraz heparyn drobnocząsteczkowych. Pominięto koszty monitorowania leczenia oraz koszty działań niepożądanych.

Koszt leku Lixiana

Założono, iż dwie prezentacje leku Lixiana zostaną włączone do grupy limitowej 22.0 Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych i będą dostępne za odpłatnością na poziomie 30%. Przyjęto jednakową cenę zbytu netto wynoszącą [redacted] zł za opakowanie zawierające 30 tabletek po 30 mg i 60 mg edoksabanu. Na podstawie badania Hokusai-VTE przyjęto, iż niższą dawkę leków przyjmuje 17,8% pacjentów, natomiast dawkę 60 mg dziennie przyjmuje 82,2%.

Koszt leku Pradaxa (dabigatran)

We wnioskowanym wskazaniu refundowane są dwie prezentacje leku Pradaxa (eteksylan dabigatranu) w dawce 110 mg i 150 mg. Ceny preparatów zaczerpnięto częściowo z Obwieszczenia MZ z dn. 29 czerwca 2016 r. (aktualny na dzień złożenia wniosku). Jednakże ze względu na zmianę DDD dla dabigatranu przez WHOCC (z 220 mg na 300 mg) wnioskodawca w analizie wykorzystał obliczenia własne dotyczące cen i wysokości limitu finansowania. Ze względu na fakt, iż lek Pradaxa w dawce 110 mg jest refundowany również w innym wskazaniu w analizie wnioskodawcy zdecydowano się nie przyjmować struktury rynku na podstawie danych NFZ, a na podstawie założeń przedstawionych w analizie weryfikacyjnej leku Pradaxa z 2014 r., gdzie według założeń wnioskodawcy przyjęto, iż 25% pacjentów będzie stosowało prezentację leku zawierającą 110 mg substancji czynnej, natomiast 75% pacjentów będzie stosowało prezentację zawierającą 150 mg.

Koszt leku Xarelto (rywaroksaban)

W leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ refundowane są 3 prezentacje leku Xarelto (14 tabl. po 15mg, 42 tabl. po 15 mg i 14 tabl. po 20 mg). Podobnie jak w przypadku dabigatranu wartość DDD rywaroksabanu także uległa zmianie (z 10 mg na 20 mg), co nie zostało uwzględnione w Obwieszczeniu MZ z dn. 29 czerwca 2016 r., stąd wnioskodawca przeprowadził oszacowania własne dla cen i wysokości limitu finansowania. Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Xarelto przyjęto, iż przez pierwsze 21 dni terapii pacjenci przyjmują lek w dawce 30 mg, czyli prezentacje zawierające 15 mg substancji czynnej w opakowaniu po 14 i 42 tabl., a następnie od 22. dnia przyjmują lek w dawce 20 mg, czyli prezentację zawierającą 20 mg. Odsetek pacjentów stosujących dwie prezentacje leku w okresie pierwszych 21 dni oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres od stycznia do grudnia 2015 r. Przyjęto, iż opakowanie 14 tabletek stosuje 53,35% pacjentów, natomiast opakowanie zawierające 42 tabletki stosuje 46,65% pacjentów.

Koszt heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz)

Założono, że 100% pacjentów stosujących edoksaban i dabigatran stosuje na początku leczenia heparyny drobnocząsteczkowe. Przyjęto również, na podstawie analizy weryfikacyjnej dla leku Pradaxa z 2014 r., iż 65% pacjentów przyjmujących rywaroksaban, również początkowo przyjmuje HDCz. W modelu pacjenci stosujący edoksaban przyjmują HDCz przez 7 dni, natomiast pacjenci przyjmujących dabigatran i rywaroksaban przyjmują heparynę przez 6 dni. Całkowity koszt stosowania HDCz dla każdego ramienia analizy obliczono jako iloczyn odsetka stosujących, czasu stosowania i kosztu dobowego.

Dyskontowanie

W CMA nie przeprowadzono dyskontowania, ze względu na krótki horyzont analizy.

Szczegółowe zestawienie parametrów modelu zamieszczono na str. 24-25 AE wnioskodawcy.

Analiza kosztów-użyteczności

Skuteczność kliniczna

Jako prawdopodobieństwa różniące, czyli zależne od terapii przyjęto prawdopodobieństwo nawrotu choroby oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (krwawień). Prawdopodobieństwa: powikłań ŻChZZ, niepełnosprawności po krwawieniu śródczaszkowym, nawrotu u pacjentów nieleczonych oraz zgonu uznano za jednakowe. Zostały one przyjęte za autorami oryginalnego modelu.

Ze względu na dwie linie leczenia, przyjęto dwa zestawy prawdopodobieństw: dla zdarzeń raportowanych do pierwszego nawrotu choroby i po pierwszym nawrocie choroby. Parametry dotyczące prawdopodobieństw

nawrotów lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych w I linii leczenia oparte zostały na analizie post-hoc badania Hokusai-VTE. Natomiast parametry zależne od terapii, ale nieróżniące porównywanych ramion w modelu związane z II linią terapii przyjęto za autorami oryginalnego modelu.

W ramieniu VKA wykorzystano parametry kliniczne warfaryny, zgodnie z wyborem komparatora w badaniu Hokusai-VTE. Wnioskodawca opierając się na polskich wytycznych klinicznych wskazał, iż acenokumarol i warfaryna posiadają podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz podobną skuteczność, w związku z tym uznał, iż leki te mogą być traktowane równorzędnie i stanowić jeden komparator.

Prawdopodobieństwa przejść

I linia leczenia

Pierwszy nawrót ŻChZZ i prawdopodobieństwa krwawień ze względu na różnicę w raportowaniu częstości zdarzeń w dwóch kolejnych 6-miesięcznych okresach w badaniu Hokusai-VTE w modelu przyjęto osobne prawdopodobieństwa dla tych zdarzeń w czasie pierwszych 6 miesięcy i po 7. miesiącu terapii. W przypadku braku leczenia, miesięczne prawdopodobieństwo oszacowano na podstawie badania Prandoni 2007 na 0,42%.

II linia leczenia

Oszacowania wszystkich parametrów dla II linii leczenia zostały dokonane w ramach analizy sieciowej przez autorów oryginalnego modelu. Do obliczeń wykorzystano ryzyko zdarzeń w ciągu pierwszych 6. miesięcy, ze względu na założenie, iż II linia terapii będzie trwała 6 miesięcy.

Założono, iż w II linii leczenia pacjenci przyjmują rywaroksaban i dabigatran. Prawdopodobieństwo nawrotu ŻChZZ i krwawień dla terapii warfaryną przyjęto na tym samym poziomie jak w I linii leczenia. Natomiast prawdopodobieństwa w przypadku stosowania edoksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu szacowano przy wykorzystaniu ilorazu szans porównania z warfaryną.

Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia w modelu następuje w przypadku wystąpienia krwawienia.

Prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH

Prawdopodobieństwo wystąpienia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego uwzględniono w 4. cyklu, ze względu na konieczność obserwacji objawów przez pierwsze 3 miesiące. Prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH oszacowano na podstawie badania Guerin 2014, ważąc ryzyko z badania odsetkiem chorych z zatorowością płucną włączonych do modelu na podstawie badania Hokusai-VTE. Przyjęto osobne prawdopodobieństwa zdarzenia po pierwszym epizodzie i po nawrocie ZP, ze względu na różne odsetki pacjentów z ZP w subpopulacjach.

Prawdopodobieństwo wystąpienia PTS

W modelu uwzględniono jedynie ciężką postać zakrzepicy żył głębokich, ze względu na fakt, iż łagodna i umiarkowana postać mają niewielki wpływ na jakość życia. Prawdopodobieństwo wystąpienia PTS oszacowano na podstawie badania Prandoni 1997. Prawdopodobieństwo z badania ważono odsetkiem chorych z ŻŻG. W modelu wykorzystano prawdopodobieństwo jednorazowo wśród wszystkich pacjentów z ŻŻG.

Prawdopodobieństwo niepełnosprawności po ICH

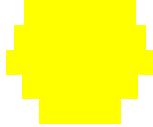
Na podstawie badania Rosand 2004 przyjęto, iż prawdopodobieństwo niepełnosprawności po epizodzie ICH wynosi 65,3%. Prawdopodobieństwo to zastosowano jednorazowo w populacji pacjentów po ICH.

Prawdopodobieństwo zgonu

W modelu dla stanów zdrowia, które nie wpływają na śmiertelność przyjęto ogólnopopulacyjne ryzyko zgonu ważone odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji badania Hokusai-VTE. Natomiast nawrót ŻChZZ, krwawienie śródczaszkowe, inne niż śródczaszkowe poważne krwawienie, niepełnosprawność po krwawieniu śródczaszkowym, CTEPH (przyjęto inne prawdopodobieństwo dla prawdopodobieństwa występującego w horyzoncie miesięcznym i dożywotnym) wiązały się ze specyficzną śmiertelnością. Dla nawrotu ZP i poważnych krwawień prawdopodobieństwo uwzględniono jednorazowo.

Tabela 25. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy

Parametr modelu		Wartość	Źródło
Parametry kliniczne I linii terapii			
Prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ (w cyklu)	warfaryna	1.-6. msc. terapii	0,30%
		po 6. msc. terapii	0,04%
	edoksaban	1.-6. msc. terapii	0,25%
			Na podstawie badania Hokusai-VTE

Parametr modelu		Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo CRNMB (w cyklu)	warfaryna	po 6. msc. terapii	0,03%
		1.-6. msc. terapii	1,32%
	edoksaban	po 6. msc. terapii	0,35%
		1.-6. msc. terapii	1,04%
Prawdopodobieństwo n-ICH MB (w cyklu)	warfaryna	po 6. msc. terapii	0,31%
		1.-6. msc. terapii	0,17%
	edoksaban	po 6. msc. terapii	0,06%
		1.-6. msc. terapii	0,19%
Prawdopodobieństwo ICH (w cyklu)	warfaryna	po 6. msc. terapii	0,03%
		1.-6. msc. terapii	0,05%
	edoksaban	po 6. msc. terapii	0,03%
		1.-6. msc. terapii	0,01%
Parametry kliniczne II linii terapii			
Prawdopodobieństwa nawrotu ŻChZZ (w cyklu)	warfaryna	0,30%	
	edoksaban		
	dabigatran		
	rywaroksaban		
Prawdopodobieństwo CRNMB (w cyklu)	warfaryna	1,32%	
	edoksaban		
	dabigatran		
	rywaroksaban		
Prawdopodobieństwo n-ICH MB (w cyklu)	warfaryna	0,17%	
	edoksaban		
	dabigatran		
	rywaroksaban		
Prawdopodobieństwo ICH (w cyklu)	warfaryna	0,05%	
	edoksaban		
	dabigatran		
	rywaroksaban		
Parametry kliniczne niezależne od terapii			
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia		0,00%	Założenie wnioskodawcy
Prawdopodobieństwo wystąpienia CTEPH (w cyklu)	po pierwszym epizodzie ZP	1,93%	Guerin 2014, Hokusai-VTE
	po nawrocie ZP	2,71%	
Prawdopodobieństwo wystąpienia PTS (w cyklu)	po pierwszym epizodzie ZŻG	2,09%	Prandoni 2007, Hokusai-VTE
	po nawrocie ZŻG	1,85%	
Prawdopodobieństwo niepełnosprawności po ICH (w cyklu)		65,3%	Rosand 2004
Specyficzne prawdopodobieństwo zgonu dla poszczególnych stanów zdrowia	nZP (prawdopodobieństwo jednorazowe)	6,14%	Furlan 2012
	n-ICH MB (prawdopodobieństwo jednorazowe)	6,06%	Hokusai-VTE
	ICH (prawdopodobieństwo jednorazowe)	26,09%	
	niepełnosprawność po ICH (w cyklu)	3,27%	Flaherty 2006
	CTEPH (horyzont ≤1 miesiąc) (w cyklu)	4,40%	Mayer 2006
	CTEPH (horyzont >1 miesiąc) (w cyklu)	0,20%	Saouti 2009

ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, CRNMB - klinicznie istotne mniejsze krwawienie, n-ICH MB - poważne krwawienie inne niż śródczaszkowe, ICH - krwawienie śródczaszkowe, CTEPH - zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, PTS - zespół pozakrzepowy, ZŻG - zakrzepica żył głębokich, ZP - zatorowość płucna

Uwzględnione koszty

Koszty leków

Ceny edoksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu zostały oszacowane w sposób opisany w analizie minimalizacji kosztów.

Cenę leków z grupy VKA oszacowano jako uśredniony koszt dzienny terapii warfaryną i acenokumarolem, ważony odsetkiem stosowania powyższych leków w ŻChZZ. Najczęściej stosowaną dawkę leków ustalono na podstawie

schematu dawkowania zamieszczonego w ChPL leków zawierających powyższe substancje: dla warfaryny 5 mg i dla acenokumarolu 4 mg. Natomiast DDD przyjęto na podstawie WHOCC: dla warfaryny 7,5 mg i dla acenokumarolu 5 mg.

Średni dzienny koszt heparyn drobnocząsteczkowych oraz całkowite koszty leczenia HDCz w poszczególnych ramionach terapii oszacowano w sposób opisany w analizie minimalizacji kosztów. W przypadku warfaryny przyjęto na podstawie badania Hokusai-VTE, iż 100% pacjentów przyjmuje HDCz przez 7 dni.

Koszty diagnostyki, hospitalizacji i monitorowania

Przyjęto identyczne koszty związane z diagnostyką prowadzoną w przypadku pierwszego incydentu choroby, jak i jej nawrotu.

Przyjęto, iż wszyscy chorzy z ZP i 30% pacjentów z ZŻG wymaga hospitalizacji.

