

**Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu
zakrzepicy żył głębokich i
zatorowości płucnej oraz
zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy
żył głębokich i zatorowości płucnej**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2016

Autorzy raportu:

[REDAKTOR] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Adres do korespondencji:

Maciej Niewada, maciej.niewada@healthquest.pl

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax. +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B

02-676 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOR]
Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B

02-676 Warszawa

tel. +48 22 335 61 40

tel. kom. +48 785 350 213

E-mail: [REDAKTOR]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
1 CEL ANALIZY	11
2 PROBLEM ZDROWOTNY	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	12
2.1.1 Etiologia i patogenezą	13
2.1.2 Klasyfikacja.....	15
2.1.3 Obraz kliniczny	15
2.1.4 Przebieg naturalny i rokowanie	16
2.1.5 Diagnostyka.....	17
2.1.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	21
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	23
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	27
2.2 Wybór populacji docelowej.....	36
3 INTERWENCJA - Apiksaban (Eliquis®)	38
3.1 Charakterystyka interwencji.....	38
3.1.1 Mechanizm działania.....	39
3.1.2 Zarejestrowane wskazania.....	39
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	39
3.1.3.1 Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów	40
3.1.4 Przeciwwskazania	40
3.1.5 Działania niepożądane.....	41
3.1.6 Monitorowanie stosowania technologii.....	43
3.1.7 Kompetencje personelu.....	43
3.1.8 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu (Eliquis®) w leczeniu i profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.....	43
3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach.....	45

3.2.1	Wnioskowane warunki refundacji dla apiksabanu (Eliquis®).....	51
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	51
3.2.3	Rekomendacje refundacyjne	53
3.2.3.1	Wcześniejsze oceny AOTMiT.....	53
3.2.3.2	Przegląd rekomendacji refundacyjnych innych agencji HTA	59
3.2.4	Refundowane technologie medyczne	64
4	KOMPARATORY.....	72
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	72
4.2	Charakterystyka komparatorów	73
4.2.1	Rywaroksaban (Xarelto)	73
4.2.1.1	Wskazania	74
4.2.1.2	Dawkowanie.....	74
4.2.1.3	Przeciwwskazania.....	75
4.2.1.4	Działania niepożądane	75
4.2.2	Dabigatran (Pradaxa).....	78
4.2.2.1	Wskazania	79
4.2.2.2	Dawkowanie.....	79
4.2.2.2.1	Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów	80
4.2.2.3	Przeciwwskazania.....	80
4.2.2.4	Działania niepożądane	81
4.2.3	Heparyny drobnocząsteczkowe	83
4.2.3.1	Dalteparyna	83
4.2.3.1.1	Wskazania.....	84
4.2.3.1.2	Dawkowanie	84
4.2.3.1.3	Przeciwwskazania.....	86
4.2.3.1.4	Działania niepożądane	87
4.2.3.2	Enoksaparyna	87
4.2.3.2.1	Wskazania.....	88
4.2.3.2.2	Dawkowanie	89
4.2.3.2.2.1	Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów.....	89
4.2.3.2.3	Przeciwwskazania.....	90
4.2.3.2.4	Działania niepożądane	90

4.2.3.3	Nadroparyna	91
4.2.3.3.1	Wskazania.....	92
4.2.3.3.2	Dawkowanie	93
4.2.3.3.3	Przeciwwskazania	94
4.2.3.3.4	Działania niepożądane	94
4.2.4	Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	95
4.2.4.1	Acenokumarol.....	95
4.2.4.1.1	Wskazania.....	96
4.2.4.1.2	Dawkowanie	96
4.2.4.1.2.1	Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów.....	97
4.2.4.1.3	Przeciwwskazania	97
4.2.4.1.4	Działania niepożądane	97
4.2.4.2	Warfaryna.....	98
4.2.4.2.1	Wskazania.....	99
4.2.4.2.2	Dawkowanie	99
4.2.4.2.2.1	Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów.....	100
4.2.4.2.3	Przeciwwskazania	100
4.2.4.2.4	Działania niepożądane	101
4.3	Efekty zdrowotne.....	102
5	PODSUMOWANIE	103
6	ANEKS	105
6.1	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	105
SPIS TABEL.....		107
SPIS RYCIN		109
PIŚMIENNICTWO.....		110

SKRÓTY I AKRONIMY

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BNO	bliżej nieokreślone
CUS	ultrasonograficzny test uciskowy (ang. <i>compression ultrasound</i>)
DALYs	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DAnonVKA	doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (ang. <i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulants</i>)
DOAC	bezpośrednie doustne antykoagulanty (ang. <i>direct oral anticoagulants</i> ; synonim NOAC)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GGN	górną granicą normy
HDCz	heparyny drobnocząsteczkowe
HNF	heparyny niefrakcjonowane
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
INR	<i>międzynarodowy współczynnik znormalizowany</i> (ang. <i>international normalized ratio</i>)
j.m.	jednostki międzynarodowe
LK	lewa komora
NOAC	nowe doustne antykoagulanty (ang. <i>new oral anticoagulants</i> ; synonim DOAC)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PESI	wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej (ang. <i>pulmonary embolism severity index</i>)
PK	prawa komora
PT	czas protrombinowy (ang. <i>prothrombin time</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
sPESI	uproszczona skala PESI
TK	tomografia komputerowa
TTR	odsetek oznaczeń INR mieszczących się w zakresie terapeutycznym (ang. <i>time in therapeutic range</i>)
UE	Unia Europejska
VKA	antagoniści witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists</i>)
ZP	zatorowość płucna
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dot. zastosowania apiksabanu (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICOS¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- typ badań (S).

¹ PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. *population, intervention, comparison, outcome, studies*).

2 PROBLEM ZDROWOTNY

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ZChZZ) obejmuje zakrzepicę żył głębokich (ZŻG) oraz jej najgroźniejsze powikłanie – zatorowość płucną (ZP).

Zakrzepica żył głębokich to powstanie zakrzepu w układzie żył głębokich (pod powięzią głęboką kończyny), najczęściej kończyn dolnych. Tradycyjne określenie ZŻG obejmuje również zakrzepicę w żyłach przeszywających i żyłach biodrowych.¹

Zatorowość płucna polega na zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy¹, będący najczęściej powikłaniem ZŻG (skrzeplinowy zator tętnicy płucnej).²

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10³ zatorowi płucnemu przypisany jest kod I26. Natomiast zakrzepicy żył głębokich przypisane są kody należące do grupy I80.

I00-I99 Choroby układu krążenia

I26-I28 Zespół sercowo-płucny i choroby krążenia płucnego

I26 Zator płucny

<i>Obejmuje:</i> zawał	(tętnicy) (żyły) płucnej
zatorowość zakrzepowa	
zakrzepica	

I26.0 Zator płucny z informacją o ostrym sercu płucnym

I26.9 Zator płucny bez informacji o ostrym sercu płucnym

I80-I89 Choroby żył, naczyń limfatycznych i węzłów chłonnych, niesklasyfikowane gdzie indziej

I80 Zapalenie żył i zakrzepowe zapalenie żył

I80.1 Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żyły udowej

I80.2 Zapalenie i zakrzepowe zapalenie innych żył i innych naczyń głębokich kończyn dolnych

Zakrzepica żył głębokich BNO

I80.3 Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył kończyn dolnych, nieokreślone

Zator lub zakrzepica żył kończyny dolnej BNO

I80.8 Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył o innym umiejscowieniu

180.9 Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył o nieokreślonym umiejscowieniu.