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 koniecznością kontroli wskaźnika aktywności protrombiny INR, co wymaga częstszego monitorowania (zwiększona liczba wizyt obserwowana jest zwłaszcza w 1. miesiącu leczenia). Wnioskodawca wskazał, iż częstość wizyt ambulatoryjnych w AE przyjęto na podstawie opinii ekspertów, wykorzystanych w analizie dla leku Pradaxa z 2014 r. W wersji papierowej analizy przyjęto, iż pacjent przyjmujący VKA odbywa 2 wizyty związane z dostosowaniem dawki w czasie 1 miesiąca, po czym od 2 miesiąca leczenia wizyty odbywają się 0,5 x na miesiąc, czyli 1 raz na dwa miesiące.

Koszty powikłań

W modelu uwzględniono koszty powikłań związanych z leczeniem: poważnych krwawień śródczaszkowych, poważnych krwawień innych niż śródczaszkowe, klinicznie istotnych mniejszych krwawień oraz koszty powikłań ŻChZZ tj. CTEPH i ciężkiego PTS.

Jako poważne krwawienia inne niż śródczaszkowe przyjęto krwawienie z przewodu pokarmowego. Ponadto założono, iż wszyscy pacjenci, którzy doświadczają tego powikłania wymagają hospitalizacji. Oszacowań kosztów dokonano na podstawie statystyk JGP z 2015 r. dotyczących rozpoznania ICD-10 – krwotok żołądkowo-jelitowy, nieokreślony. Z czterech grup JGP, w ramach których rozliczane są świadczenia na rzecz pacjentów z ww. rozpoznaniem uwzględniono 2 o najwyższych kosztach.

Do klinicznie istotnych mniejszych krwawień zgodnie z badaniem Hokusai-VTE zaliczono krwawienia wewnątrzgałkowe, dostawowe/domięśniowe, żołądkowo-jelitowe, z układu moczowo-płciowego i z nosa. Założono, iż 30% pacjentów z tym powikłaniem leczonych jest w warunkach szpitalnych, natomiast 70% w warunkach ambulatoryjnych.

W modelu przyjęto na podstawie analizy przeprowadzonej dla edoksabanu przez NICE w 2015 r., iż 56,8% pacjentów z CTEPH przechodzi zabieg endarterektomii płucnej. W modelu założono również, iż wszyscy pacjenci z CTEPH objęci są programem lekowym „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

Tabela 26. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy - koszty

Parametr modelu		Wartość	Źródło
Koszty leków NOAC (dzienna terapia)	dla NFZ	PLN	Założenie wnioskodawcy
	p. wspólna	PLN	
	dla NFZ	PLN	
	p. wspólna	PLN	
	dla NFZ	2,7027 PLN	Obwieszczenie MZ z dn. 29 czerwca 2016 r., AWA Pradaxa 2014 r.
	p. wspólna	10,0980 PLN	
	dla NFZ	3,6853 PLN	
	p. wspólna	10,2833 PLN	
	dla NFZ	5,5286 PLN	Obwieszczenie MZ z dn. 29 czerwca 2016 r., komun katy DGL
	p. wspólna	20,6771 PLN	

Parametr modelu		Wartość	Źródło
	dla NFZ	Xarelto®, 42 tabl., 15 mg, 5909990910663	5,5276 PLN
	p. wspólna		20,0838 PLN
	dla NFZ	Xarelto®, 14 tabl., 20 mg, 5909990910700	3,6850 PLN
	p. wspólna		10,4571 PLN
Koszty HDCz (średnia dzienna terapia)	perspektywa NFZ		5,1092 PLN
	perspektywa wspólna		5,5264 PLN
Koszty VKA (średnia dzienna terapia)	perspektywa NFZ		0,1029 PLN
	perspektywa wspólna		0,2377 PLN
Koszty diagnostyki ŻChZZ	świadczenia specjalistyczne ambulatoryjne W17		90,90 PLN
	świadczenia specjalistyczne ambulatoryjne W12/W17		63,63 PLN
	świadczenia kosztochłonne (TK: angiografia)		481,80 PLN
Koszt hospitalizacji związany z ŻChZZ	ZZG		642,42 PLN
	ZP		4594,43 PLN
Wizyta związana z dostosowywaniem dawki oraz w fazie przewlekłej żchzz		31,82 PLN	Na podstawie opinii ekspertów do analizy Pradaxa 2014, Zarządzenie Nr 109/2015/BP oraz średni koszt za punkt świadczeń w zakresie chirurgii naczyń
Koszt hospitalizacji związany z ICH		6960,81 PLN	Statystyki JGP 2015 r.
Koszt niepełnosprawności po ICH		4633,66 PLN	badanie EUROASPIRE III
Koszt hospitalizacji związanej z n-ICH MB		4709,32 PLN	Statystyki JGP 2015 r.
Koszt hospitalizacji związanej z CRNMB		966,48 PLN	Statystyki JGP 2015 r., AWA Pradaxa 2014
Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z CRNMB		142,79 PLN	Zarządzenie Nr 109/2015/BP
Koszt endarektomii płuc		8095,05 PLN	JGP: Q14 – Pomostowanie i rekonstrukcja naczyń pozaczaskowych i kończyn górnych
Koszty diagnostyki i leków w programie leczenia CTEPH		7907,04 PLN	Zarządzenie Nr 42/2016/DSOZ
Leczenie PTS	Pierwszy miesiąc		682,06 PLN
	Kolejne miesiące		544,90 PLN
			Założenia wnioskodawcy przy wykorzystaniu założeń analizy ekonomicznej Xarelto 2013, Statystyki JGP z 2015 r., Informator o zawartych umowach NFZ

NOAC – nowe doustne leki przeciwzakrzepowe, HDCz - heparyna drobnocząsteczkowa, VKA - antagoniści witaminy K, ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, CRNMB - klinicznie istotne mniejsze krwawienie, n-ICH MB - poważne krwawienie inne niż śródczaszkowe, ICH - krwawienie śródczaszkowe, CTEPH - zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, PTS - zespół pozakrzepowy

Użyteczności stanów zdrowia

Tabela 27. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy - użyteczności

Parametr modelu		Wartość	Źródło
Ogólnopopulacyjne wartości użyteczności	<25 lat	0,97	Golicki 2015 r.
	25-34 lata	0,96	
	35-44 lata	0,94	
	45-54 lata	0,90	
	55-64 lata	0,86	
	65-74 lata	0,82	
	>75 lat	0,73	
Użyteczności stanów związanych z ŻChZZ	ZP	0,67	Cohen 2014
	ZZG	0,71	
	ŻChZZ	0,69	

Parametr modelu	Wartość	Źródło
Względny dekrement związany z nawrotem ŻChZZ	20,16%	
Względne dekrementy związane z terapią	terapia NOAC	0,00%
	terapia VKA	1,27%
Względne dekrementy związane z zdarzeniami niepożądanymi i powikłaniami	CRNMB	5,00%
	n-ICH MB	31,58%
	ICH	65,26%
	niepełnosprawność po ICH	65,26%
	CTEPH	34,96%
	PTS	13,68%

NOAC – nowe doustne leki przeciwzakrzepowe, VKA - antagoniści witaminy K, ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, CRNMB - klinicznie istotne mniejsze krwawienie, n-ICH MB - poważne krwawienie inne niż śródczaszkowe, ICH - krwawienie śródczaszkowe, CTEPH - zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, PTS - zespół pozakrzepowy, ŻŻG - zakrzepica żył głębokich, ZP - zatorowość płucna

Dyskontowanie

W wariantcie podstawowy analizy kosztów-użyteczności uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

Szczegółowe zestawienie parametrów modelu zamieszczono na str. 55-58 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej

Horyzont czasowy	Wariant Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		Edoksaban	Dabigatran	Edoksaban	Dabigatran
6 mies.	Koszt leczenia [zł]				
	Koszt inkrementalny [zł]	-9,97		-35,64	
1 rok	Koszt leczenia [zł]				
	Koszt inkrementalny [zł]	-25,06		-76,87	
	Parametr	Edoksaban	Rywaroksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
6 mies.	Koszt leczenia [zł]				
	Koszt inkrementalny [zł]	-82,75		-272,94	
1 rok	Koszt leczenia [zł]				
	Koszt inkrementalny [zł]	-142,64		-354,37	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Lixiana w miejsce terapii dabigatranem w 6. miesięcznym horyzoncie czasowym jest tańsze z perspektywy NFZ o 9,97 zł i z perspektywy wspólnej o 35,64 zł. Stosowanie preparatu Lixiana w miejsce terapii rywaroksabanem wiąże się z wyższymi oszczędnościami, wynoszącymi odpowiednio 82,75 zł z perspektywy NFZ i 272,94 zł z perspektywy wspólnej.

W horyzoncie rocznym stosowanie leku Lixiana w miejsce terapii dabigatranem jest tańsze o 25,06 zł w perspektywie NFZ i o 76,87 zł w perspektywie wspólnej. Natomiast zastąpienie lekiem wnioskowanym terapii rywaroksabanem pozwala na oszczędności w wysokości 142,64 zł w perspektywie NFZ i 354,37 zł w perspektywie wspólnej.

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej horyzont dożywności (12 miesięcy terapii)

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Edoksaban	VKA	Edoksaban	VKA
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	632,82		2982,38	
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,0439		0,0439	
ICUR [zł/QALY]	14 399,37		67 861,94	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie edoksabanu w miejsce leków z grupy VKA prowadzi do nieznacznie większych efektów zdrowotnych przy wyższych kosztach z perspektywy płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej. Oszacowany ICUR wyniósł 14 399,37 zł/QALY z perspektywy NFZ i 67 861,94 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela poniżej zawiera wyniki analizy progowej wnioskodawcy. Została ona przeprowadzona zgodnie z **zapisami art. 13 ustawy o refundacji**, w związku z brakiem różnic w skuteczności terapii edoksabanem vs dabigatran lub rywaroksaban w analizowanych wskazaniach.

Tabela 30. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) edoksaban vs. dabigatran i rywaroksaban w zł

Porównywane technologie	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
6 mies.		
edoksaban vs dabigatran	nd*	256,87 [^]
edoksaban vs rywaroksaban	nd*	291,24 [^]
1 rok		
edoksaban vs dabigatran	nd*	257,28
edoksaban vs rywaroksaban	nd*	277,37

* wnioskodawca wskazał, iż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Lixiana, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Lixiana może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny).

[^] wartości zgodne z wynikami uzyskanymi w skrószycie Excel załączonym do AE wnioskodawcy.

W związku z brakiem różnic w skuteczności terapii złożonej w porównaniu z terapią skojarzoną tymi samymi substancjami czynnymi w analizowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił oszacowanie ceny zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Zgodnie z wnioskiem przy obliczaniu ceny progowej, założono, że ceny zbytu netto obu prezentacji leku Lixiana powinny być równe. Nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej dla leku Lixiana w perspektywie NFZ, gdyż bez względu na wysokość ceny wnioskowanego leku jego koszt z perspektywy NFZ będzie ograniczał ustalony dla enoksaparyny (Clexane) limit finansowania (lek Clexane stanowił limit finansowania w grupie 22.0 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 29 czerwca 2016 r.). W perspektywie wspólnej cena progowa edoksabanu względem dabigatranu wynosi 256,87 zł w perspektywie 6 mies. i 257,28 zł w perspektywie rocznej, natomiast względem rywaroksabanu 291,24 zł dla okresu 6 mies. i 277,37 zł dla 1 roku i w każdym przypadku jest wyższa niż wnioskowana cena zbytu netto ([redacted] zł).

Analiza kosztów-użyteczności

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy

wysokości progowej⁷, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 439,15 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ([REDACTED] zł).

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.

W związku z wykazaniem przewagi edoksabanu nad warfaryną w zakresie bezpieczeństwa w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza minimalizacji kosztów

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w której założono, iż pacjenci przyjmujący rywaroksaban nie przyjmują HDCz na początku terapii, gdyż ChPL leku Xarelto nie wskazuje konieczności stosowania heparyn, natomiast pacjenci przyjmujący dabigatran, stosują HDCz przez 5 dni zgodnie z ChPL leku Pradaxa. Analiza wrażliwości nie wpływa na wnioskowanie z analizy. Z perspektywy NFZ koszty leczenia edoksabanem są niższe niż koszty terapii dabigatranem o 4,86 zł i o 62,81 zł w porównaniu z rywaroksabanem w horyzoncie 6. miesięcznym. W przypadku perspektywy wspólnej oszczędności w porównaniu z dabigatranem wynoszą 30,06 zł, natomiast w porównaniu z rywaroksabanem 251,18 zł.

Analiza kosztów-użyteczności

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości (jedno- lub wielokierunkową) uwzględniając:

- alternatywne wartości użyteczności;
- stopy dyskontowe (0%/5%, 5%/5%, 0%/0%);
- strukturę terapii w II linii leczenia uwzględniającą zmianę wskazań refundacyjnych rywaroksabanu;
- strukturę terapii w II linii, uwzględniającą równe odsetki pacjentów stosujących edoksaban, dabigatran, rywaroksaban i preparaty z gr. VKA;
- wartości prawdopodobieństwa nawrotu (wpływ przyjęcia wartości skrajnych 95% CI);
- założenie, że wszystkie wizyty monitorujące odbywają się w ramach POZ;
- alternatywne koszty klinicznie istotnych klinicznie mniejszych krwawień (CRNMB) (najwyższe i najniższe koszty hospitalizacji i świadczeń zabiegowych);

Ponadto przeprowadzono analizę probabilistyczną w celu określenia niepewności wokół oszacowania ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z rozkładem niepewności przyjętym na podstawie oryginalnego modelu. Przyjęto, że odchylenie standardowe określonych parametrów jest równe 10-30% wartości przyjętych w analizie deterministycznej.

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 opłacalności⁸. 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 (0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów). 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 odporność wniosku o efektywności kosztowej terapii edoksabanem względem warfaryny.

⁷ aktualna na dzień złożenia wniosku i uwzględniona w analizie wnioskodawcy wysokość progowej wynosiła 125 955 zł/QALY; obecna jego wartość to 130 002 zł/QALY

⁸ 130 002 zł/QALY

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki oceny metodyki analizy ekonomicznej podano zbiorczo dla CMA i CUA. W przypadku odrębnych komentarzy dla przeprowadzonych analiz w kolumnie wynik oceny wskazano, której analizie one dotyczą.