2.1.1 Etiologia i patogeneza

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

- zwolnienie przepływu krwi (np. wskutek unieruchomienia kończyny lub ucisku żył);
- przewaga czynników prozakrzepowych nad inhibitorami krzepnięcia i czynnikami fibrynolitycznymi (trombofilie wrodzone i nabyte);
- uszkodzenie ściany naczyniowej (np. w wyniku urazu lub mikrourazów podczas operacji kończyny dolnej).¹

Zwykle potrzebne są co najmniej 2 wyżej wymienione czynniki, żeby doszło do zakrzepicy.¹

W zatorowości płucnej materiałem zatorowym są skrzepliny będące następstwem ZŻG kończyn dolnych w obrębie żyły udowej, biodrowej i spłotów żylnych miednicy małej.⁴

Ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ wiążą się następujące cechy osobnicze i stany kliniczne (czynniki ryzyka):

- wiek >40 lat (ryzyko wzrasta z wiekiem),
- otyłość (BMI >30 kg/m²),
- ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym,
- urazy (zwłaszcza wielonarządowe lub złamania miednicy, bliższego odcinka kości udowej i innych kości długich kończyn dolnych),
- udar mózgu,
- niedowład kończyn dolnych, długotrwałe unieruchomienie,
- nowotwory złośliwe (ryzyko ŻChZZ wzrasta wraz z zaawansowaniem nowotworu),
- przebyta ŻChZZ,
- trombofilia wrodzona lub nabyta,
- sepsa,
- obłożna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc),
- niewydolność serca III i IV klasy NYHA,
- niewydolność oddechowa,
- choroby autoimmunologiczne,
- zespół nerczycowy,
- zespoły mieloproliferacyjne,
- nocna napadowa hemoglobinuria,
- ucisk na naczynia żyłne (np. guz, krwiak, malformacja tętnicza),
- ciąża i poród,
- długotrwałe unieruchomienie związane z podróżą (np. lot samolotem),
- żylaki kończyn dolnych,

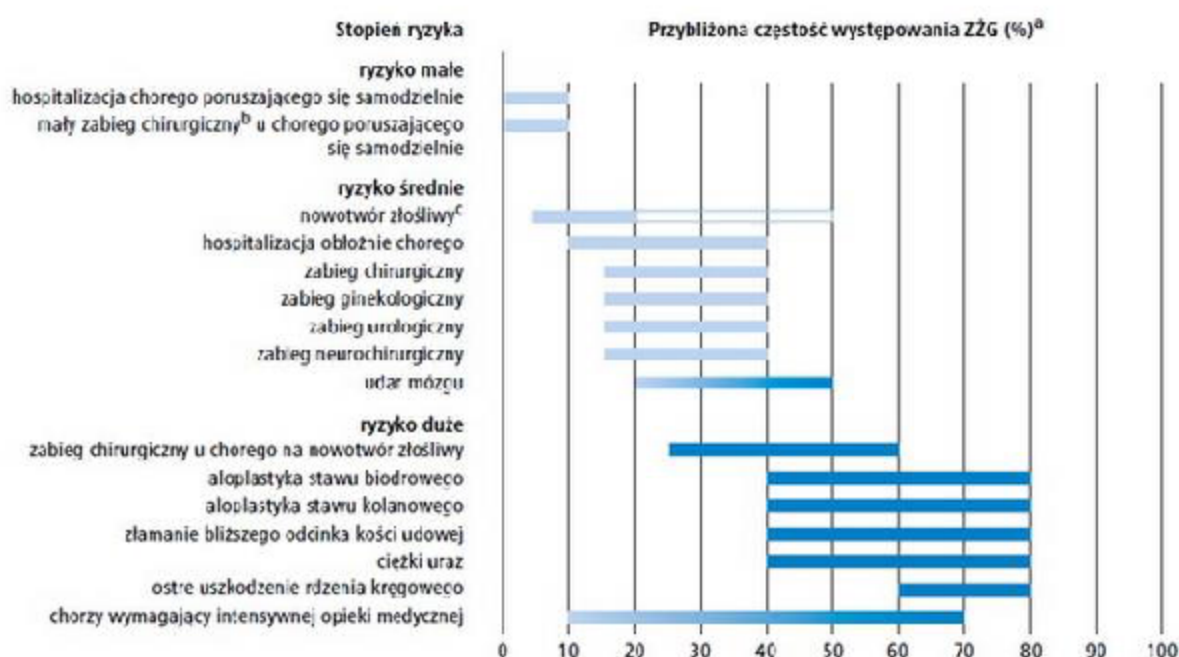
- ostre zakażenie.⁵

Ponadto ryzyko rozwinięcia się ŻChZZ zwiększają następujące interwencje diagnostyczne, lecznicze i profilaktyczne:

- duże zabiegi operacyjne, szczególnie w obrębie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej,
- obecność cewnika w dużych żyłach,
- leczenie przeciwnowotworowe – chemioterapia, leczenie hormonalne i stosowanie inhibitorów angiogenezy,
- stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego,
- stosowanie leków stymulujących erytropoezę.

Stopień ryzyka wystąpienia ŻChZZ w zależności od występowania niektórych czynników ryzyka przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ bez stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej.⁵



^a objawowej i bezobjawowej łącznie wykazanej za pomocą obiektywnych testów przesiewowych u chorych nieotrzymujących profilaktyki przeciwzakrzepowej

^b Mały zabieg chirurgiczny – np. większość operacji z zakresu tzw. małej chirurgii (wykonywanych w trybie ambulatoryjnym, w znieczuleniu miejscowym lub bez otwierania jam ciała) trwających krócej niż 30 minut oraz zabiegi laparoskopowe, o ile nie występują dodatkowe czynniki ryzyka.

^c Podana częstość występowania ZŻG u chorych na nowotwór złośliwy może być zaniżona; w niektórych badaniach posmiertnych częstość ZŻG sięgała 50%.

2.1.2 Klasyfikacja

Zakrzepicę żył głębokich dzieli się na: ZŻG kończyn dolnych oraz ZŻG kończyn górnych. ZŻG kończyn górnych obejmuje zwykle żyłę pachową i podobojczykową. Natomiast w obrębie ZŻG kończyn dolnych można wyróżnić następujące postacie:

- dystalną - najczęstsza, dotyczy żył piszczelowych przednich i tylnych oraz żył strzałkowych; zwykle przebiega bezobjawowo i ustępuje samoistnie;
- proksymalną - dotyczy żyły podkolanowej, żył udowych, żył biodrowych i żyły głównej dolnej; zwykle objawowa, stwarza duże zagrożenie maszyną ZP;
- obrzęk bolesny - ostra postać maszynnej zakrzepicy żyłnej większości żył odprowadzających krew z kończyny, z bólem i bardzo dużym obrzękiem; dodatkowo dzieli się na bolesny obrzęk biały i bolesny obrzęk siniczy.¹

Z kolei postaci zatorowości płucnej wyodrębnia się na podstawie ciężkości choroby, a tę ocenia się na podstawie indywidualnie oszacowanego ryzyka wczesnego zgonu (30-dniowa śmiertelność), a nie liczby i wielkości skrzeplin w krążeniu płucnym. Cechami branymi pod uwagę przy szacowaniu ryzyka wczesnego zgonu są: wstrząs lub hipotensja, cechy dysfunkcji prawej komory i wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego. W zależności od występowania powyższych cech wyróżnia się następujące postacie ZP:

- ZP wysokiego ryzyka (śmiertelność wewnątrzszpitalna >15% pomimo stosowanego leczenia) - występują objawy wstrząsu lub hipotensja związane z ZP, a nie z chorobami współistniejącymi;
- ZP niewysokiego ryzyka - pozostali chorzy z zachowanym ciśnieniem systemowym i perfuzją narządową, których w zależności od występowania wskaźników uszkodzenia i/lub przeciążenia prawej komory przypisuje się do jednej z 2 grup:
 - ZP pośredniego ryzyka (śmiertelność szpitalna 3-15%) - występują cechy dysfunkcji prawej komory i/lub zwiększone stężenie wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego we krwi;
 - ZP niskiego ryzyka (śmiertelność wewnątrzszpitalna <1%) - w grupie tej nie ma cech dysfunkcji prawej komory ani wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego.¹

2.1.3 Obraz kliniczny

Zakrzepica żył głębokich często przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W przypadku ZŻG kończyny dolnej chory może odczuwać ból łydki podczas chodzenia. Objawy przedmiotowe są niecharakterystyczne i obejmują:

- obrzęk podudzia lub całej kończyny,
- tkliwość lub bolesność uciskową, niekiedy z bólem spoczynkowym kończyny,
- ocieplenie kończyny,
- poszerzeniem żył powierzchniowych utrzymujące się przy uniesieniu kończyny pod kątem 45°,

- stan podgorączkowy, niekiedy gorączka.¹

Objawy ZŻG kończyny dolnej są podobne: dominuje obrzęk kończyny i ból. Natomiast w przypadku bolesnego obrzęku siniczego występuje ogromny obrzęk i silny ból w spoczynku, a kończyna przybiera kolor siny, a następnie czarny wraz z rozwojem martwicy. W bolesnym obrzęku białym skóra kończyny ma kolor biały.¹

Najczęstsze objawy podmiotowe zatorowości płucnej to:

- duszność,
- ból w klatce piersiowej o charakterze opłucnowym, czasami wieńcowym,
- kaszel, zazwyczaj suchy,
- zasłabnięcie lub omdlenie,
- krwioplucie,

a przedmiotowe to:

- tachypnoe (przyspieszona częstość oddechów),
- tachykardia (przyspieszenie akcji serca powyżej 100 uderzeń na minutę),
- objawy zakrzepicy żył głębokich (ZŻG),
- sinica i gorączka (>38,5°C).