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Technologię wnioskowaną porównano z antagonistami witaminy K w ramach CUA oraz dabigatranem i rywaroksabanem w ramach CMA. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Porównanie z warfaryną przeprowadzono z zastosowaniem analizy kosztów użyteczności. W ramach porównania z innymi inhibitorami czynnika Xa przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	CMA - TAK	W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie edoksabanu względem dabigatranu i rywaroksabanu. Nie wykazano różnic w skuteczności klinicznej. W ramach oceny bezpieczeństwa otrzymano istotne statystycznie wyniki wskazujące na większe ryzyko związane ze stosowaniem edoksabanu m.in. w zakresie częstości występowania krwawień ogółem, krwawienia z nosa, bólu głowy. Istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu edoksabanu dochodziło do poważny lub innych niż poważne klinicznie istotne krwawienia (względem dabigatranu) oraz w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, częstości występowania zdarzeń niepożądanych innych niż poważne, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów oraz częstości występowania krwawienia z nosa (względem rywaroksabanu).
	CUA -TAK	W ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w analizie klinicznej wykazano nie mniejszą skuteczność edoksabanu w porównaniu z terapią warfaryną w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego. Analiza punktów końcowych dot. zdarzeń niepożądanych wykazała niższą częstość wyst. zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie leczonej edoksabanem vs. pacjentów leczonych warfaryną. Należy zauważyć, iż część wyników klinicznych prezentowanych w analizie CUA pochodzi z analizy post-hoc badania Hokusai-VTE, która nie została przekazana Agencji, stąd nie ma możliwości weryfikacji przytoczonych w analizie wyników.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	CMA – horyzont 6. miesięczny oraz dodatkowo przedstawiono wyniki oszacowań dla perspektywy rocznej. W badaniu Hokusai-VTE punkty końcowe oceniano w perspektywie 12 miesięcy, jednak w przeprowadzonej analizie post-hoc oceniano punkty końcowe w okresie pierwszych 6 miesięcy i kolejnych 6. miesięcy. CUA – przyjęto horyzont dożywotni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	CMA – NIE	Ze względu na przyjęcie horyzontu czasowego krótszego niż 1 rok, zgodnie z wytycznymi AOTMiT nie zachodzi konieczność dyskontowania kosztów i efektów.
	CUA – TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	CMA – NIE	W analizie minimalizacji kosztów brak jest informacji dotyczącej użyteczności stanu zdrowia. Niemniej jednak, ze względu na wybraną technikę analityczną, wartości użyteczności nie wpływają na wnioskowanie.
	CUA - TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	CMA – NIE	W analizie minimalizacji kosztów nie dokonano wyboru zestawu użyteczności, jednak ze względu na brak wykazania różnic w efektach zdrowotnych, przyjęcie takich samych wartości użyteczności nie ma wpływu na koszty terapii.
	CUA - TAK	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analiza minimalizacji kosztów

Wybór techniki analitycznej przez wnioskodawcę w sytuacji podobnych wyników zdrowotnych pomiędzy edoksabanem a rywaroksabanem i dabigatranem jest zasadny. Jednakże należy zauważyć, iż założenie o wynikach zdrowotnych ww. technologii zostało oparte na wynikach porównania pośredniego o niskiej wiarygodności. Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny, czego uzasadnienie znajduje się w rozdziale 3.6.

Wnioskodawca wskazał, iż wybór 6. miesięcznego horyzontu czasowego został oparty na badaniu Hokusai-VTE. Okres ten oparty jest na przeprowadzonej analizie post-hoc, gdyż w badaniu Hokusai-VTE okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Długość horyzontu czasowego wynoszący 6 miesięcy nie ma wpływu na skuteczność terapii, niemniej jednak wnioskodawca przedstawił również wyniki oszacowań przeprowadzonych dla horyzontu rocznego co, jak wskazano, ma na celu ułatwienie interpretacji rocznych wyników analizy.

Zdaniem analityków Agencji w modelu nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analizy.

Analiza kosztów-użyteczności

W toku weryfikacji analitycy Agencji zapoznali się z raportem ERG oraz brytyjską rekomendacją refundacyjną dla edoksabanu – NICE 2015 (dokumenty dostarczone przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych).

W rekomendacji NICE 2015 przytoczono uwagi ERG, jednak wskazano, iż wątpliwości zgłoszone do struktury modelu nie miały istotnego wpływu na oszacowania.

W raporcie ERG odnaleziono informację, iż podmiot odpowiedzialny przeprowadziła analizę post-hoc badania Hokusai-VTE w celu dostarczenia wyników dla 6. miesięcznego okresu obserwacji, które zostały pozyskane przy zastosowaniu krzywej Kaplana-Meiera.

Pacjenci w modelu w przypadku nawrotu ŻChZZ powracali do oryginalnej terapii. Natomiast eksperci kliniczni ERG wskazali, iż pacjenci z nawrotem choroby powracają na terapię wyższą dawką leku stosowanego podczas pierwszego epizodu choroby lub zmieniają leczenie. W modelu przekazanym Agencji pacjenci po nawrocie choroby rozpoczynają terapię innymi lekami, tj.: rywaroksabanem lub dabigatranem.

Model oceniany przez ERG uwzględniał 2 tygodniowe cykle. W związku z krótkim trwaniem cyklu w raporcie zwrócono uwagę, iż uwzględnienie stanu nawrotu VTE jako stanu tunelowego nie pozwala na uwzględnienie jego wpływu na QoL dla dłuższego czasu. Niniejsza analiza uwzględnia miesięczne cykle, co w większym stopniu odpowiada okresowi, w trakcie którego nawrót VTE może wpływać na jakość życia pacjentów.

W raporcie ERG zwrócono uwagę na przeszacowanie liczby pacjentów przeżywających do 90 r.ż. W przedłożonym Agencji modelu również ponad 18% pacjentów przeżywa do powyższego wieku. Wydaje się, iż przeżywalność pacjentów w tej grupie chorych jest zbyt wysoka. Biorąc pod uwagę wyniki duńskiego badania kohortowego Sogaard 2014 w populacji pacjentów z ŻChZZ częściej niż w populacji bez ŻChZZ występowały choroby towarzyszące, w tym nowotwory, zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, chromanie przystankowe, przewlekłe choroby płuc, choroba wrzodowa i cukrzyca. Pacjenci w tej grupie chorych częściej przechodzili również operacje, co jest klasycznym czynnikiem ryzyka rozwoju ŻChZZ. W badaniu 30-dniowe ryzyko śmiertelności dla pacjentów z ŻChZZ oszacowano na poziomie 3%, dla pacjentów z ZP na poziomie 31%, podczas gdy w populacji porównywanej śmiertelność dla tego okresu wyniosła jedynie 0,4%. W porównaniu z populacją osób zdrowych współczynnik śmiertelności (ang. *mortality rate ratio*) dla okresu 1 roku do 10 lat i 11 do 30 lat był wyższy odpowiednio o 36% i 31% u pacjentów z ŻChZZ i 41% i 24% u pacjentów z ZP. W badaniu zaznaczono, iż w porównaniu z populacją ogólną populacja pacjentów z ŻChZZ ma znacznie wyższe wskaźniki śmiertelności z powodu ŻChZZ, innych chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów i chorób układu oddechowego.

W wytycznych NICE 2015 wymieniono przede wszystkim niepewności związane z założeniem, że niektóre działania niepożądane, takie jak przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i zespół pozakrzepowy były związane raczej z leczeniem, a nie z samą chorobą. Ponadto wykluczono możliwość zmiany leczenia po nawrocie ŻChZZ. Wątpliwości zgłoszono również w zakresie włączenia zarówno udaru niedokrwiennego, jak i krwotocznego do stanu zdrowia – udar. Udar niedokrwienny nie jest bowiem związany z leczeniem natomiast krwawienie śródczaszkowe jest powikłaniem leczenia. Połączenie tych zdarzeń stanowiło według NICE 2015 uproszczenie i nie było wiarygodne klinicznie. Ponadto miało potencjalny wpływ na podwójne liczenie krwotoku śródczaszkowego, ponieważ było również uwzględnione w stanie poważnego krwawienia. Zaznaczono jednak, iż pomimo że powyższe błędy są ważne metodologicznie, nie mają znaczącego wpływu na wyniki analizy kosztów-użyteczności, ze względu na niskie prawdopodobieństwo wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych, a także ze względu na fakt, iż dotyczyły one obydwóch ramion analizy. W modelu dostarczonym Agencji przez wnioskodawcę większość powyższych niepewności została skorygowana.

Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów-użyteczności, mając na względzie wyniki badania Hokusai-VTE należy uznać za zasadny.

W analizie wnioskodawcy koszty monitorowania leczenia warfaryną są przeszacowane, natomiast koszty monitorowania terapii edoksabanem są potencjalnie niedoszacowane. Podobne stanowisko w tym zakresie zajęło ERG. Wnioskodawca w dostarczonym modelu nie uwzględnił konieczności monitorowania terapii edoksabanem pomimo iż, zdaniem Agencji, może istnieć konieczność monitorowania u pacjentów wydolności nerek. Zgodnie z ChPL Lixiana dawki powinny być zmniejszone o połowę w przypadku pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub małą masą ciała albo pacjentów przyjmujących określone leki. W przedłożonej analizie uwzględniono jedynie konieczność monitorowania terapii warfaryną.

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy wykorzystano dane kliniczne pochodzące z badania Hokusai-VTE w zakresie skuteczności warfaryny. Tymczasem w analizie uwzględniono koszty warfaryny i acenokumarolu. Wnioskodawca wskazał przy tym, iż efekty zdrowotne związane ze stosowaniem acenokumarolu są takie same jak dla warfaryny. Podejście to nie zostało jednak należycie uzasadnione ani poparte wiarygodnymi dowodami naukowymi. Uwzględnienie w analizie jedynie kosztów warfaryny w analizie wrażliwości nie wpływa jednak na wnioskowanie z analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wnioskodawcy zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r., ChPL leku Lixiana i komparatorów oraz badań klinicznych. Od 1 listopada 2016 r. obowiązuje Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2016 r., w którym zmianie uległa podstawa limitu finansowania w grupie limitowej 22.0, stąd w rozdziale 5.3.4 dokonano obliczeń własnych, uwzględniających powyższą zmianę.

Analiza minimalizacji kosztów

Wątpliwości budzi przyjęty w analizie odsetek pacjentów, którzy podczas terapii rywaroksabanem otrzymują również przez kilka pierwszych dni HDCz, wynoszący 65%. Należy zauważyć, iż w AE leku Pradaxa z 2014 r. odsetek ten został przyjęty na podstawie opinii ekspertów i sam wnioskodawca zaznaczył wówczas, iż założenie to jest obarczone niepewnością, w związku z czym w analizie wrażliwości pominięto koszty związane z przyjmowaniem HDCz. Co więcej należy zauważyć, iż w badaniach EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE odsetek pacjentów przyjmujących HDCz przez pierwsze dni podczas terapii rywaroksabanem wyniósł 83%. Z drugiej jednak strony ChPL Xarelto nie wskazuje konieczności stosowania HDCz w pierwszych dniach terapii. Podobne stanowisko przedstawiono w wytycznych IUA 2013. Przyjęte przez wnioskodawcę założenie o prowadzeniu terapii HDCz u pacjentów przyjmujących rywaroksaban, pomimo iż w ChPL nie wymienia się takiej konieczności wpływa tym samym na korzyść wnioskowanej terapii. Niemniej jednak wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której testowano scenariusz, w którym HDCz nie będzie stosowana podczas terapii rywaroksabanem.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż wnioskodawca arbitralnie przyjął udział w rynku poszczególnych prezentacji leku Pradaxa na podstawie AWA Pradaxa z 2014 r. Ze względu na fakt, iż prezentacja leku Pradaxa zawierająca 110 mg substancji czynnej jest refundowana również w innym wskazaniu brak jest możliwości zweryfikowania poprawności tego założenia.

Analiza kosztów-użyteczności

W AE wskazano, iż dane dotyczące prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych zostały zaczerpnięte z oryginalnego modelu. Należy zaznaczyć, iż dane źródłowe, które posłużyły do obliczeń prawdopodobieństw nie zostały dostarczone przez wnioskodawcę (wnioskodawca w ramach uzupełnienia analiz w ramach wymagań minimalnych przekazał raport ERG, rekomendację NICE 2015 wraz z prowadzoną korespondencją oraz fragment dokumentu *Cost-effectiveness model and budget impact model for edoxaban in VTE in Country*). Zgodnie z *Cost-effectiveness model and budget impact model for edoxaban in VTE in Country* źródło danych dotyczących wydarzeń w podziale na pierwsze 6 miesięcy terapii i okres od 7. miesiąca stanowi Hokusai-Supportive statistical analyses for Network Meta-Analysis, które nie zostały przekazane Agencji. Jednocześnie w dostarczonej wraz z modelem analizie weryfikacyjnej NICE odnaleziono nieco inne liczebności populacji doświadczających krwawień niż w przedłożonej przez wnioskodawcę analizie. Natomiast dane dotyczące zdarzeń w raporcie ERG zostały zaczerpnięte.

Wnioskodawca uwzględnił w modelu jednorazowo ważne prawdopodobieństwo wystąpienia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) i zespołu pozakrzepowego (PTS). Prawdopodobieństwa wystąpienia powyższych zdarzeń zostały zaczerpnięte z publikacji, w których okres obserwacji wynosił 26 miesięcy dla CTEPH i 12 miesięcy dla PTS, co nie zostało uwzględnione w obliczeniach dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia w 1 cyklu (1 miesiąc). Niemniej jednak uwzględnienie miesięcznego prawdopodobieństwa wystąpienia danego zdarzenia nie wpływa na wnioskowanie.