2.1.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Powiększanie się zakrzepów w żyłach jest wypadkową działania bodźców trombogenicnych oraz mechanizmów zapobiegających krzepnięciu i fibrynolizy. Samoistne rozpuszczenie się zakrzepów zdarza się w 1/3 przypadków. W większości przypadków dochodzi do organizacji skrzepliny i częściowej rekanalizacji z kanałem przepływu zlokalizowanym przyściennie lub centralnie. Zakrzepy w żyłach głębokich mogą ulegać fragmentacji i stanowić materiał zatorowy powodujący ZP, udar mózgu lub zator obwodowy.¹

Zakrzepica dystalna żył głębokich kończyn dolnych zwykle przebiega bezobjawowo i ustępuje samoistnie. Tylko w przypadkach rozleglejszego zajęcia żył goleni przez zakrzepicę dochodzi do utrudnienia odpływu krwi i pojawienia się związanych z tym objawów. Zakrzepica dystalna stanowi 10-20% przypadków objawowej ZŻG. W 10-30% przypadków zakrzep narasta i zajmuje żyłę podkolanową i udową co oznacza przejście w zakrzepicę proksymalną. Zakrzepica proksymalna jest zwykle objawowa. Nieleczona prowadzi w 40-50% przypadków do wystąpienia ZP, często pomimo niewystępowania objawów klinicznych zakrzepicy. W ciągu 5 lat po pierwszym epizodzie zakrzepica nawraca u ok. 25% chorych po zaprzestaniu profilaktyki wtórnej.¹

Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych u ok. 8% chorych doprowadzi do wystąpienia objawowej ZP, a u ok. 35% do wystąpienia bezobjawowej ZP.¹

Śmiertelność w przypadku nieleczonej ZP wynosi ok 30%. Uważa się, że większość zgonów prawdopodobnie występuje u chorych nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego. ZP będąca powikłaniem ZŻG występuje zwykle 3-7 dni później, a w 10% przypad-

ków kończy się zgonem w ciągu godziny od wystąpienia pierwszych objawów.¹ ZP jest przyczyną około 10% zgonów chorych hospitalizowanych i jednocześnie najczęstszą przyczyną, której można zapobiegać.⁵ Skale do oceny rokowania ZP przedstawiono w Tab. 4.

Uważa się, że u ok. 50% chorych na ŻChZZ, którzy nie stosują leczenia przeciwzakrzepowego, choroba nawraca w ciągu 3 miesięcy.¹ 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.⁵

Prawidłowa profilaktyka ŻChZZ jest uznawana za najważniejszą interwencję zwiększającą bezpieczeństwo chorych, pozwalającą nie tylko unikać niekorzystnych stanów zdrowotnych, ale i zmniejszyć ogólny koszt opieki. Z opublikowanego w 2008 roku badania ENDORSE wynika, że w Polsce właściwą profilaktykę przeciwzakrzepową otrzymuje tylko 66% pacjentów na oddziałach zabiegowych i 35% pacjentów leczonych zachowawczo, u których profilaktyka powinna być stosowana.⁵

2.1.5 Diagnostyka

Ponieważ u większości chorych ŻChZZ przebiega skąpoobjawowo lub niecharakterystycznie, rozpoznanie musi się opierać na znajomości czynników ryzyka i czujności w sytuacjach, gdy one występują.

Podstawą rozpoznania ZŻG jest połączenie oceny klinicznego prawdopodobieństwa występowania zakrzepicy np.: za pomocą jednej ze skal klinicznych np. skali Wellsa (Tab. 1) z oznaczeniem stężenia dimeru D i/lub ultrasonograficznego testu uciskowego (CUS).¹

Oznaczenie dimeru D we krwi jest testem wykluczającym - wartość prawidłowa stężenia przemawia przeciwko zakrzepicy, natomiast stwierdzenie dużego stężenia dimeru D nie wskazuje jednoznacznie na ŻChZZ. Natomiast w CUS wynik dodatni w żyły udowej i żyły podkolanowej świadczy o zakrzepicy proksymalnej.

Tab. 1 Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZŻG – skala Wellsa.¹

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
boleśność 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 ZŻG	-2
Interpretacja – prawdopodobieństwo kliniczne	Suma punktów
małe	≤0
pośrednie	1-2
duże	≥3
^a Jeśli występują objawy ze strony obu kończyn dolnych, należy oceniać tę kończynę, w której objawy są bardziej nasilone.	

W przypadku ZP metoda diagnozowania zależy od oszacowanego uprzednio ryzyka wystąpienia wczesnego zgonu według kryteriów przedstawionych w Tab. 2. Chorzy z wysokim ryzykiem wczesnego zgonu, wymagają innego postępowania, a prawdopodobieństwo ZP jest u nich na ogół duże. U chorych z niewysokim ryzykiem, postępowanie zależy od klinicznego prawdopodobieństwa ZP.¹

W przypadku podejrzewania ZP wysokiego ryzyka, w celu ustalenia rozpoznania zaleca się pilne wykonanie TK lub echokardiografii. Najbardziej użytecznym badaniem wstępnym u takich chorych jest echokardiografia, ujawniająca objawy ostrego nadciśnienia płucnego i przeciążenia prawej komory, w przypadku gdy ostry epizod ZP jest przyczyną zaburzeń hemodynamicznych.¹

U pacjentów z ZP niewysokiego ryzyka postępowanie determinuje przede wszystkim prawdopodobieństwo kliniczne ZP. Najczęściej stosowaną metodą oceny prawdopodobieństwa klinicznego ZP jest skala opracowana przez Wellsa (Tab. 3). U osób z prawdopodobieństwem klinicznym małym lub pośrednim pierwszym badaniem powinno być oznaczenie stężenia dimeru D w surowicy (pacjenci na izbie przyjęć) lub angio-TK (pacjenci hospitalizowani). Prawidłowe stężenie dimeru D wyklucza ZP, również ujemny wynik TK wielorzędowej lub ujemny wynik zarówno TK jednorzędowej, jak i CUS w za-

kresie proksymalnych żył głębokich wyklucza rozpoznanie ZP. Jeżeli prawdopodobieństwo klinicznej ZP jest duże w pierwszej kolejności należy wykonać angio-TK. Jeśli angio-TK jest niedostępna lub przeciwwskazana, alternatywne metody obrazowania obejmują CUS, scyntygrafię wentylacyjno-perfuzyjną i arteriografię płucną.¹

U wszystkich chorych należy ocenić rokowanie – w pierwszej kolejności ryzyko zgonu z powodu ZP w skali sPESI (Tab. 4), a następnie u chorych z punktacją sPESI>0 należy ustalić czy nie występują cechy dysfunkcji prawej komory lub zwiększone stężenie troponiny sercowej we krwi.¹

Tab. 2. Klasyfikacja pacjentów z ostrą zatorowością płucną na podstawie oceny ryzyka wczesnego zgonu (zalecenia *European Society of Cardiology* 2014, zmodyfikowane⁶).

Ryzyko przedwczesnego zgonu			Wskaźniki ryzyka			
			wstrząs lub hipotensja	III-IV klasa PESI lub aPESI>1 ^a	objawy dysfunkcji PK w badaniu obrazowym ^b	zwiększone stężenie biomarkerów sercowych ^c
wysokie			+	(+) ^d	+	(+) ^d
niewysokie	pośrednie	pośrednie wysokie	-	+	+	+
		pośrednie niskie	-	+	co najwyżej 1 z czynników obecny	
	niskie	-	-	^e	^e	

^a p. Tab. 4

^b Kryteria echokardiograficzne dysfunkcji PK: poszerzenie PK i/lub zwiększenie stosunku wymiaru końcoworozkurczowego PK do tego wymiaru dla LK (0,9 lub 1,0); hipokineza w olnej ścianie PK; zwiększenie prędkości fali zwrotnej nie domykalności trójdzielnej lub kombinacje tych cech. Kryteria dysfunkcji PK w angio-TK (projekcja czterojamowa): zwiększenie stosunku wymiaru końcoworozkurczowego PK do tego wymiaru dla LK (0,9 lub 1,0).

^c Uszkodzenia mięśnia sercowego (troponin sercowych) lub niewydolności serca (peptydów natriuretycznych)

^d U chorych we wstrząsie lub z hipotensją ocena PESI ani oznaczenie stężenia biomarkerów nie jest konieczne.

^e Ocena tych parametrów nie jest obowiązkowa (jeśli nie występują pozostałe czynniki ryzyka), jeśli się je oznaczy, to w przypadku ZP małego ryzyka oba są ujemne.

Tab. 3. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZP – skala Wellsa.⁷

Zmienna	Liczba punktów
<i>czynniki predysponujące</i>	
przebyta ZŻG lub ZP	1,5
niedawno przebyty zabieg chirurgiczny lub unieruchomienie	1,5
nowotwór złośliwy	1
<i>objawy podmiotowe</i>	
krwioplucie	1
<i>objawy przedmiotowe</i>	
częstotliwość rytmu serca >100/min	1,5
objawy ZŻG	3
<i>ocena kliniczna</i>	
inne rozpoznanie mniej prawdopodobne niż ZP	3
Interpretacja	Suma punktów
<i>prawdopodobieństwo kliniczne (3 poziomy)</i>	
małe	0-1
pośrednie	2-6
duże	≥7
<i>prawdopodobieństwo kliniczne (2 poziomy)</i>	
ZP mało prawdopodobna	0-4
ZP prawdopodobna	>4

Tab. 4. Ocena rokowania w zatorowości płucnej (zalecenia *European Society of Cardiology* 2014, zmodyfikowane).⁷

Czynnik rokowniczy	Skala PESI (liczba punktów)	Skala sPESI (liczba punktów)
wiek	wiek w latach	1 (jeśli >80 lat)
płeć męska	10	-
nowotwór złośliwy	30	1
przewlekła niewydolność serca	10	1
przewlekła choroba płuc	10	
tętno ≥ 110 /min	20	1
skurczowe ciśnienie tętnicze <100 mm Hg	30	1
częstość oddechów >30/min	20	-
temperatura <36°C	20	-
zmiana stanu psychicznego	60	-
wysycenie hemoglobiny krwi tętniczej tlenem <90%	20	1
Interpretacja skali PESI ^a		
Liczba punktów	Ryzyko	
Klasa I: ≤ 65 pkt Klasa II: 66-85 Klasa III: 86-105 Klasa IV: 106-125 Klasa V: >125	bardzo małe (0-1,6%) małe (1,7-3,5%) umiarkowane (3,2-7,1%) duże (4,0-11,4%) bardzo duże (10-24,5%)	
Interpretacja skali sPESI ^a		
Liczba punktów	Ryzyko	
0 pkt	1,0% (95% CI: 0-2,1%)	
≥ 1	10,9% (95% CI: 8,5-13,2%)	
^a ryzyko zgonu w ciągu 30 dni w zależności od liczby punktów		

2.1.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

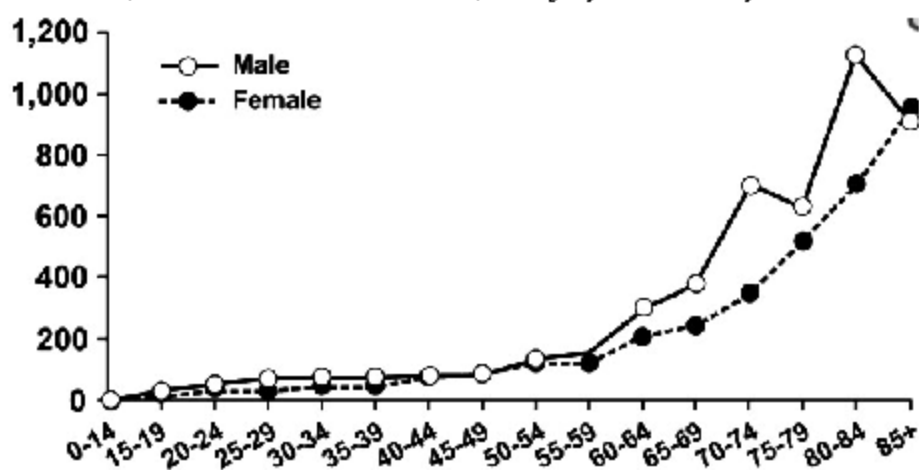
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jest trzecią pod względem częstości chorobą sercowo-naczyniową,⁸ a rocznie zapada na nią od 104 do 183 osób na 100 tys. osób pochodzenia europejskiego⁹. ŻChZZ może być śmiertelna w ostrej fazie lub prowadzić do chorób przewlekłych i niepełnosprawności.

Raportowana zapadalność na ZP (z jednoczesną ZŻG lub bez niej) na świecie wynosi od 29 do 78 na 100 tys. osobolat, natomiast na ZŻG kończyn dolnych od 45 do 117 na 100 tys. osobolat.⁹

Na podstawie wyników badania VITAE, można przyjąć, iż w krajach UE roczna zapadalność na objawową ZŻG wynosi 15-16 przypadków na 10 000 osób (w tym 57,0% przypadków wymaga hospitalizacji), natomiast na objawową ZP wynosi 9-10 przypadków na 10 000 osób (w tym 70,8% przypadków wymaga hospitalizacji).¹⁰ Na podstawie powyższych danych można oszacować, że w Polsce co roku ok. 60 tysięcy osób zapada na ZŻG, a ok. 37 tysięcy na ZP.

Liczba zachorowań na ZŻG i ZP wzrasta z wiekiem. Około 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku >60 lat, a u osób po 80. roku życia zachorowalność roczna dochodzi do 5%. Zapadalność na ŻChZZ wśród osób w wieku ≥65 lat jest ponad 3-krotnie większa niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat.⁵ Wzrost zapadalności na ŻChZZ w zależności od wieku przedstawiono na Ryc. 2

Ryc. 2. Roczna zapadalność na ŻChZZ z podziałem na płeć i wiek (liczba przypadków na 100 tys. osób na rok; dane ze stanu Minnesota, Stany Zjednoczone).⁹



Analizując dane NFZ rokrocznie w Polsce z powodu ZŻG hospitalizowanych jest średnio ok. 6,2 tys. pacjentów, natomiast z powodu zatorowości płucnej ok. 12,9 tys. pacjentów (Tab. 5).

Tab. 5. Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego (NFZ, Statystyka JGP¹¹).

Grupa JGP	2013	2014	2015
Zakrzepica żył głębokich (Grupa JGP E55)	6740	5964	5994
Zator płucny (Grupa JGP D16)	12504	12804	13431

Szacuje się, że ponad 317 tys. zgonów w 2004 w 6 krajach Unii Europejskiej (populacja 454,4 mln) wiązało się z ŻChZZ. Z tego 34% stanowiła nagła ZP zakończona zgonem, a

59% zgonów wynikało z ZP nierozpoznanej za życia. Tylko w przypadku 7% chorych, którzy zmarli w cześnie, ZP prawidłowo rozpoznano przed śmiercią.⁸

W badaniu Jha 2013¹² będącym częścią *WHO's Patient Safety Program* wykorzystano model analityczny, żeby oszacować zapadalność na ŻChZZ, roczną liczbę przypadków i utracone DALYs (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *disability adjusted life-years*) wynikające z ŻChZZ wymagającej hospitalizacji w państwach o wysokim, średnim i niskim dochodzie. Źródłami danych do modelowania były: obszerny przegląd literatury i badania epidemiologiczne przeprowadzone na zlecenie WHO łącznie w 61 szpitalach na całym świecie. W powyższym badaniu wykazano, że w krajach o wysokim dochodzie liczba przypadków ŻChZZ na 100 hospitalizacji wynosi 3,3 (95%CI: 1,9; 4,8), natomiast w krajach o średnim i niskim dochodzie wynosi 3,0 (95%CI: 1,0; 4,8). Oszacowana roczna liczba przypadków ŻChZZ w krajach o wysokim dochodzie wynosi 3,9 mln (95%CI: 1,9; 6,3), natomiast w krajach o niskim i średnim dochodzie wynosi 6,0 mln (95%CI: 1,2; 12,8). ŻChZZ okazała się główną przyczyną utraconych DALYs związanych z hospitalizacją. Około 1/3 DALYs związanych z hospitalizacją (7 681 z 22 644) została utracona z powodu ŻChZZ. ŻChZZ spowodowała więcej utraconych DALYs niż szpitalne zapalenie płuc, zakażenie krwi związane z cewnikiem i działania niepożądane leków. ŻChZZ była główną przyczyną utraconych DALYs w krajach o niskim i umiarkowanym dochodzie i drugą przyczyną w krajach o wysokim dochodzie. Przedwczesny zgon był przyczyną 64% DALYs utraconych w krajach o wysokim dochodzie i 66% utraconych DALYs w krajach o niskim i umiarkowanym dochodzie.