W modelu przyjęto, iż pacjenci ze stanu CRNMB-ittt (klinicznie istotne mniejsze krwawienie występujące podczas leczenia po pierwszym incydencie ŻChZZ) i CRNMB-rttt (klinicznie istotne mniejsze krwawienie występujące podczas leczenia po nawrocie ŻChZZ) mogą przejść do stanu nawrotu ŻChZZ z prawdopodobieństwem obliczonym na podstawie publikacji Prandoni 2007 dla okresu, w którym nie prowadzono leczenia. Tymczasem wnioskodawca wskazał, iż stan klinicznie istotnego mniejszego krwawienia nie powoduje przerwania leczenia, tym samym prawdopodobieństwo przejścia do stanu nawrotu ŻChZZ powinno zostać przyjęte za publikacją Hokusai-VTE dla mniejszego krwawienia związanego z I linią terapii na poziomie przyjętym dla pierwszych 6 miesięcy leczenia, natomiast dla mniejszego krwawienia związanego z II linią leczenia dla okresu dłuższego niż 6 miesięcy.

W analizie wnioskodawcy w modelu przyjęto uproszczenie, iż pacjenci ze stanu CRNMB-rttt przechodzą do stanu nawrotu lub stanu określającego 5 miesiąc terapii po istniejącym nawrocie. Natomiast ryzyko powstania CRNMB dotyczy pacjentów w każdym miesiącu leczenia po nawrocie, tj. w okresie 6 miesięcy. Tym samym przyjęcie przez wnioskodawcę, iż pacjenci z mniejszym krwawieniem przechodzą do leczenia od 5. miesiąca terapii, skraca ich

czas łącznego leczenia do 2 miesięcy. Powyższe uproszczone założenie nie wpływa jednak na wnioskowanie z analizy.

Wątpliwości budzi także arbitralne przyjęcie, iż użyteczność stanu zdrowia pacjentów będących w stanie niepełnosprawności po krwawieniu śródczaszkowym jest taka sama jak pacjentów, podczas krwawienia śródczaszkowego.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizie minimalizacji kosztów nie poinformował o przeprowadzeniu walidacji modelu. W analizie użyteczności kosztów została przeprowadzona walidacja polegająca na zrównaniu wszystkich kosztów jednostkowych do zera, przyjęciu zerowej częstości występowania poszczególnych zdarzeń w porównywanych grupach oraz przyrównaniu wartości użyteczności do zera. Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji. W toku weryfikacji analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W toku weryfikacji analitycy Agencji zidentyfikowali niespójność danych zawartych w AE z danymi zawartymi w dokumentach przekazanych przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień wymagań minimalnych, tj. dokumentacji związanej z oceną leku przez NICE w 2015 r. W analizie dostarczonej przez wnioskodawcę w zakresie prawdopodobieństwa krwawień CRNMB w ramieniu warfaryny i edoksabanu w 1.- 6. miesiącu terapii liczba pacjentów doświadczających krwawień wynosi 316 osób, natomiast według dokumentu Company clarification letter responses jest to [] osób. W przypadku edoksabanu liczba pacjentów wynosi odpowiednio 251 i [] pacjentów.

Nie jest również znany sposób ekstrakcji danych dotyczących zdarzeń po pierwszym epizodzie i po nawrocie ZP, wykorzystanych w celu obliczenia prawdopodobieństwa wystąpienia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. W kalkulatorze dostarczonym przez wnioskodawcę w obliczeniach proporcji pacjentów z zatorowością płucną na początku badania wykorzystano wartość 3308, która nie odpowiada liczebności grupy pacjentów z zatorowością płucną wskazanej w publikacji Buller 2013, wynoszącej 3319 osób.

Wnioskodawca poinformował, iż dane dotyczące liczby wizyt ambulatoryjnych zostały zaczerpnięte z analizy przeprowadzonej w 2014 r. dla leku Pradaxa. Analiza założeń wnioskodawcy wskazuje jednak, iż dane te zostały wykorzystane wybiórczo. W obecnej analizie przyjęto, iż jedynie pacjenci przyjmujący VKA wymagają wizyt ambulatoryjnych w fazie przewlekłej 0,5 x w miesiącu. W analizie dla leku Pradaxa znajdują się natomiast informacje, iż pacjenci stosujący VKA zgłaszają się na wizyty u lekarza 0,5 x w miesiącu, natomiast pacjenci stosujący NOAC zgłaszają się na wizyty średnio 0,4 x w miesiącu. Wizyty takie nie zostały uwzględnione w AE wnioskodawcy. Co więcej analitycy Agencji zidentyfikowali rozbieżność pomiędzy wersją papierową analizy, a dostarczonym modelem w zakresie częstości wizyt ambulatoryjnych w leczeniu ŻChZZ. W modelu dostarczonym w programie Excel przyjęto 4 wizyty związane z dostosowaniem dawki (w porównaniu z dwoma w analizie papierowej) oraz 1 wizytę ambulatoryjną miesięcznie w fazie przewlekłej choroby (w wersji papierowej analizy przyjęto 0,5 wizyty miesięcznie).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza minimalizacji kosztów

W związku z obowiązywaniem od 1 listopada 2016 r. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zmianie uległ lek stanowiący podstawę limitu finansowania w grupie 22.0. Obecnie podstawę limitu finansowania wyznacza lek Neoparin (enoksyparyna), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml. W związku z powyższym dokonano obliczeń własnych uwzględniających powyższą zmianę, przy uwzględnieniu DDD zgodnymi z zaleceniami WHO.

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu nowej podstawy limitu finansowania

Horyzont Czasowy	Wariant Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		Edoksaban	Dabigatran	Edoksaban	Dabigatran
6 mies.	Koszt leczenia [zł]	[]	[]	[]	[]
	Koszt inkrementalny [zł]	-6,40		-25,05	

Horyzont Czasowy	Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Parametr	Edoksaban	Dabigatran	Edoksaban	Dabigatran
1 rok	Koszt leczenia [zł]				
	Koszt inkrementalny [zł]	-17,91		-55,68	
	Parametr	Edoksaban	Rywaroksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
6 mies.	Koszt leczenia [zł]				
	Koszt inkrementalny [zł]	-59,32		-260,48	
1 rok	Koszt leczenia [zł]				
	Koszt inkrementalny [zł]	-104,97		-330,17	

Przyjęcie nowej podstawy limitu wpływa na zmniejszenie różnicy w kosztach stosowania terapii wnioskowanej względem terapii dabigatranem i rywaroksabanem bez względu na przyjętą perspektywę analizy. Zmiana podstawy limitu nie wpływa na zmianę wnioskowania.

Oszacowania własne Agencji wskazują na zmniejszenie oszczędności płatnika wynikającej ze stosowania edoksabanu zamiast dabigatranu względem scenariusza podstawowego w perspektywie 6 miesięcy o 3,57 zł, a w perspektywie rocznej o 7,15 zł, natomiast w perspektywie wspólnej odpowiednio o 10,59 zł i 21,19 zł. Natomiast w zestawieniu z rywaroksabanem oszczędności stają się mniejsze w perspektywie NFZ w okresie 6 mies. o 23,43 zł, a w perspektywie rocznej o 37,67 zł. W perspektywie wspólnej oszczędności są mniejsze odpowiednio o 12,46 zł i 24,20 zł.

Analiza progowa

Tabela 33. Wyniki analizy progowej (cena zbytu netto) edoksaban vs. dabigatran i rywaroksaban w zł przy uwzględnieniu nowej podstawy limitu finansowania

Porównywane technologie	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
6 mies.		
edoksaban vs dabigatran	nd*	255,33
edoksaban vs rywaroksaban	nd*	289,44
1 rok		
edoksaban vs dabigatran	nd*	255,73
edoksaban vs rywaroksaban	nd*	275,61

* Limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Lixiana, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto preparatu Lixiana może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ

Przy uwzględnieniu, iż lek Neoparin stanowi podstawę limitu finansowania w perspektywie wspólnej cena progowa edoksabanu względem dabigatranu wynosi 255,33 zł w perspektywie 6 mies. i 255,73 zł w perspektywie rocznej, natomiast względem rywaroksabanu 289,44 zł dla okresu 6 mies. i 275,61 zł dla 1 roku i w każdym przypadku jest wyższa niż wnioskowana cena zbytu netto ([] zł).

W związku z faktem, iż wnioskodawca uwzględnił w swoich obliczeniach zmianę DDD dabigatranu i rywaroksabanu zgodnie Indexem kodów ATC WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology, natomiast w Obwieszczeniu MZ z dnia 25 października 2016 r. ceny leków obliczane są niezmiennie na podstawie nieaktualnych DDD, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia z wykorzystaniem DDD uwzględnionych w Obwieszczeniu. Wyniki obliczeń własnych nie zmieniają wnioskowania z analizy minimalizacji kosztów.

Analiza kosztów-użyteczności

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

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu nowej podstawy limitu finansowania i zmian cen warfaryny

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Edoksaban	VKA	Edoksaban	VKA
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	346,45		2982,38	
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]	0,0439		0,0439	
ICUR [zł/QALY]	7883,31		67 300,20	

Oszacowany ICUR dla stosowania edoksabanu w miejsce leków z grupy VKA przy uwzględnieniu nowego limitu finansowania wynosi 7883,31 zł/QALY z perspektywy NFZ i jest o 516,16 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 progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W związku ze zmianą wartości progu efektywności kosztowej określonego w ustawie o refundacji po przedłożeniu analiz przez wnioskodawcę w ramach obliczeń własnych wyznaczono cenę progową w perspektywie wspólnej w odniesieniu do aktualnej wartości progu wynoszącej 130 002 zł/QALY i przy uwzględnieniu nowej podstawy limitu finansowania. Oszacowana cena progowa wyniosła 454,01 zł i jest wyższa niż proponowana cena zbytu netto dwóch prezentacji leku Lixiana () zł).

Ponadto dokonano obliczeń ICUR, uwzględniających częstotliwość wizyt ambulatoryjnych w ramieniu VKA zaprezentowaną w wersji papierowej dostarczonej analizy, tj.: 2 wizyty podczas dostosowywania dawki oraz 1 wizyta na dwa miesiące w fazie przewlekłej. Otrzymane wyniki odniesiono do obliczeń własnych dokonanych dla nowego limitu finansowania. Obliczony ICUR był wyższy w perspektywie NFZ i w perspektywie wspólnej o 5418,85 zł/QALY. W każdej perspektywie obliczony ICUR był niższy od progu opłacalności.

Wnioskodawca przyjął miesięczne prawdopodobieństwa pierwszego nawrotu ŻChZZ na podstawie badania Hokusai-VTE. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w cyklu dla warfaryny według założeń wynosi 0,30% w okresie pierwszych 6 miesięcy i 0,04% w okresie od 7. miesiąca. Analogicznie dla edoksabanu przyjęto wartości prawdopodobieństw wynoszące i . Biorąc pod uwagę fakt, iż wyniki badania Hokusai-VTE nie wykazały istotności statystycznej w zakresie parametrów OR i RD dla powyższego punktu końcowego, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przy założeniu, iż prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w obydwu ramionach badania są takie same. Powyższe założenie nie wpłynęło na wnioskowanie z analizy.

5.4. Komentarz Agencji

W ocenianej AE, przedstawiono porównanie kosztów edoksabanu względem dabigatranu i rywaroksabanu za pomocą minimalizacji kosztów oraz edoksabanu względem leków z grupy VKA z zastosowaniem metody kosztów-użyteczności. W świetle dostępnych dowodów uznano wybór technik analitycznych za uzasadniony.

W ramach wyszukiwania innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanych wskazań wnioskodawca dostarczył rekomendację NICE 2015 wraz z raportem ERG oceniającym wnioskowany lek, a także publikację Preblich 2015. Na potrzeby wydania rekomendacji NICE 2015 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania edoksabanu vs. warfaryna, dabigatran i rywaroksaban. Główne uwagi przedstawione w rekomendacji NICE do modelu wnioskodawcy zostały uwzględnione w modelu przekazanym AOTMiT. Oszacowany ICUR względem terapii warfaryną był niższy od progu opłacalności. W rekomendacji NICE wskazano jednak, iż oszacowania ICUR są wysoce niewiarygodne ze względu na niepewność dotyczącą parametrów i struktury modelu.

Publikacja Preblich 2015 stanowi analizę efektywności kosztów edoksabanu vs warfaryny. W analizie tej uwzględniono, iż po każdym cyklu pacjenci mogą pozostać przy tej samej terapii lub ją zmienić. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględniono takiej możliwości. Podobnie jak w ocenianym modelu pacjenci po wystąpieniu zdarzeń niepożądanych pozostawali nieleczeni do końca horyzontu analizy. Uzyskana różnica w QALY była niższa niż w analizie wnioskodawcy i wyniosła jedynie 0,012. W analizie wykazano, iż stosowanie

edoksabanu w miejsce warfaryny wiąże się ze wzrostem kosztów za QALY, wynoszącym 86 889,14 zł (obliczenia wnioskodawcy).

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak możliwości zweryfikowania prawdopodobieństw zdarzeń obliczonych dla okresów 1-6 miesięcy i po 6 miesiącu, które następnie posłużyły do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej. Wprawdzie wnioskodawca dostarczył dokumenty przekazane w ramach prowadzonej analizy ERG, jednakże nie jest możliwa weryfikacja wszystkich danych źródłowych. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż na wzrost kosztów w ramieniu VKA wpływa konieczność monitorowania terapii, które nie zostało uwzględnione w ramieniu edoksabanu.

W celu zobrazowania różnic pomiędzy analizowanym lekiem a jego komparatorami, przedstawiono zestawienie wyników analizy ekonomicznej obecnie analizowanego leku oraz wyników z AWA leku Xarelto z 2013 r. i leku Pradaxa z 2014 r.