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Poniższy rozdział opracowano zgodnie z Polskimi wytycznymi profilaktyki i leczenia ŻChZZ - aktualizacja 2012⁵, które powstały w oparciu o wytyczne 9. Konferencji Leczenia Przeciwwzakrzepowego i Trombolitycznego *American College of Chest Physicians (ACCP)*, opublikowane w 2012 r. Ponadto rozdział niniejszy uzupełniono o aktualizację wytycznych ACCP dotyczących profilaktyki i leczenia przeciwwzakrzepowego ŻChZZ wydaną w 2016 r.¹³ Jako dopełnienie na końcu rozdziału podano opcje terapeutyczne aktualnie refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu.

1. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ z 2012 r.⁵

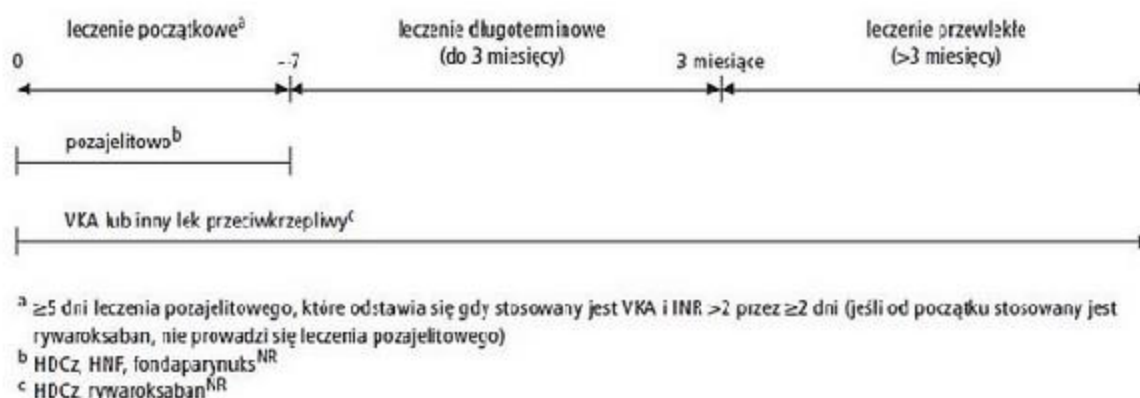
Metody początkowego leczenia farmakologicznego ZŻG kończyn dolnych i górnych, a także większości przypadków ZP niewysokiego ryzyka są podobne, jak również podobne są metody zapobiegania nawrotowi ŻChZZ u chorych po ZŻG kończyn dolnych lub górnych i ZP. Chorzy z ZŻG lub z ZP wymagają długotrwałego leczenia z użyciem leków przeciwkrzepliwych, z uwagi na duże ryzyko objawowego powiększenia się zakrzepu, nawrotu zakrzepicy lub ZP.

Opcje lecznicze i schemat leczenia przeciwkrzepliwego w przypadku ZŻG i ZP są do siebie podobne. Pojawiające się rozbieżności wynikają z różnic między chorymi z ZP i ZŻG:

- 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 uzasadnić w niektórych przypadkach bardziej agresywne początkowe leczenie ZP (np. leczenie trombolityczne, umieszczenie filtra w żyłę główną, bardziej intensywne leczenie przeciwkrzepliwe) niż ZŻG;
- ryzyko nawrotu ŻChZZ w postaci ZP po ZP jest 3-krotnie większe niż po ZŻG, co może uzasadnić bardziej agresywne początkowe leczenie ZP lub przedłużone leczenie ZP.

Ogólne zasady leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) przedstawiono na Ryc. 3.

Ryc. 3. Leczenie przeciwzakrzepowe.



U chorych z potwierdzoną ZŻG kończyn dolnych lub ZP zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego przy zastosowaniu jednej z poniższych opcji terapeutycznych:

- heparyna drobnocząsteczkowa (HDCz) s.c.
- heparyna niefrakcjonowana (HNF):
 - w ciągłym wlewie i.v.;
 - podskórnie s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego lub w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego;
- fondaparynuks s.c.;
- rywaroksaban p.o. (nie jest rekomendowany w przypadku ZP²).

Ponadto u chorych ze świeżą ZŻG kończyny dolnej i ze świeżą ZP zaleca się wczesne rozpoczęcie podawania VKA (tj. w tym samym dniu, w którym rozpoczęto podawanie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo) oraz kontynuację leczenia przeciwkrzepliwe-

² W 2012 roku rywaroksaban nie był jeszcze zarejestrowany do leczenia ZP.

go pozajelitowo przez co najmniej 5 dni i od czasu uzyskania INR \geq 2 przez co najmniej 24 godziny.

Czas trwania leczenia ŻChZZ uzależniony jest od sytuacji klinicznej (Tab. 6). U chorych ze świeżą ŻChZZ otrzymujących leczenie przeciwkrzepliwie zalecane jest leczenie długoterminowe (do 3 mies.). U chorych z ŻŻG kończyny dolnej i ZP, którzy wybierają przewlekłe (>3 mies.) leczenie przeciwkrzepliwie, zalecane jest leczenie tym samym lekiem przeciwkrzepliwym co stosowany w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia. Podejmując decyzję o odstawieniu leczenia przeciwkrzepliwego, należy uwzględnić czynniki ryzyka nawrotu ŻChZZ i czynniki ryzyka krwawienia.

Tab. 6. Czas trwania leczenia ŻChZZ w zależności od sytuacji klinicznej.

Czas trwania leczenia ŻChZZ w zależności od sytuacji klinicznej
Leczenie długoterminowe (3 miesiące)
Proksymalna ŻŻG kończyny dolnej lub ZP wywołana zabiegiem operacyjnym lub innym przejściowym czynnikiem ryzyka
Izolowana dystalna ŻŻG kończyny dolnej wywołana zabiegiem operacyjnym lub innym przejściowym czynnikiem ryzyka
Samoistna ŻŻG kończyny dolnej lub samoistna ZP
Samoistna ŻŻG kończyny górnej obejmująca żyłę pachową lub żyły bardziej proksymalne
ŻŻG kończyny górnej związana z cewnikiem w żyłę centralnej, który został usunięty u chorych bez nowotworu złośliwego lub z nowotworem złośliwym
ŻŻG kończyny górnej niezwiązana z cewnikiem w żyłę centralnej lub z nowotworem złośliwym
Pierwszy epizod ŻChZZ będący samoistną izolowaną dystalną ŻŻG kończyny dolnej
Pierwszy epizod ŻChZZ będący samoistną proksymalną ŻŻG kończyny dolnej lub samoistną ZP u chorych obciążonych dużym ryzykiem krwawienia
Drugi epizod samoistnej ŻChZZ u chorych obciążonych dużym ryzykiem krwawienia
Leczenie przewlekłe (>3 miesiące)
ŻŻG kończyny dolnej lub ZP i czynny nowotwór złośliwy
ŻŻG kończyny górnej związana z cewnikiem w żyłę centralnej, który nie został usunięty (leczenie przeciwkrzepliwie należy stosować dopóty, dopóki cewnik pozostaje w żyłę centralnej)
Pierwszy epizod ŻChZZ będący samoistną proksymalną ŻŻG kończyny dolnej lub samoistną ZP u chorych obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem krwawienia
Drugi epizod samoistnej ŻChZZ u chorych obciążonych małym lub umiarkowanym ryzykiem krwawienia

2. Aktualizacja wytycznych American College of Chest Physician (ACCP) dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego ŻChZZ z 2016 r.¹³

Nowe wytyczne ACCP, odmiennie niż wytyczne z 2012 r., w przypadku ŻChZZ (ZŻG lub ZP) u pacjentów bez choroby nowotworowej, jako leki pierwszego wyboru w długoterminowym leczeniu przeciwzakrzepowym (pierwsze 3 miesiące) zalecają doustne antykoagulanty – tzw. nie antagoniści witaminy K (DAnonVKA), nazywane często bezpośrednio doustnymi antykoagulantami (DOAC), czyli dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban. W dalszej kolejności zalecane są leki z grupy VKA a następnie HDCz.

W grupie pacjentów z ZŻG lub ZP związana z procesem nowotworowym jako leki pierwszego wyboru w długoterminowym leczeniu przeciwzakrzepowym (pierwsze 3 miesiące) zalecane są nadal HDCz przed lekami z grupy VKA, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem lub edoksabanem.

Wstępne leczenie przeciwzakrzepowe pozajelitowe jest stosowane przed terapią dabigatranem i endokabanem, ale nie przed terapią apiksabanem i rywaroksabanem, oraz pokrywa się z terapią VKA.