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej – analiza kosztów-użyteczności vs VKA

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Edoksaban				
Parametr	Edoksaban	VKA	Edoksaban	VKA
Efekt inkrementalny [QALY]	0,0439		0,0439	
ICUR [zł/QALY]	14 399,37		67 861,94	
Dabigatran				
Parametr	Dabigatran	VKA	Dabigatran	VKA
Efekt inkrementalny [QALY]	■		■	
ICUR [zł/QALY]	■		■	
Rywaroksaban				
Parametr	Rywaroksaban	VKA	Rywaroksaban	VKA
Efekt inkrementalny [QALY]	■		■	
ICUR [zł/QALY]	■		■	

Wyniki porównania wskazują, iż w analizie przeprowadzonej dla dabigatranu oszacowano najwyższy efekt QALY względem leków z grupy VKA w porównaniu z edoksabanem i rywaroksabanem. Jednocześnie jednak analiza przeprowadzona dla edoksabanu wykazała najniższy wzrost kosztów względem terapii VKA zarówno w perspektywie NFZ, jak i wspólnej.

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej edoksaban i dabigatran vs rywaroksaban*

Horyzont Czasowy	Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Parametr	Edoksaban	Rywaroksaban	Edoksaban	Rywaroksaban
1 rok	Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
	Koszt inkrementalny [zł]	-143		-354	
1 rok	Parametr	Dabigatran	Rywaroksaban	Dabigatran	Rywaroksaban
	Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■
	Koszt inkrementalny [zł]	■		■	

*Wyniki zostały zaokrąglone do wartości całkowitych

Zestawienie wyników analizy minimalizacji kosztów edoksabanu i dabigatranu względem rywaroksabanu, wykazało, iż przy wnioskowanej cenie i przy uwzględnieniu proponowanego dla dabigatranu RSS, koszt

inkrementalny stosowania edoksabanu w miejsce rywaroksabanu jest wyższy niż stosowania dabigatranu w miejsce rywaroksabanu zarówno w perspektywie NFZ, jak i wspólnej.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lixiana (edoksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Perspektywa

NFZ i wspólna

Ze względu na dopłatę pacjenta do terapii preparatami Lixiana, wnioskodawca przeprowadził także analizę z perspektywy pacjentów.

Horizont czasowy

2 lata (styczeń 2017– grudzień 2018)

Porównywane scenariusze

Scenariusz „istniejący”

Zakłada brak refundacji produktu leczniczego Lixiana.

Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją leku Lixiana i zakwalifikowanie do istniejącej grupy limitowej „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”, z poziomem odpłatności – 30%. Założono także, że edoksaban częściowo przejmie udział w rynku rywaroksabanu i dabigatranu.

Uwzględnione koszty

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

Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych, zależnych od trendów sprzedażowych. W wariantcie minimalnym analizy przyjęto, że rynek leków z grupy NOAC ulegnie stabilizacji, i pozostanie na obecnym poziomie natomiast w wariantcie maksymalnym założono liniowy wzrost sprzedaży leków z grupy NOAC przyjmując, że edoksaban przejmie najwyższy udział dabigatranu, jaki miał miejsce od wprowadzenia leku do refundacji powiększony o 50% udziałów przejętych od rywaroksabanu.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie europejskich danych epidemiologicznych pochodzących z publikacji Heit 2016. Wykorzystując powyższe dane dot. zapadalności oraz dane GUS z 2015 roku, oszacowano średnią roczną liczbę pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo zatorową, stanowiącą sumę chorych z zatorowością płucną i zakrzepicą żył głębokich.

W AWB wnioskodawcy przyjęto założenie, że objęcie refundacją dodatkowego leku (Lixiana) nie wpłynie na zmianę liczebności pacjentów, tj. liczba leczonych osób nie będzie zależała od dostępności kolejnej opcji terapeutycznej.

Oszacowania populacji nie zostały uwzględnione w obliczeniach AWB, w związku z czym metoda jej oszacowania nie będzie omawiana w AWA. Szczegółowy opis tej metody znajduje się w rozdziale 2.3 AWB wnioskodawcy (str. 11–14).

Udziały w rynku

Analiza wnioskodawcy opiera się na założeniu, że dostępność edoksabanu wpłynie jedynie na częstość stosowania innych doustnych leków przeciwzakrzepowych (NOAC) dostępnych i refundowanych w Polsce (rywaroksaban i dabigatran), i tym samym nie wpłynie bezpośrednio na sprzedaż antagonistów witaminy K (VKA).

Sprzedaż preparatów zawierających rywaroksaban (Xarelto) i dabigatran (Pradaxa), oszacowano na podstawie danych sprzedażowych publikowanych przez NFZ za okres maj 2015 – marzec 2016. Otrzymane dane przeliczono na liczbę pacjentów objętych leczeniem w kolejnych miesiącach (liczba pacjentomiesięcy), a następnie dane te ekstrapolowano na podstawie równania trendu liniowego na okres objęty niniejszą analizą (przyjmując, że miesiąc obejmuje 30 dni). Na podstawie analizy trendów sprzedażowych w wariancie podstawowym założono stały wzrost sprzedaży preparatów NOAC.

W związku z ograniczeniem w maju 2016 roku refundacji leku Xarelto tylko do leczenia i profilaktyki nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób > 18 r.ż. wnioskodawca założył, że w scenariuszu „istniejącym” pacjenci stosujący dotychczas rywaroksaban w zatorowości płucnej oraz w ramach profilaktyki zatorowości płucnej i nawrotowej zakrzepicy żył głębokich zaczną przyjmować dabigatran. Na podstawie publikacji Hokusai-VTE przyjęto, że 30,4% pacjentów stosuje lek w ZP lub profilaktycznie po przebytej ZP. Odsetek przejścia rynku rywaroksabanu przez dabigatran w powyższym wskazaniu został wyznaczony na poziomie 28,61% (jako różnica pomiędzy średnim miesięcznym udziałem w rynku preparatów zawierających rywaroksaban przed zmianą wskazań refundacyjnych a udziałem w rynku w scenariuszu „istniejącym”). W modelu założono, iż podział rynku sprzedaży pomiędzy dwoma rodzajami opakowań preparatu Pradaxa wyniesie 75% i 25%, odpowiednio dla opakowania zawierającego tabletki po 150 mg i 110 mg (na podstawie materiałów dla leku Pradaxa).

Stopień przejścia rynku leków z grupy NOAC przez Lixiana w scenariuszu „nowym” wariancie podstawowym analizy wyznaczono na podstawie analogicznego przejścia rynku rywaroksabanu przez dabigatran po wprowadzeniu go do refundacji w marcu 2015 roku. Przyjęto, że oczekiwana dynamika sprzedaży edoksabanu może być odzwierciedleniem dynamiki sprzedaży dabigatranu. Zgodnie z założeniami wnioskodawcy edoksaban przejmie udziały dabigatranu powiększone o połowę udziałów rywaroksabanu w związku z zawężeniem wskazań refundacyjnych. Na podstawie badania Hokusai-VTE założono, że 17,8% pacjentów stosujących edoksaban będzie stosowało lek w dawce 30 mg, pozostali będą przyjmować preparat w dawce 60 mg.

Tabela 37. Średnie udziały leków z grupy NOAC w wariancie podstawowym na podstawie danych NFZ

Produkt leczniczy	Udział w grupie NOAC
Lixiana, 30 tabl., 30 mg	3,39%
Lixiana, 30 tabl., 60 mg	15,67%
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 5909990641260 - sprzedaż w ŻChZZ	4,77%
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 5909990887453	14,30%
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 5909990910601	3,96%
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 5909990910663	2,88%
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 5909990910700	55,04%
Łącznie	100,00%
Lixiana - łącznie	19,06%
Pradaxa - łącznie	19,06%
Xarelto łącznie	61,87%

NOAC – nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. *novel oral anticoagulant*); ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo zatorowa

Koszty dodatkowej terapii heparynami drobnocząsteczkowymi

W AWB w oszacowaniach kosztów całkowitych terapii ŻChZZ uwzględniono dodatkowy koszt stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz), przyjmując na podstawie ChPL, że w grupie edoksabanu i dabigatranu

100% pacjentów będzie stosowało terapię wstępną, natomiast w ramieniu rywaroksabanu [] – wartość przyjęta na podstawie opinii ekspertów zamieszczonych w AWA Pradaxa 2014. Założono, że czas stosowania HDCz w przypadku edoksabanu będzie wynosił 7 dni, natomiast w przypadku rywaroksabanu i dabigatranu 6 dni.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy

Obecnie produkt leczniczy Lixiana nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach i zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 22.0 z odpłatnością 30%. Proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności został oparty na poziomie odpłatności przyjętym dla innych leków z grupy NOAC w grupie limitowej 22.0.

Niemniej jednak zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, lek stosowany powyżej 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej. Miesięczny koszt stosowania leku Lixiana przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, więc wnioskowane prezentacje leku powinny być dostępne za odpłatnością ryczałtową.

W uzasadnieniu dla włączenia leków do istniejącej grupy limitowej wnioskodawca wskazał na podobny efekt zdrowotny / terapeutyczny oraz jednakowy zakres wskazań rejestracyjnych wnioskowanej interwencji i heparyn drobnocząsteczkowych. Przedstawione uzasadnienie w zakresie kwalifikacji do grupy limitowej jest wystarczające.

Koszty

Tabela 38. Koszty terapii poszczególnymi preparatami w zł

Preparat	Cena detaliczna	Refundacja NFZ	Liczba miesięcznych terapii w opak.	Koszt miesięcznej terapii	
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Lixiana, 30 tabl., 30 mg	[]	[]	1,00	[]	[]
Lixiana, 30 tabl., 60 mg	[]	[]	1,00	[]	[]
Pradaxa, 30 kaps., 110 mg, 5909990641260	151,47	40,54	0,50	81,08	302,94
Pradaxa, 30 kaps., 150 mg, 5909990887453	154,25	55,28	0,50	110,56	308,50
Xarelto, 14 tabl., 15 mg, 5909990910601	144,74	38,70	0,23	165,86	620,31
Xarelto, 42 tabl., 15 mg, 5909990910663	421,76	116,08	0,70	165,83	602,51
Xarelto, 14 tabl., 20 mg, 5909990910700	146,40	51,59	0,47	110,55	313,71

Wyniki zaokrąglono do dwóch miejsc po przecinku

Tabela 39. Całkowite koszty terapii HDCz w zł

Populacja	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Edoksaban	35,78	39,06
Dabigatran	30,67	33,48
Rywaroksaban	19,94	21,76

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji „pacjentoterapii”

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	355 005	425 354

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	67 678 (min. 13 857 – max. 89 679)	81 089 (min. 13 857 – max. 107 450)

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]		Perspektywa pacjenta [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz „istniejący”						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Pradaxa	12 635 183	15 139 013	37 604 333	45 056 132	24 969 150	29 917 119
Xarelto	27 129 288	32 505 318	80 637 660	96 617 086	53 508 372	64 111 769
HDCz	1 398 723	1 675 898	1 526 678	1 829 210	127 955	153 312
Koszty sumaryczne	41 163 194	49 320 229	119 768 671	143 502 428	78 605 477	94 182 200
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Pradaxa	6 983 696	8 367 608	20 784 600	24 903 345	13 800 904	16 535 737
Xarelto	25 623 235	30 700 821	76 161 150	91 253 495	50 537 914	60 552 675
HDCz	1 479 485	1 772 665	1 614 829	1 934 829	135 344	162 164
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Pradaxa	-5 651 487	-6 771 405	-16 819 733	-20 152 787	-11 168 246	-13 381 382
Xarelto	-1 506 053	-1 804 497	-4 476 510	-5 363 591	-2 970 458	-3 559 094
HDCz	80 762	96 767	88 151	-56 545	7 389	8 852
Koszty sumaryczne						

koszty zostały zaokrąglone do wartości całkowitych
HDCz – heparyny drobnocząsteczkowe