Według zaleceń ACCP optymalny czas leczenia przeciwzakrzepowego zależy od lokalizacji zakrzepicy, obecności czynników wywołujących (np. zabieg operacyjny; inne niż chirurgiczne, przejściowe czynniki ryzyka) oraz ryzyka krwawień. Antykoagulacja powinna trwać nie krócej niż trzy miesiące w przypadku proksymalnej ZŻG lub ZP niezależnie od jej przyczyny; w przypadku decyzji o jej przedłużeniu nie ma konieczności zmiany leku. W przypadku niesprowokowanej ŻChZZ bez względu na lokalizację ZŻG leczenie powinno trwać przynajmniej trzy miesiące, natomiast u pacjentów z niesprowokowanym epizodem proksymalnej ZŻG i/lub ZP i małym lub pośrednim ryzykiem krwawień leczenie powinno trwać bezterminowo. Kandydatami do terapii bezterminowej są także pacjenci z niesprowokowanym nawrotem ŻChZZ i małym ryzykiem krwawień. Duże ryzyko krwawienia dość jednoznacznie skraca czas leczenia do trzech miesięcy. W grupie pacjentów z ŻChZZ związana z aktywną chorobą nowotworową HDCz stosuje się przewlekle. Wskazania do przedłużonej antykoagulacji należy oceniać okresowo.

Szczegółowe rekomendacje zawarte w aktualizacji wytycznych ACCP przedstawiono w Tab. 7.

3. Opcje terapeutyczne aktualnie refundowane w Polsce w analizowanym wskaźniku

Aktualnie w Polsce w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych refundowany jest lek dabigatran. Inny refundowany lek z grupy NOAC – rywaroksaban refundowany jest we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich.

Ponadto innymi lekami możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym, refundowanymi w Polsce są:

- heparyny drobnocząsteczkowe: enoksaparyna, dalteparyna i nadroparyna (w ramach grupy limitowej 22.0) oraz
- antagoniści witaminy K: acenokumarol i warfaryna (w ramach grupy limitowej 21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K).

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia ZŻG i ZP oraz profilaktyki nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych przeprowadzono w dniu 30.08.2016 r. i zaktualizowano w dniu 18.11.2016 r. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowaniem wytycznych klinicznych.

W poniższym rozdziale zebrano rekomendacje dotyczące leczenia ZŻG i ZP oraz profilaktyki nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych na podstawie najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych opublikowanych w latach 2013-2016. Przedstawiono rekomendacje:

- *American College of Chest Physician (ACCP)*,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* oraz
- *International Consensus Statement*.

Najbardziej aktualne zalecenia dotyczące leczenia i profilaktyki wtórnej ŻChZZ można odnaleźć w aktualizacji wytycznych ACCP z 2016 r., które są zwykle podstawą dla opracowywania wytycznych krajowych, w tym polskich. Według wytycznych ACCP lekami pierwszego wyboru w terapii ŻChZZ u pacjentów bez choroby nowotworowej są NOAC. Leczenie rywaroksabanem czy apiksabanem można rozpocząć niezwłocznie, a dabigatranem i edoksabanem po minimum pięciu dniach podawania HDCz. W dalszej kolejności zaleca się terapię VKA, a w przypadku przeciwwskazań – HDCz. W grupie pacjentów z zakrzepicą związaną z procesem nowotworowym lekami pierwszego wyboru są HDCz, przed lekami z grupy VKA, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem lub edoksabanem (Tab. 7).

Rekomendacje stosowania NOAC w leczeniu i profilaktyce wtórnej ŻChZZ można odnaleźć również w ocenach pojedynczych technologii przygotowanych przez NICE w latach 2013-2015 oraz w zaleceniach *International Consensus Statement* z 2013 r. (Tab. 7). NICE rekomenduje apiksaban, dabigatran, rywaroksaban i edoksaban jako opcję terapeutyczną w leczeniu ZŻG i ZP i profilaktyce nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych. Natomiast wytyczne *International Consensus Statement* zalecają rywaroksaban i dabigatran jako terapie alternatywne w leczeniu ŻChZZ w państwach, w których leki te zostały zarejestrowane. Ponadto w powyższych wytycznych zaznaczono, że w przypadku długoterminowej prewencji nawrotów ŻChZZ u pacjentów niewymagających określonej terapii przeciwzakrzepowej można zastosować rywaroksaban lub dabigatran po zakończeniu 3-12 miesięcy konwencjonalnej terapii przeciwzakrzepowej.

Z kolei wytyczne SIGN z 2014 r. zalecają NOAC jedynie w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego. W momencie tworzenia wytycznych rywaroksaban i dabigatran były rekomendowane przez SMC do stosowania wyłącznie w powyższym wskazaniu (Tab. 7)

Warto nadmienić, że pierwszym NOAC zarejestrowanym przez EMA w leczeniu i prewencji wtórnej ZŻG i ZP u dorosłych był rywaroksaban (rejestracja w październiku 2012 r.)⁵¹. Kolejne NOAC rejestrowano do stosowania w UE w analizowanym wskazaniu następująco: dabigatran (kwiecień 2014 r.⁵³), apiksaban (czerwiec 2014 r.²⁹) i edoksaban (kwiecień 2015 r.¹⁴).

Tab. 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
ACCP (Stany Zjednoczone) 2016 ¹³	Leczenie przeciwzakrzepowe w ŻChZZ	<p>Wybór leków w terapii długoterminowej i terapii przedłużonej</p> <p>W przypadku ZŻG lub ZP u pacjentów bez chorbynówotworowej jako leki pierwszego wyboru w długoterminowym leczeniu przeciwzakrzepowym (pierwsze 3 miesiące) zalecane są NOAC, czyli dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban. W dalszej kolejności zalecane są leki z grupy VKA przed HDCz.</p> <p>W grupie pacjentów z ZŻG lub ZP związaną z procesem nowotworowym jako leki pierwszego wyboru w długoterminowym leczeniu przeciwzakrzepowym (pierwsze 3 miesiące) zalecane są HDCz przed lekami z grupy VKA, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem lub edoksabanem.</p> <p>Wstępne leczenie przeciwzakrzepowe, pozajelitowe jest stosowane przed terapią dabigatranem i edoksabanem, ale nie przed terapią apiksabanem i rywaroksabanem, oraz pokrywa się z terapią VKA.</p> <p>W przypadku pacjentów z ZŻG lub ZP, którzy stosują przedłużoną terapię przeciwzakrzepową, nie ma potrzeby zmiany leku przeciwzakrzepowego po pierwszych 3 miesiącach terapii.</p> <p>Czas trwania terapii przeciwzakrzepowej</p> <p>Terapia przeciwzakrzepowa trwająca 3 miesiące zalecana jest w przypadku pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • proksymalną ZŻG kończyn dolnych lub ZP, wywołaną przez operację; • proksymalną ZŻG kończyn dolnych lub ZP, wywołaną przez nieoperacyjny, przejściowy czynnik ryzyka; • izolowaną dystalną ZŻG kończyn dolnych wywołaną operacją lub przez nieoperacyjny przemijający czynnik ryzyka; • z samoistną ZŻG kończyn dolnych lub ZP. <p>U pacjentów z pierwszym epizodem ŻChZZ, który stanowi samoistna proksymalna ZŻG kończyn dolnych lub ZP, i:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niskim lub umiarkowanym ryzykiem krwawienia zalecana jest przedłużona terapia przeciwzakrzepowa (bez ustalonej daty zakończenia), • wysokim ryzykiem krwawienia zalecana jest 3-mies. terapia przeciwzakrzepowa. <p>U pacjentów z drugim samoistnym epizodem ŻChZZ i:</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • niskim ryzykiem krwawienia zalecane jest przedłużona terapia przeciwzakrzepowa (bez ustalonej daty zakończenia), • umiarkowanym ryzykiem krwawienia zalecana jest przedłużona terapia przeciwzakrzepowa, • wysokim ryzykiem krwawienia zalecana jest 3-mies. terapia przeciwzakrzepowa. <p>U pacjentów z ZŻG kończyn dolnych lub ZP i aktywnym nowotworem ("zakrzepica związana z procesem nowotworowym") i którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie mają wysokiego ryzyka krwawienia zalecana jest przedłużona terapia przeciwkrzepliwa (bez ustalonej daty zakończenia); • mają wysokie ryzyko krwawienia zalecana jest przedłużona terapia przeciwkrzepliwa (bez ustalonej daty zakończenia). <p>Aspiryna w przedłużonym leczeniu ŻChZZ</p> <p>U pacjentów z samoistną proksymalną ZŻG lub ZP, którzy zaprzestają stosowania terapii przeciwzakrzepowej i nie mają przeciwwskazań do przyjmowania aspiryny, zalecane jest rozważenie przyjmowania aspiryny w celu zapobiegania nawrotom ŻChZZ.</p> <p>Tromboliza celowana przy użyciu cewnika</p> <p>U pacjentów z ostrą proksymalną ZŻG kończyn dolnych rekomendowane jest raczej tylko leczenie przeciwkrzepliwe niż tromboliza celowana przy użyciu cewnika.</p> <p>Filtr w żyłę głównej dolnej</p> <p>U pacjentów z ostrą ZŻG lub ZP, którzy przyjmują terapię przeciwzakrzepową rekomenduje się, aby nie umieszczać filtru w żyłę głównej dolnej.</p> <p>Pończochy uciskowe</p> <p>U pacjentów z ostrą ZŻG kończyn dolnych nie jest zalecane rutynowe stosowanie pończoch uciskowych w celu prewencji zespołu pozakrzepowego.</p> <p>Terapia przeciwzakrzepowa w subsegmentalnej ZP</p> <p>W subsegmentalnej ZP bez proksymalnej ZŻG kończyn dolnych, rekomendowana jest kliniczna obserwacja przed leczeniem przeciwzakrzepowym w przypadku niskiego ryzyka nawrotu ŻChZZ, natomiast w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu ŻChZZ zalecana jest terapia przeciwkrzepliwa przed obserwacją kliniczną.</p> <p>Układowa terapia trombolityczna ZP</p>