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę wykazały oszczędności bez względu na przyjętą perspektywę. Oszczędności te z perspektywy NFZ wynoszą od [] w latach 2017 – 2018, a dla porównania z perspektywy pacjenta odpowiednio od [] zł.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Populację oszacowano na podstawie komun katów DGL publikowanych przez NFZ. Jak sam wnioskodawca zaznaczył, oszacowania te mogą być obciążone niewielkim błędem wynikającym z refundacji preparatu Pradaxa 110 mg także w innym wskazaniu (brak możliwości obliczeń wyłącznie dla populacji docelowej). Biorąc jednak pod uwagę wyniki zamieszczone w AKL wnioskodawcy wskazujące, że skuteczność poszczególnych leków z grupy NOAC jest zbliżona, wytyczne kliniczne oraz z uwagi na opinię eksperta Agencji, zgodnie z którą terapia w populacji wnioskowanej powinna być kontynuowana tym samym lekiem, który był stosowany w początkowym okresie terapii, a także w związku ze wskazaniem, że w leczeniu ZŻG i zatorowości płucnej najprawdopodobniej edoksaban nie zastąpi żadnej z dotychczas stosowanych interwencji należy przypuszczać, że lek Lixiana w przypadku otrzymania pozytywnej decyzji refundacyjnej w minimalnym stopniu przejmie udział w rynku refundowanych NOAC. W świetle dostępnych dowodów należy przypuszczać, że oceniana technologia będzie stosowana u pacjentów z nowo postawionym rozpoznaniem i/lub u chorych po nawrotach (w zapobieganiu nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej) o ile poprzednie terapie nie pozwoliły na osiągnięcie oczekiwanych wyników terapii.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybrano horyzont 2-letni zgodny z okresem decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	<ul style="list-style-type: none"> Proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności 30% został oparty na poziomie odpłatności przyjętym dla innych leków z grupy NOAC w grupie limitowej 22.0. Niemniej jednak zgodnie z uwagą opisaną w rozdziale 6.1.2 <i>Dane wejściowe do modelu</i>, na podstawie art. 14 ustawy o refundacji, lek Lixiana kwalifikuje się do odpłatności ryczałt. W ramach przeprowadzonych obliczeń cen leków w grupie limitowej 22.0 wnioskodawca wykorzystał DDD zgodne z danymi opublikowanymi przez WHO, nie zaś z aktualnym Obwieszczeniem MZ. W opinii wnioskodawcy DDD wykorzystane w Obwieszczeniu są nieaktualne i nie powinny być brane pod uwagę w kalkulacji cen leków. 25.10.2016 r. opublikowane zostało nowe Obwieszczenie MZ, w którym wprowadzono zmiany względem wykorzystanego przez wnioskodawcę wykazu z dnia 29.06.2016 r., tj. do grupy limitowej 22.0 włączono 5 nowych produktów leczniczych zawierających substancję czynną enoxaparinum natrium oraz zmieniono podstawę limitu na Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założono, że po wprowadzeniu edoksabanu do refundacji, lek przejmie udziały tylko od innych leków należących do tej samej grupy terapeutycznej, tj. od dabigatranu i rywaroksabanu. Jednocześnie założono, że edoksaban nie przejmie udziałów od leków z grupy VKA, z uwagi na dużą dostępność leków z grupy NOAC, ponieważ lekarze niechętnie będą zmieniali dotychczasowe leczenie warfaryną na edoksaban. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta, wskazujących, iż we wnioskowanych wskazaniach kontynuacja terapii prowadzona jest lekiem, który był już stosowany u pacjenta, należy przypuszczać, że wejście edoksabanu na rynek refundowanych leków NOAC będzie miał mniejszą dynamikę niż wynika to z założeń wnioskodawcy.
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?	?	Są one spójne z danymi DGL NFZ, stanowiącymi podstawę obliczeń wnioskodawcy. Dane, które Agencja otrzymała od NFZ, nie umożliwiły weryfikacji danych sprzedażowych. Zagregowane informacje dotyczące refundacji dabigatranu bez dodatkowych informacji dot. rozpoznań, na podstawie których pacjentowi przyjmują lek, uniemożliwia weryfikację przyjętych przez wnioskodawcę założeń.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Na podstawie analizy z 2014 roku wnioskodawca przyjął, iż 25% pacjentów będzie stosowało prezentację leku zawierającą 110 mg substancji czynnej, natomiast 75% pacjentów będzie stosowało prezentację zawierającą 150 mg. Niemniej jednak nie przedstawiono uzasadnienia do przyjętego założenia, i przyjęte proporcje nie zostały także opisane w poprzedniej analizie weryfikacyjnej, w związku z tym brak jest możliwości weryfikacji przyjętego założenia i opartych na nim obliczeń.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK/?	Kwestia ta omówiona jest w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Kwestia ta omówiona jest w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych uwzględniającą dynamikę sprzedaży leków z grupy NOAC. W wariantcie minimalnym założono, że rynek leków ulegnie stabilizacji, natomiast w wariantcie maksymalnym przyjęto trend liniowy (tak jak w wariantcie podstawowym), z tą różnicą, że sprzedaż edoksabanu w rynku leków będzie odpowiadała największemu historycznie udziałowi dabigatranu powiększonemu o 50% udziałów przejętych od rywaroksabanu.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

- W analizie wnioskodawcy przyjęto, iż kalkulacje cen leków Pradaxa i Xarelto będą opierać się na wartościach DDD opublikowanych przez WHO (300 mg dla Pradaxa i 20 mg Xarelto), które różnią się od dziennych dobowych dawek wykorzystywanych w Obwieszczeniach MZ (odpowiednio 220 mg i 10 mg). Niemniej jednak należy zauważyć, że zaktualizowane przez WHO wartości DDD odzwierciedlają lub są zbliżone do najczęściej stosowanych dawek obu substancji czynnych (PDD), tj. dla dabigatranu⁹ 300 mg i dla rywaroksabanu¹⁰ 20 mg. Wnioskodawca wskazał, że zgodnie z Art 15 ust 14 niniejszej ustawy nie zachodzą okoliczności: „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” uzasadniające przyjęcie kalkulacji w oparciu o nieaktualne wartości DDD stanowiące podstawę do obliczeń limitu finansowania w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Ponadto przyjęcie wartości DDD zgodnie z zaleceniami WHO, wiąże się z niższymi kosztami miesięcznej terapii związanych ze stosowaniem tych leków zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej.
- Jeden z ekspertów Agencji wskazał, że najprawdopodobniej leki z grupy VKA, zostaną zastąpione po objęciu refundacją technologii wnioskowanej w ocenianych wskazaniach. Drugi z ekspertów nie wskazuje, aby jakkolwiek technologia medyczna mogła zostać zastąpiona przez edoksaban po objęciu go refundacją w leczeniu ZŻG i zatorowości płucnej. Jedynie biorąc pod uwagę zbliżoną skuteczność leków z grupy NOAC, edoksaban prawdopodobnie wpłynie na strukturę rynku leków z tej grupy. Przyjęte przez wnioskodawcę założenie, że Lixiana przejmie część rynku obecnie refundowanych leków z grupy NOAC bez jakiegokolwiek wpływu na sprzedaż leków może budzić pewne wątpliwości. Jednak jak zaznaczył wnioskodawca: *jeżeli edoksaban przejąłby część udziałów grupy VKA, to byłaby ona niewielka, z uwagi na stosunkowo dużą dostępność innych leków NOAC (w takiej sytuacji klinicyści rzadko zdecydują się na zmianę terapii z warfaryny na edoksaban). Innymi słowy – w niniejszej analizie założono, że ew. zmiana sposobu leczenia z VKA na NOAC w wyniku dostępności leków typu NOAC już się odbyła i jest odzwierciedlona w historycznych danych sprzedażowych NOAC. Dołączenie nowego leku typu NOAC wpłynie na zmianę leczenia jedynie w obrębie tej grupy.* Biorąc pod uwagę, że Pradaxa 110 mg refundowana jest w dwóch wskazaniach to oparcie w analizie wpływu na budżet obliczeń na danych sprzedażowych poszczególnych prezentacji leków może wiązać z niedoszacowaniami. Pomimo że wnioskodawca zaznaczył, iż odsetki pacjentów stosujących lek Pradaxa (dawkę 220 mg będzie otrzymywało 25% pacjentów, a 75% pełną dawkę 300 mg na dobę) zostały przyjęte na podstawie przeprowadzonej w 2014 roku analizy dla leku Pradaxa (dabigatran). Agencja zwraca uwagę, że zarówno w 2014 roku, jak i w obecnie przekazanych materiałach wnioskodawcy dla leku Lixiana nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętej proporcji stosowania poszczególnych prezentacji ww. leku.
- Proponowany poziom odpłatności – 30% nie jest zgodny z obowiązującymi w tym zakresie przepisami. Koszt miesięcznej terapii edoksabanem spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej. W związku z wezwaniem wnioskodawcy do przedstawienia stosownych obliczeń, wnioskodawca wyjaśnił, że (...) *należy podkreślić, że niniejsza uwaga (dot. kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej – przypis analityka) jest zasadna dla wszystkich leków z grupy nowoczesnych doustnych leków przeciwkrzepliwych (...). Należy równocześnie wskazać, że kwalifikacji leków do danego poziomu odpłatności dokonuje Minister Zdrowia i zgodnie ze stanem faktycznym na dzień złożenia wniosku dla produktu leczniczego Lixiana leki refundowane we wskazaniach wnioskowanych dla produktu leczniczego Lixiana w ramach grupy 22.0 zostały uprzednio zakwalifikowane przez Ministra Zdrowia do poziomu odpłatności 30%. Dlatego też przedstawione przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet kalkulacje odnoszą się do warunków rzeczywistych, aktualnych na dzień złożenia wniosku.* Zagadnienie dotyczące przyjętego poziomu odpłatności zostało omówione także w rozdz. 3.1.2 Dane wejściowe do modelu. Wyniki w zakresie przyjęcia odpłatności – ryczałt omówiono w rozdziale 6.3.3 Obliczenia własne Agencji.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Warianty skrajne

⁹ Według ChPL zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa w omawianym wskazaniu jest 300 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę. Natomiast w przypadku osób w wieku 80 lat lub starszych oraz jednocześnie przyjmujących werapamil, zalecaną dobową dawką produktu jest 220 mg, w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę.

¹⁰ Według ChPL, rywaroksaban w leczeniu ostrej fazy ZŻG i ZP powinien być stosowany w dawce 15 mg dwa razy na dobę (30 mg dziennie) przez pierwsze trzy tygodnie (21 dni), a następnie 20 mg raz na dobę w ramach kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP.

Tabela 43. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości AWB

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy*						
Koszty sumaryczne						
Wariant minimalny*						
Koszty wnioskowanego leku**						
Pradaxa**	-517 623	-517 623	-1 494 480	-1 494 480	-976 858	-976 858
Xarelto**	-1 089 103	-1 089 103	-3 180 458	-3 180 458	-2 091 355	-2 091 355
Koszty sumaryczne						
Wariant maksymalny*						
Koszty wnioskowanego leku**						
Pradaxa**	-6 492 698	-7 779 312	-18 745 711	-22 460 423	-12 253 013	-14 681 111
Xarelto**	-3 566 801	-4 273 610	-10 415 969	-12 480 031	-6 849 168	-8 206 422
Koszty sumaryczne						

*wartości zaokrąglone

**suma kosztów leków i heparyn drobnocząsteczkowych

W wariantcie minimalnym koszty dla I i II roku analizy są jednakowe, wynika to z przyjętego przez wnioskodawcę założenia dot. stałej sprzedaży opakowań w każdym roku analizy.

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.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z wprowadzeniem nowej podstawy limitu w grupie limitowej 22.0 po dacie złożenia wniosku analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając wprowadzoną zmianę zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dn. 25 października 2016 r. (wartości DDD zostały przyjęte zgodnie z wartościami podanymi przez WHO).

Dodatkowo przedstawiono oszacowania wynikające z niepewności przyjętych przez wnioskodawcę założeń, dotyczące przyjęcia:

- odpłatności 30%,
- wartości DDD na podstawie danych WHO do kalkulacji cen leków.

Aktualizacja wyników analizy wnioskodawcy w związku ze zmianą Obwieszczenia MZ

W związku z opublikowaniem nowego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 listopada 2016 roku oraz w związku ze zmianą podstawy limitu względem dokumentu, który stanowił podstawę obliczeń wnioskodawcy, Agencja przeprowadziła obliczenia własne.

Tabela 44. Wyniki inkrementalne z uwzględnieniem aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna [PLN]		Perspektywa pacjenta [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa wnioskodawcy – koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Pradaxa	-5 931 467	-7 106 866	-17 125 326	-13 412 071	-11 193 859	-20 518 937
Xarelto	-1 548 952	-1 855 897	-4 523 334	-3 563 796	-2 974 383	-5 419 693
Koszty sumaryczne						
Nowa podstawa limitu - koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Pradaxa	-4 592 121	-5 502 111	-16 923 232	-14 774 686	-12 331 112	-14 774 686
Xarelto	-1 191 903	-1 428 094	-4 471 558	-3 929 563	-3 279 656	-3 929 563
Koszty sumaryczne						

* wartości zaokrąglone

Powyższe wyniki wskazują, iż wprowadzenie leku Lixiana do refundacji przy nowej podstawie limitu – lek Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, która wpływa na obniżenie limitu finansowania dla wszystkich prezentacji leków z grupy NOAC (obniżenie dopłaty NFZ ale wzrost dla świadczeniobiorcy), generuje oszczędności, jednak będą one niższe względem obliczeń przedstawionych przez wnioskodawcę bez względu na przyjętą perspektywę analizy.

Wyniki dotyczące przyjęcia 30% poziomu odpłatności

W odniesieniu do przyjętego poziomu odpłatności, zgodnie z wnioskami refundacyjnymi produkty lecznicze Lixiana 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. Przyjmując odpłatność ryczałtową dla leku Lixiana należy spodziewać się wzrostu wydatków na edoksaban z perspektywy NFZ, co w konsekwencji spowoduje wzrost wydatków dla budżetu płatnika publicznego. Natomiast, przy jednoczesnej zmianie odpłatności rywaroksabanu i dabigatranu, terapia nadal przynosić będzie oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, ale będą one niższe niż przy odpłatności 30%.

Oszacowania dotyczące przyjęcia wartości DDD na podstawie Obwieszczenia MZ

W związku z niepewnością dotyczącą przyjęcia przez wnioskodawcę wartości DDD na podstawie danych WHO, opublikowanych 18 grudnia 2015 roku i wykorzystanych do obliczeń cen leków z grupy NOAC w grupie limitowej 22.0, Agencja przeprowadziła obliczenia własne przyjmując wartości DDD zgodnie z ww. Obwieszczeniem MZ.

Ponadto w związku ze zmianą podstawy limitu zgodnie z Obwieszczeniem MZ aktualnego na dzień 1 listopada, do obliczeń własnych zaimplementowano odpowiednie dane.

Tabela 45. Obliczenia własne Agencji dot. uwzględnienia dawki DDD – koszt miesięcznej terapii

Preparat	L. miesięcznych terapii w miesiącu	DDD na podstawie WHO* ^A [mg]	Perspektywa [PLN]		DDD na podstawie Obwieszczenia MZ [mg]	Perspektywa [PLN]	
			NFZ	Pacjenta		NFZ	Pacjenta
Lixiana, 30 tabl., 30 mg	1,00	60			nd	nd	nd
Lixiana, 30 tabl., 60 mg	1,00	60			nd	nd	nd
Pradaxa, 30 kaps., 110 mg,	0,50	300	61,86	238,02	220	84,36	218,48
Pradaxa, 30 kaps., 150 mg	0,50	300	84,36	220,24	220	115,02	193,34
Xarelto, 14 tabl., 15 mg	0,23	20	126,51	487,16	10	253,07	376,93

Preparat	L. miesięcznych terapii w miesiącu	DDD na podstawie WHO ^{*,^} [mg]	Perspektywa [PLN]		DDD na podstawie Obwieszczenia MZ [mg]	Perspektywa [PLN]	
			NFZ	Pacjenta		NFZ	Pacjenta
Xarelto, 42 tabl., 15 mg	0,70	20	126,51	473,09	10	253,04	352,27
Xarelto, 14 tabl., 20 mg,	0,47	20	84,34	225,49	10	168,69	149,72

nd – nie dotyczy, obecnie lek Lixiana nie znajduje się na liście leków refundowanych

* DDD przyjęte przez wnioskodawcę

[^] http://www.whocc.no/atc_ddd_alterations_cumulative/ddd_alterations/ (dostęp 3.11.2016 r.)

Przyjęcie DDD zgodnie z Obwieszczeniem MZ wpływa na wzrost limitu finansowania, który jest uzależniony od liczby DDD w opakowaniu, im więcej DDD w opakowaniu tym wyższy limit finansowania.

Wzrost limitu finansowania wiąże się z mniejszą dopłatą dla pacjenta, ale tym samym z większą dopłatą dla NFZ dla każdej z prezentacji leku Pradaxa oraz Xarelto.

6.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia finansowania dwóch prezentacji produktu leczniczego Lixiana (edoksaban) w leczeniu i prewencji wtórnej żyłnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych w horyzoncie dwóch kolejnych lat od wprowadzenia na listę leków refundowanych.

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

Udziały poszczególnych prezentacji leków z grupy NOAC, oszacowano na podstawie danych sprzedażowych udostępnionych w komunikatach DGL. W związku z tym, że dane sprzedażowe NFZ stanowią sumę zrefundowanych opakowań leków bez podziału na wskazania istnieje pewne ryzyko błędnego oszacowania udziału w rynku leku Pradaxa 110 mg (finansowany w dwóch wskazaniach), a tym samym udziału edoksabanu, który zgodnie z założeniami wnioskodawcy będzie przejmował część sprzedaży tego leku.

Nowe leki przeciwzakrzepowe zgodnie z ChPL mogą być także stosowane u osób z migotaniem przedsionków. Stosowanie dabigatranu, rywaroksabanu oraz edoksabanu (dodatково wskazanie zgodnie z ChPL) w tym wskazaniu nie wymaga monitorowania wskaźnika INR, jest więc znacznie wygodniejsze dla pacjentów w porównaniu do antagonistów witaminy K. Nie mniej jednak leki z grupy NOAC nie są refundowane w tym wskazaniu, a lista refundacyjna jako wskazanie objęte refundacją wymienia jedynie leczenie i/lub zapobieganie ŻChZZ. Istnieje jednak pewne ryzyko przepisywania leków w zaoprobowanym wskazaniu ale w populacji dla której nie jest on przeznaczony, czyli może dojść do nadużyć poprzez przepisywanie leku Lixiana na receptę ale poza wskazaniem określonym w Obwieszczeniu MZ. W konsekwencji populacja stosująca lek Lixiana może być zdecydowanie wyższa niż to wynika ze wskazań refundacyjnych.

Przeprowadzona AWB wnioskodawcy wykazała, że objęcie refundacją leku Lixiana we wnioskowanych wskazaniach wiąże się z oszczędnościami zarówno w I, jak i II roku analizy bez względu na przyjętą perspektywę. Zbieżne wyniki otrzymano także w ramach obliczeń własnych Agencji, przy uwzględnieniu nowej podstawy limitu, jednak generowane oszczędności są niższe niż w analizie wnioskodawcy, co wynika z obniżenia wysokości limitu finansowania. Należy jednak zauważyć, że miesięczne koszty terapii edoksabanem w dawce 60 mg na dobę [] jak dabigatranem w dawce 300 mg ([] dabigatranu), jedyna różnica w kosztach na korzyść edoksabanu dotyczy opakowania 30 mg względem dabigatranu w dawce 110 mg. Jednak zgodnie z założeniami wnioskodawcy oba leki będą stosowane zdecydowanie rzadziej niż ma to miejsce w przypadku opakowań zawierających dawkę odpowiadającą PDD.

Oszczędności, które wykazano w AWB w głównej mierze wynikają z przejścia rynku rywaroksabanu przez tańsze opcje terapeutyczne z grupy leków NOAC jak edoksaban i dabigatran w wyniku zawężenia wskazań refundacyjnych leku Xarelto w maju 2016 roku tylko do wskazania „Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia” (usunięcie ze wskazania: „Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wnioskodawca odnalazł 3 rekomendacje refundacyjne następujących agencji HTA:

- 1 rekomendację brytyjską NICE (*ang.* National Institute for Health and Clinical Excellence) z 2015 r.,
- 1 rekomendację szkocką SMC (*ang.* *Scottish Medicines Consortium*) z 2015 r.,
- 1 rekomendację niemiecką GBA (*niem.* Gemeinsamer Bundesausschuss) z 2016 r.

W analizie wnioskodawcy nie wymieniono agencji, których strony internetowe przeszukano w celu zidentyfikowania wytycznych refundacyjnych.

24.10.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili własne przeszukanie stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych edoksabanu (Lixiana) we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- DH – Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMM – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- NHS – Welsh Medicines – Walia;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- GR – Gezondheidsraad – Holandia;
- ZonMw – the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada ;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT-CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.

Zastosowane słowo kluczowe: *edoxaban, Lixiana*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji przygotowanych przez 6 organizacji. Wszystkie dotyczyły oceny stosowania edoksabanu we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. 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.

Tabela 46. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania edoksabanu we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Decyzja	Uwagi
Francja	HAS 2016	pozytywna	Wskazanie: leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie nawrotowym ZZG i ZP u dorosłych. Szczegóły: - proponowany procent refundacji - 65%, - wady: brak działającego specyficznie środka odwracającego działanie przeciwzakrzepowe edoksabanu, - oczekiwany wpływ na organizację służby zdrowia z powodu braku konieczności monitoringu i braku fazy adaptacyjnej dawkowania, w przeciwieństwie do VKA.
Holandia	CVZ 2016	pozytywna	Wskazanie: leczenie ZZG i ZP oraz profilaktyka przy nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych. Dawkowanie: 60 mg dziennie po początkowym leczeniu pozajelitowymi antykoagulantami przez przynajmniej 5 dni. Edoksaban nie powinien być przyjmowany równocześnie z tymi antykoagulantami. Czas leczenia ZZG i ZP i prewencji nawracającej ZZG powinien być ustalony indywidualnie. Terapia trwająca przynajmniej 3 miesiące powinna być zastosowana w przypadku przemijających czynników ryzyka, a długoterminowa terapia w przypadku chronicznych czynników ryzyka oraz samoistnej ZZG lub ZP. 30 mg raz dziennie u pacjentów, u których występuje przynajmniej jeden z poniższych czynników: poważne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek, waga ciała < 60kg, jednoczesne stosowanie inhibitorów P-gp (cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna i ketokonazol).
Niemcy	GBA 2016	pozytywna	Wskazanie: leczenie ZZG i ZP oraz profilaktyka przy nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych.
Szwecja	TLV 2016	pozytywna	Wskazanie: leczenie i zapobieganie ZZG i ZP u dorosłych. Dawkowanie: zalecana dawka wynosi 60 mg raz na dobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, masą ciała poniżej 60 kg lub leczonych inhibitorami glikoproteiny P 30 mg. Uzasadnienie: edoksaban jest porównywalny pod względem bezpieczeństwa i skuteczności do innych ustnych antykoagulantów (NOAC). Uwagi: lek Lixiana w poniższych dawkach powinien zostać włączony do świadczeń farmaceutycznych: - 60 mg, 100 tabletek, - 30 mg, 100 tabletek, - 15 mg, 100 tabletek, - 60 mg, 30 tabletek, - 30mg, 30 tabletek.
Wielka Brytania	NICE 2015	pozytywna	Wskazanie: leczenie i zapobieganie nawracającej ZZG i ZP u dorosłych. Uzasadnienie: edoksaban nie różni się od innych ustnych antykoagulantów i ma podobny ICER.
Szkocja	SMC 2015	pozytywna	Wskazanie: edoksaban jest rekomendowaną opcją terapeutyczną we wskazaniu leczenie i zapobieganie nawracającej ZZG i ZP u dorosłych. Dawkowanie: - edoksaban 60 mg raz dziennie po początkowym leczeniu pozajelitowymi antykoagulantami przez przynajmniej 5 dni; edoksaban nie powinien być przyjmowany równocześnie z tymi antykoagulantami; czas leczenia ZZG i ZP i prewencji nawracającej ZZG powinien być ustalony indywidualnie; terapia trwająca przynajmniej 3 miesiące powinna być zastosowana w przypadku przemijających czynników ryzyka, a długoterminowa terapia w przypadku chronicznych czynników ryzyka oraz samoistnej ZZG lub ZP, - edoksaban 30 mg raz dziennie u pacjentów, u których występuje przynajmniej jeden z poniższych czynników: poważne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek, waga ciała < 60kg, jednocześnie stosowanie inhibitorów P-gp (cyklosporyna, dronedaron, erytromycyna i ketokonazol), - edoksaban 15 mg raz dziennie, tylko w przypadku kiedy pacjent zmienia dawkę 30 mg edoksabanu na odpowiednią VKA.

ZP – zatorowość płucna, ZZG – zakrzepica żył głębokich; VKA - antagoniści witaminy K

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Wnioskodawca przedstawił zestawienie dotyczące refundacji leku Lixiana w krajach członkowskich UE i EFTA.

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego	nie
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB

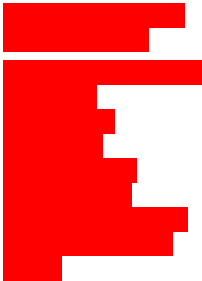
Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lixiana jest obecnie refundowany w 1 kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych) - Danii. Poziom jego refundacji wynosi 100%, a jego stosowanie jest ograniczone do wskazań wymienionych w ChPL. W Danii nie wprowadzono instrumentu dzielenia ryzyka.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 2 opinie ekspertów klinicznych w zakresie finansowania terapii lekiem Lixiana (edoksaban) we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 48. Opinie ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. n. med. Ireneusz Nawrot Konsultant wojewódzki w dziedzinie angiologii Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej w Warszawie</p>	<p>Leczenie ZŻG i ZP Nowoczesne antykoagulanty należące do grupy bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa rywaroksaban (Xarelto) i apiksaban – (Eliquis) znalazły się już na listach refundacyjnych, których skuteczność została potwierdzona. Włączenie do tej grupy kolejnego inhibitora czynnika Xa edoksabanu (Lixiana) jest naturalnym działaniem rozszerzającym listę leków stosowanych w tych wskazaniach. Zapobieganie ZP i ZŻG Również i w tych wskazaniach zastosowanie inhibitorów czynnika Xa powinno być bardziej powszechne. Jednym z tych działań jest złagodzenie bariery finansowej dla pacjenta.</p>	<p>Leczenie ZŻG i ZP W Polsce aktualnie u większości chorych w tych wskazaniach stosowana jest tania i skuteczna terapia doustnymi antagonistami witaminy K (acenokumarol, warfaryna). Decyzja, czy nowe doustne antykoagulanty powinny być włączone do szerokiego stosowania powinna być zindywidualizowana ze względu na brak schematów postępowania przy przedawkowaniu, możliwości kontroli skuteczności leczenia oraz ich wysoka cena. Zapobieganie ZP i ZŻG W Polsce aktualnie u większości chorych w tych wskazaniach stosowana jest tania i skuteczna terapia doustnymi antagonistami witaminy K (acenokumarol, warfaryna).</p>	<p>Leczenie ZŻG i ZP Wprowadzenie kolejnego leku z grupy inhibitorów czynnika Xa, o podobnej skuteczności, może być elementem konkurencji i konsekwencji obniżenia ceny każdego z leków tej grupy. Antagoniści wit. K stanowią grupę tanich leków, ale w ich terapii nie uwzględnia się kosztów związanych z koniecznością oznaczania poziomu INR (przynajmniej raz w miesiącu, wizyta u lekarza), koszty leczenia powikłań wynikających z niereferencyjnych poziomów INR. Zapobieganie ZP i ZŻG Wprowadzenie na listy refundacyjne leku z grupy inhibitorów czynnika Xa w tym wskazaniu może spowodować szeroką jego ordynację a tym samym znacznie większe obciążenie finansowe dla budżetu Państwa.</p>
	<p>Leczenie ZŻG i ZP Edoksaban w wytycznych ESC z 2014 roku dotyczących postępowania w ostrej zatorowości płucnej (Kardiol Pol 2014; 72: 997-1053) ma poziom rekomendacji (I B) i może stanowić „alternatywę dla terapii z zastosowaniem VKA po ostrej fazie leczenia za pomocą parenteralnej antykoagulacji” w początkowym okresie leczenia zatoru tętnicy płucnej pośredniego lub niskiego ryzyka. W badaniu HokusaI-VTE porównywano efekt leczenia edoksabaniem i warfaryną chorych z ostrą ŻChZZ, którzy początkowo przez 5 dni byli leczeni heparyną. Edoksaban nie był gorszy od warfaryny jeżeli chodzi o skuteczność, powodował natomiast mniej powikłań krwotocznych (N Engl J Med. 2013; 369: 1406-1415). Dostępne na rynku leki będące antagonistami witaminy K (VKA) oraz nowe leki przeciwkrzepliwne z grupy NOAC zapewniają skuteczną i bezpieczną terapię. Wprowadzenie nowego leku do finansowania ze środków publicznych ma więc niewielkie uzasadnienie. Wytyczne</p>	<p>Leczenie ZŻG i ZP W sytuacji pełnej dostępności VKA i NOAC i zdobytych przez lekarzy doświadczeniu z ich stosowaniem, wprowadzanie kolejnego leku nie ma wystarczającego, merytorycznego uzasadnienia. Zapobieganie ZP i ZŻG Cytowane wyżej wytyczne ESC zalecają do długotrwałej antykoagulacji stosowanie VKA lub rywaroksabanu, dabigatranu lub apiksabanu. W tym wskazaniu edoksaban nie jest wymieniony. Skuteczność edoksabanu w zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych jest słabo udokumentowana. Skuteczność tego leku jest najpewniej podobna do skuteczności innych NOAC</p>	<p>Leczenie ZŻG i ZP Uważam, że nie ma potrzeby finansowania edoksabanu w tym wskazaniu. Lek ten nie ma przewagi nad innymi, już dostępnymi NOAC, VKA i heparynami. Zapobieganie ZP i ZŻG Wytyczne zalecają w tym wskazaniu utrzymanie terapii tym samym lekiem który był stosowany w okresie pierwszych trzech miesięcy.</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p><i>American College of Chest Physicians (ACCP) z początku 2016 roku (Chest 2016; 149:315-352) uznają NOAC (w tym edoksaban) za leki które powinny być preferowane w leczeniu żyłnej choroby zatorowo-zakrzepowej przez pierwsze 3 miesiące u pacjentów bez choroby nowotworowej. Wszystkie leki tej grupy mają taki sam poziom wskazań.</i></p> <p>Zapobieganie ZP i ZZG Brak odpowiedzi</p>		

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania Analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.09.2016 r., znak PLR.4600.1599.2016.1.MKR i PLR.4600.1599.2016.2.MKR (data wpływu do AOTMiT 14.09.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Lixiana (edoxabanum), tabl. powł., 60 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325072,
- Lixiana (edoxabanum), tabl. powł., 30 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325058.