Organizacja (kraj/rejon), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<p>Terapia trombolityczna zalecana jest u pacjentów z ZP i nie dociśnieniem, którzy nie mają dużego ryzyka krwawienia. U większości pacjentów z ostrym ZP niezwiązanym z nie dociśnieniem nie jest zalecana układowa terapia trombolityczna. U pacjentów z ostrą ZP, których stan pogorszył się po rozpoczęciu terapii przeciwkrzepliwnej ale nie rozwinęło się jeszcze niedociśnienie i którzy mają niskie ryzyko krwawienia zalecana jest układowa terapia trombolityczna.</p> <p>Usunięcie skrzepiny przy użyciu cewnika jako wstępna terapia ZP</p> <p>U pacjentów z ostrą ZP, którzy są leczeni lekiem trombolitycznym, zalecana jest układowa terapia trombolityczna z wykorzystaniem obwodowej żyły przed trombolizą celowaną z użyciem cewnika.</p> <p>Terapia trombolityczna u pacjentów z ZŻG kończyn górnych</p> <p>U pacjentów z ostrą ZŻG kończyn górnych, która obejmuje pachowe lub bardziej proksymalne żyły rekomendowane jest raczej samo leczenie przeciwkrzepliwne niż tromboliza.</p> <p>Terapia przeciwkrzepliwna nawrotowej ŻChZZ</p> <p>W przypadku nawrotu ŻChZZ leczonej lekami przeciwzakrzepowymi innymi niż HDCz, czyli: VKA w zakresie terapeutycznym, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem lub ednoksabanem, zalecana jest zmiana leku na HDCz, przynajmniej czasowa.</p> <p>W przypadku nawrotu ŻChZZ podczas długoterminowej terapii HDCz zalecane jest zwiększenie dawki heparyn o ok. 1/4 do 1/3.</p>
NICE (Anglia) ¹⁵	ŻChZZ: diagnoza, leczenie i badanie trombofilii (2015); Oceny jednej technologii: rywaroksaban (2012 ¹⁶ , 2013 ¹⁷), dabigatran (2014 ¹⁸), apiksaban (2015 ¹⁹), ednoksaban (2015 ²⁰)	<p>Wybór leków i czas terapii</p> <p>W przypadku proksymalnej ZŻG lub ZP zalecane jest stosowanie HDCz lub fondaparinyksu, z wyjątkiem następujących przypadków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub niewydolnością nerek zalecane są HNF lub HDCz, • u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy rozważyć terapię HNF, • u pacjentów z ZP i nie stabilnością hemodynamiczną należy zastosować terapię HNF i rozważyć terapię trombolityczną. <p>Leczenie HDCz, fundaparinyksem lub HNF należy rozpocząć tak szybko jak to możliwe i kontynuować przez co najmniej 5 dni lub do osiągnięcia INR ≥ 2 (skorygowany VKA) przez co najmniej 24 godziny.</p> <p>VKA należy podać w ciągu 24 godzin od postawienia diagnozy i kontynuować leczenie przez 3 miesiące. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści przedłużenia terapii.</p> <p>U pacjentów z aktywnym nowotworem i proksymalną ZŻG lub ZP należy zastosować HDCz i kontynuować leczenie przez 6 miesięcy.</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<p>Terapię VKA powyżej 3 miesięcy można zaproponować pacjentom z samoistną ZP, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu ŻChZZ i ryzyko wystąpienia krwawienia.</p> <p>Należy rozważyć wydłużenie terapii VKA powyżej 3 miesięcy u pacjentów z samoistną proksymalną ZŻG w przypadku, gdy istnieje wysokie ryzyko nawrotu ŻChZZ i nie ma dodatkowego ryzyka powolnych krwawień.</p> <p>Terapia trombolityczna</p> <p>Należy rozważyć podanie leków trombolitycznych za pomocą cewnika bezpośrednio do żyły (tzw. tromboliza miejscowa przez cewnik) u chorych z objawową zakrzepicą żył udów o-biodrowych, którzy mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy trwające krócej niż 14 dni i • dobry stan funkcjonalny i • przewidywaną długość życia ≥ 1 roku i • niskie ryzyko krwawienia. <p>U chorych z ZP i nie stabilnością hemodynamiczną należy rozważyć układową terapię trombolityczną.</p> <p>Inne metody leczenia</p> <p>U pacjentów po epizodzie proksymalnej ZŻG nie zaleca się stosowania pończoch uciskowych w celu prewencji zespołu pozakrzepowego lub nawrotu ŻChZZ.</p> <p>U pacjentów z proksymalną ZŻG lub ZP, którzy nie mogą przyjmować leków przeciwkrzepliwych, zaleca się tymczasowe umieszczenie filtru w żyłę główną dolną, do momentu gdy pacjenci zakwalifikują się do terapii przeciwkrzepliwych.</p> <p>Należy rozważyć umieszczenie filtru w żyłę główną dolną u pacjentów z nawrotową ZŻG lub ZP pomimo odpowiedniej terapii przeciwkrzepliwych, po rozważeniu terapii alternatywnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenia zakresu INR do poziomu 3-4 w trakcie długoterminowej, wysoce intensywnej doustnej terapii przeciwkrzepliwych, • zmiany leczenia na HDCz. <p>Oceny jednej technologii</p> <p>NICE rekomenduje również:</p>

Organizacja (kraj/rejon), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • rywaroksaban jako opcję terapeutyczną w leczeniu ZP i profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych, a także w leczeniu ZŻG i profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych po zdiagnozowaniu ostrej ZŻG; • dabigatran jako opcję terapeutyczną w leczeniu ZŻG i ZP i profilaktyce nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych; • apiksaban jako opcję terapeutyczną w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych; • edoksaban jako opcję terapeutyczną w leczeniu i zapobieganiu nawrotom ZŻG i ZP.
SIGN (Szkocja) 2014 ²¹	Zapobieganie i leczenie ŻChZZ	<p>1. Zatorowość płucna HDCz, HNF i fondaparynykus mogą być rozważane do stosowania we wstępnym leczeniu przeciwzakrzepowym u pacjentów z ZP. Leczenie heparyną lub fondaparynyksem powinno być kontynuowane do osiągnięcia INR\geq2 na terapii VKA, i przez co najmniej 5 dni. Pacjenci z ZP umiarkowanego ryzyka nie powinni rutynowo otrzymywać leczenia trombolitycznego.</p> <p>2. Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych HDCz lub fondaparynykus mogą być stosowane we wstępnym leczeniu przeciwzakrzepowym u pacjentów z ZŻG. Leczenie heparyną lub fondaparynyksem powinno być kontynuowane do osiągnięcia INR\geq2 na terapii VKA, i przez co najmniej 5 dni. Dożylnie stosowanie HNF może być dobrą alternatywą w pewnych okolicznościach np.: jeśli rozważana jest tromboliza. Tromboliza nie jest rekomendowana rutynowo u pacjentów z ZŻG kończyn dolnych i może być rozważana w indywidualnych przypadkach. Po ZŻG kończyn dolnych zaleca się stosowanie przez dwa lata dobrze dopasowanych pończoch elastycznych poniżej kolana w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu pozakrzepowego.</p> <p>3. Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych Pacjenci z ZŻG kończyn górnych bez czynników ryzyka (takich jak przeciw ciała fosfolipidowe) nie wymagają przedłużonej (ponad 3-6 mies.) terapii przeciwzakrzepowej.</p> <p>4. W przypadku <u>ŻChZZ związanej z procesem nowotworowym</u> zalecane jest rozważenie stosowania raczej HDCz niż warfaryny, przez 3 do 6 miesięcy.</p> <p>5. Po <u>pierwszym epizodzie ZŻG kończyn lub ZP</u>, należy rozważyć stosowanie VKA przez co najmniej 3 miesiące. Alternatywą może być terapia HDCz w przypadku gdy stosowanie VKA jest problematyczne. Celem leczenia jest INR 2,5.</p> <p>6. <u>Po zaprzestaniu terapii przeciwzakrzepowej</u> nie jest zalecane stosowanie ani aspiryny ani statyn w profilaktyce wtórnej ŻChZZ.</p>