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Lixiana miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, przy poziomie odpłatności – 30%.

Wnioskodawca wnioskuje o dołączenie leku Lixiana do istniejącej grupy limitowej 22.00: Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.

Problem zdrowotny

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa to pojęcie obejmująca swoją definicją dwie jednostki chorobowe: zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną. ZP najczęściej występuje jako następstwo ZZG. Szacowana zapadalność na ŻChZZ w Polsce wynosi, wg ankietowanego przez Agencję eksperta, nawet od 40 000 do 80 000 osób/rok. Wystąpieniu choroby sprzyja szereg czynników predysponujących, m.in. wiek > 40 lat oraz otyłość.

Leczenie ŻChZZ opiera się na stosowaniu leków przeciwkrzepliwych z grupy heparyn, antagonistów witaminy K (VKA) lub nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych, tj. rywaroksaban, dabigatran, apiksaban, do których należy również edoksaban.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca dokonał wyboru komparatorów dla edoksabanu, kierując się kryterium refundacji we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Pod uwagę wzięto również przynależność do grupy limitowej, do której miałby dołączyć oceniany lek. W związku z tym jako komparatory posłużyły dwa leki: dabigatran, refundowany w całym zakresie wnioskowanych wskazań oraz rywaroksaban, którego refundacja nie obejmuje leczenia zatorowości płucnej. Agencja uznaje wybór wnioskodawcy za słuszny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna przeprowadzona na podstawie porównania pośredniego skuteczności edoksabanu i wybranych komparatorów względem VKA wykazała podobną skuteczność tych trzech interwencji we wnioskowanym wskazaniu. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie otrzymano istotnych statystycznie wyników wskazujących na różnice w skuteczności edoksabanu i rywaroksabanu oraz edoksabanu i dabigatranu. Ze względu na zastosowanie metody pośredniej i brak homogeniczności wykorzystanych badań, należy interpretować uzyskane wyniki z należytą ostrożnością, mając na względzie szereg ograniczeń związanych z takim podejściem.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została również przeprowadzona w oparciu o wyniki wyżej opisanego porównania pośredniego. W zakresie podstawowego punktu końcowego dotyczącego bezpieczeństwa, częstości występowania poważnych lub innych niż poważne klinicznie istotnych krwawień, istotny statystycznie wynik, świadczący na korzyść edoksabanu uzyskano w porównaniu z dabigatranem. Pod względem liczby zgonów ogółem, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami, jednak ryzyko zgonu w grupie edoksabanu było wyższe o 5% niż w grupie dabigatranu i o 8% niż w grupie rywaroksabanu.

Profil bezpieczeństwa edoksabanu względem rywaroksabanu i dabigatranu został oceniony jako zbliżony.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania edoksabanu z dabigatranem i rywaroksabanem i analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania edoksabanu z warfaryną. W CMA uwzględniono jedynie koszty leków, natomiast w modelu CUA uwzględniono koszty produktów leczniczych,

koszty monitorowania w przypadku warfaryny i koszty leczenia powikłań leczenia i powikłań związanych z chorobą.

Analiza minimalizacji kosztów wykazała, iż lek Lixiana stanowi tańszą opcję terapeutyczną od dabigatranu i rywaroksabanu. W perspektywie rocznej stosowanie edoksabanu w miejsce dabigatranu przynosi oszczędności w wysokości 25,06 zł, natomiast w perspektywie wspólnej 76,87 zł. Stosowanie preparatu Lixiana w miejsce terapii rywaroksabanem w perspektywie rocznej wiąże się z wyższymi oszczędnościami, wynoszącymi odpowiednio 142,64 zł z perspektywy NFZ i 354,37 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana cena progowa z perspektywy wspólnej w każdym przypadku była wyższa niż wnioskowana cena zbytu netto ([redacted] zł).

W analizie kosztów-użyteczności wykazano nieznacznie wyższy efekt QALY, wynoszący 0,0439 w porównaniu z warfaryną. Koszty stosowania edoksabanu w miejsce warfaryny wiążą się jednocześnie ze wzrostem kosztów zarówno w perspektywie NFZ, jak i w perspektywie wspólnej. Obliczony w analizie wnioskodawcy ICUR wyniósł odpowiednio 14 399,37 zł/QALY i 67 861,94 zł/QALY.

Dokonane w ramach obliczeń własnych oszacowania nie wpływają na wnioskowanie z analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB wnioskodawcy przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy pacjenta w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym, uzależnionych od wielkości sprzedaży. Założono, iż lek będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lixiana w ramach istniejącej grupy limitowej będzie generowało oszczędności bez względu na przyjętą perspektywę. Oszczędności te z perspektywy NFZ wynoszą od [redacted] w latach 2017 – 2018, z perspektywy wspólnej od [redacted] i z perspektywy pacjenta odpowiednio od [redacted] . zł. Zmiana podstawy limitu zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ wpływa na obniżenie oszczędności, jednak nie wpływa na wnioskowanie.

Oszczędności, które wykazano w AWB w głównej mierze wynikają z przejęcia rynku rywaroksabanu przez tańsze opcje terapeutyczne z grupy leków NOAC jak edoksaban i dabigatran w wyniku zawężenia wskazań refundacyjnych leku Xarelto.

W odniesieniu do przyjętego poziomu odpłatności, zgodnie z wnioskami refundacyjnymi produkty lecznicze Lixiana 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. W ramach obliczeń własnych przyjmując odpłatność ryczałtową dla leku Lixiana wykazano wzrost wydatków za edoksaban z perspektywy NFZ, a w konsekwencji wzrost wydatków dla budżetu płatnika publicznego. Natomiast, przy jednoczesnej zmianie odpłatności rywaroksabanu i dabigatranu, terapia nadal przynosić będzie oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, ale będą one niższe niż przy odpłatności 30%.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyszukiwaniu wykonanym przez Agencję, odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych 6 organizacji, 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, zwraca się w nich jednak uwagę na brak środka specyficznie odwracającego działanie edoksabanu, co wiąże się z pewnym ryzykiem stosowania tego leku.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Bauersachs, 2010	Bauersachs R., et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. The New England Journal of Medicine. Grudzień 2010; 363(26): 2499-2510.
Büller, 2012	Büller H., et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. The New England Journal of Medicine. Kwiecień 2012; 366(14): 1287-1297.
Büller, 2013	Büller H., et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. The New England Journal of Medicine. Październik 2013; 369(15): 1406-1415.
Mantha, 2015	Mantha S., Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. Springer Journal of Thrombosis and Thrombolysis. Luty 2015; 39 (2): 155-165.
Minor, 2015	Minor C., et al. Edoxaban, a Novel Oral Factor Xa Inhibitor. Annals of Pharmacotherapy 1 – 8 2015.
Robertson, 2015	Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 6 (CD010956).
Robertson, 2015	Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of pulmonary embolism (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, 12 (CD010957)
Sardar, 2015	Sardar P., et al. Risk of major bleeding in different indications for new oral anticoagulants: Insights from a meta-analysis of approved dosages from 50 randomized trials. International Journal of Cardiology 2015; 179: 279–287.
Schulman, 2014	Schulman S., et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. Vascular Medicine. American Heart Association: http://circ.ahajournals.org/

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACCP, 2016	American Collage of Chest Physicians: Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report 2016; 149(2):315-352.
AHA, 2011	American Heart Association: Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association. Kwiecień 2011.
CVZ, 2016	Zorginstituut Nederland: GVS-rapport 15/13 Edoxaban (Lixiana®) bij veneuze trombo-embolie. Wrzesień 2015.
DGA, 2015	Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Październik 2015.
ESC, 2014	European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne). Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej w 2014 roku. Kardiologia Polska 2014; 72 (11): 997-1053
GBA, 2016	Gemeinsamer Bundesausschusses: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Edoxaban. Luty 2016
HAS, 2016	Haute Autorité de Santé; COMMISSION DE LA TRANSPARENCE: edoxaban. Lipiec 2016.
ICSI, 2013	Health Care Guideline: Institute for Clinical Systems Improvement: Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. 2013.
IUA, 2013	International Union of Angiology: Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement; Kwiecień 2013; 32 (2).
JACC, 2016	Journal of the American College of Cardiology: Management of Pulmonary Embolism. Marzec 2016; 67(8):976-990.
MP, 2012	Medycyna Praktyczna: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012.
NICE, 2012	The National Institute for Health and Care Excellence: Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing; Czerwiec 2012.
NICE, 2015	The National Institute for Health and Care Excellence: Edoxaban for treating and for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism; Sierpień 2015.

Prescrire, 2013	Prescrire: Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Part 1. Initial treatment- usually a low- molecular- weight- heparin; Luty 2013; 33(352): 116-123.
Prescrire, 2013	Prescrire: Prescrire's advice: choosing a treatment for deep venous thrombosis and pulmonary embolism; Maj 2013; 22(138): 131.
SIGN, 2015	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline; Październik 2015.
SMC, 2015	Scottish Medicines Consortium: Edoxaban tosylate 15mg, 30mg, 60mg film-coated tablets (Lixiana); Październik 2015; 1090(15).
TLV 2016	Tandvårds- Och Läkemedelsförmånsverket, Szwecja 830/2016

Analiza ekonomiczna

ChPL Xarelto	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Xarelto®, data dostępu: 17.11.2016 r.
Cohen 2014	Cohen AT, Bauersachs R, Gitt AK, Mismetti P, Monreal M, Willich SN, Wolf WP, Agnelli G. Health State In Patients With Venous Thromboembolism On Conventional And Non-Vka Oral Anticoagulants As Assessed With The EQ-5D-5L Questionnaire: Prefer In Vte Registry. Value in Health. 2014;17:A323-A686.
ERG 2015	National Institute for Health and Care Excellence.Evidence Review Group. Edoxaban tosylate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. STA Report 2015.
EUROASPIRE III	De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, et al. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. Eur Heart J, 2012; 33 (22): 2865–2872.
Flaherty 2006	Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, Sauerbeck L, Schneider A, Broderick JP, Woo D. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2006;66(8):1182-6.
Furlan 2012	Furlan A, Aghayev A, Chang CC, Patil A, Jeon KN, Park B, Fetzer DT, Saul M, Roberts MS, Bae KT. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. Radiology. 2012;265(1):283-93.
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. Pol Arch Med Wewn. 2015;125(1-2):18-26.
Guerin 2014	Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guégan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2014;112(3):598-605.
Jurgin 2015	Jurgin AV, Hösel V, Ustyugova A, De Francesco M, Lamotte M, Sunderland T. Indirect comparison and cost-utility of dabigatran etexilate and rivaroxaban in the treatment and extended anticoagulation of venous thromboembolism in a UK setting. J Med Econ. 2016;19(1):1-10.
Locadia 2004	Locadia M, Stalmeier PFM, Oort FJ, Prins MH, Sprangers MAG, Bossuyt PMM. A comparison of 3 valuation methods for temporary health states in patients treated with oral anticoagulants. Med Decis Making. 2004;24(6):625-33.
Marchetti 2001	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. Am J Med. 2001;111(2):130-9.
Mayer 2006	Mayer E, Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc. 2006;3(7):589-93.
Meads 2008	Meads DM, McKenna SP, Doughty N, Das C, Gin-Sing W, Langley J, Pepke-Zaba J. The responsiveness and validity of the CAMPHOR Utility Index. Eur Respir J. 2008;32(6):1513-9.
NICE 2015	Daiichi Sankyo. Edoxaban For the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. February 2015.
Prandoni 2007	Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, Bernardi E, Girolami B, Simioni P, Girolami A. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. Haematologica. 1997;82(4):423-8.
Rosand 2004	Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. Arch Intern Med. 2004;164(8):880-4.

Preblich 2015 Preblich R, Kwong WJ, White RH, Goldhaber SZ, Cost-effectiveness of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism based on the Hokusai-VTE study, *Hosp Pract* (1995), 2015;43(5):249-57.

Saouti 2009 Saouti N, Morshuis WJ, Heijmen RH, Snijder RJ. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(6):947-52; discussion 952.

Søgaard 2014 Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT, 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study., *Circulation*, 2014 Sep 2;130(10):829-36

Pozostałe publikacje

Heit, 2016 J. Heit, F. Spencer, R. White. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, Styczeń 2016; 41:3–14

Said, 2009 Said K., Lessons from the trials Hokusai-VTE: Edoxaban for the treatment of venous thromboembolism. *Global Cardiology Science and Practice* 201; 50: 416–420.

White, 1998 White R., Zhou H., Romano P., Incidence of Idiopathic Deep Venous Thrombosis and Secondary Thromboembolism among Ethnic Groups in California. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128 (9):737-740.

AOTM-OT-4350-37/2014 Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wniosek o objęcie refundacją leku: Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych

AOTM-OT-4350-10/2013 Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wniosek o objęcie refundacją leku: Pradaxa (dabigatran) we wskazaniu: Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych