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		(W momencie tworzenia wytycznych rywaroksaban i dabigatran były rekomendowane przez SMC do stosowania wyłącznie w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego)
International Consensus Statement 2013 ²²	Zapobieganie i leczenie ŻChZZ	<p>Metody terapii</p> <p>W leczeniu ŻChZZ rekomendowana jest wstępna terapia HNF, HDCz lub fundaparynuksiem przez co najmniej 5 dni. U większości pacjentów preferowane są HDCz. Terapię VKA należy rozpocząć od pierwszego dnia i kontynuować zgodnie z INR. Początkową terapię HDCz, HNF lub fundaparynuksiem należy przerwać kiedy stabilny INR jest w zakresie terapeutycznym 2-3. Rywaroksaban i dabigatran są terapiami alternatywnymi w państwach, w których zostały zarejestrowane. O ile rywaroksaban może być stosowany samodzielnie, to terapię dabigatranem należy poprzedzić je dnym tygodniem pozajelitowej, terapii przeciwkrzepliwnej HDCz lub fundaparynuksiem.</p> <p>U pacjentów z nowotworem w wywiadzie HDCz we wstępnym leczeniu należy podawać przez 3-6 miesięcy.</p> <p>Terapia HDCz przez 3-6 miesięcy jest alternatywą dla VKA.</p> <p>Czas terapii</p> <p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymać długoterminową terapię przeciwkrzepliwą trwającą co najmniej 3 miesiące.</p> <p>U pacjentów z poważnym czynnikiem ryzyka, który został usunięty, 3 miesiące terapii są wystarczające.</p> <p>U pacjentów z poważnym czynnikiem ryzyka oraz u pacjentów z nieznanym czynnikiem ryzyka, decyzja o czasie trwania terapii powinna być podjęta po uwzględnieniu korzyści, szkody/ryzyka krwawienia i preferencji pacjenta. Pacjenci kontynuujący leczenie powinni być poddawani okresowym ocenom zasadności dalszej terapii.</p> <p>W przypadku długoterminowej prewencji nawrotów ŻChZZ u pacjentów niewymagających określonej terapii przeciwzakrzepowej można zastosować rywaroksaban lub dabigatran po zakończeniu 3-12 miesięcy konwencjonalnej terapii przeciwzakrzepowej.</p> <p>Terapia trombolityczna w przypadku ŻG</p> <p>W przypadku proksymalnej ŻG układowa tromboliza nie jest zalecana ze względu na niską skuteczność i zwiększone ryzyko krwawienia. Tromboliza celowana przy użyciu cewnika jest zalecana u pacjentów z ostrą ŻG udowo-biodrowych. Farmakomechaniczna tromboliza jest zalecana przed trombolizą przez cewnikową w przypadku ŻG udowo-biodrowych w ośrodkach gdzie odpowiednia</p>

Organizacja (kraj/rejon), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje
		<p>ekspertyza jest możliwa. Pacjenci leczeni trombolizą przezcewnikową lub farmakomechaniczną trombolizą powinni otrzymać leczenie przeciwkrzepliwe o takiej samej intensywności i długości.</p> <p>Terapia trombolityczna w przypadku ZP</p> <p>Wszyscy pacjenci z ZP powinni przejść ocenę ryzyka. Pacjenci z masywną ZP powinni otrzymać leczenie trombolityczne w przypadku braku czynników ryzyka powikłań krwotocznych. U pacjentów z submasywną, ostrą ZP należy rozważyć terapię trombolityczną jeśli nie występuje duże ryzyko powikłań krwotocznych. U pacjentów z ZP leczonych trombolitycznie należy zastosować leczenie przeciwkrzepliwe o takiej samej intensywności i długości. U pacjentów z masywną ZP interwencje z użyciem cewnika lub chirurgiczna embolektomia są uzasadnionymi alternatywami. Embolektomia przy użyciu cewnika lub chirurgiczna embolektomia są zalecane w przypadku niepowodzenia trombolizy. Embolektomia przy użyciu cewnika lub chirurgiczna embolektomia są zalecane u pacjentów z submasywną ZP w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia podczas układowej terapii trombolitycznej.</p> <p>Filtr żyły głównej dolnej</p> <p>U pacjentów z ZP lub proksymalną ZŻG, z przeciwwskazaniem do terapii przeciwkrzepliwej należy założyć filtr żyły głównej dolnej. Pacjenci z nawrotową ZP pomimo leczenia przeciwzakrzepowego powinni otrzymać filtr żyły głównej dolnej. Filtry żyły głównej nie powinny być stosowane rutynowo jako dodatek do terapii przeciwzakrzepowej. Pacjenci, którzy otrzymali filtr żyły głównej dolnej z powodu przeciwwskazań do stosowania terapii przeciwkrzepliwej powinni rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe gdy przeciwwskazania przeminą.</p> <p>Chirurgiczna żylna trombektomia</p> <p>Chirurgiczna żylna trombektomia powinna być rozważona u pacjentów z objawową ZŻG udowobiodrowych, którzy nie są kandydatami do trombolizy celowanej przy użyciu cewnika.</p>

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną lub ryzykiem nawrotu zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej. Definicja populacji docelowej wynika ze wskazania rejestracyjnego leku, które brzmi: leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Analizując dane NFZ rokrocznie z powodu ZŻG hospitalizowanych jest średnio ok. 6,2 tys. pacjentów, natomiast z powodu zatorowości płucnej ok. 12,9 tys. pacjentów (Tab. 5). Wielkość populacji docelowej określona na podstawie danych NFZ z systemu JGP wynosi ok. 19,2 tys. rocznie.

Tab. 8. Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego w 2015 r. (NFZ, Statystyka JGP¹¹).

Grupa JGP	2013	2014	2015
Zakrzepica żył głębokich (Grupa JGP E55)	6740	5964	5994
Zator płucny (Grupa JGP D16)	12 504	12 804	13431
Łącznie	19 244	18 768	19 425

Innym źródłem danych o liczebności populacji docelowej są dane NFZ uzyskane przez AOTMiT na potrzeby oceny raportu HTA dla leku edoksaban (Lixiana[®]) przeprowadzonej w listopadzie 2016 r.²³ (Tab. 9). Liczba pacjentów z zatorowością płucną w latach 2010-2015 wynosiła od 22 451 (w 2011 r.) do 31 488 (w 2015 r.).

Z uwagi na to, iż ZŻG opisana może być różnymi kodami ICD-10 (patrz. rozdział 2.1) istnieje duża dowolność w przypisywaniu rozpoznania do odpowiedniego kodu przez lekarzy ustalających rozpoznanie, co utrudnia oszacowanie populacji. Głębsza analiza danych uzyskanych z NFZ przeprowadzona przez analityków AOTMiT uwzględniająca tylko te kody ICD-10, które w swojej nazwie zawierają zwrot „naczyń głębokich” wykazała, że liczba chorych z ZŻG w analizowanych latach wyniosła od 9 305 (w 2015 r.) do 21 284 (w 2011 r.).

Sumując dane dotyczące liczby pacjentów z zatorowością płucną (ICD-10 I26) oraz najbardziej prawdopodobną liczbę pacjentów z zakrzepicą żył głębokich otrzymujemy wielkość populacji docelowej wynoszącą w 2011 r. 43 735 pacjentów, a w roku 2015 40 793 pacjentów.

Tab. 9. Liczba pacjentów wg rozpoznania głównego oraz rozpoznania współistniejącego wg kodu ICD-10: I26, I80, I82 (dane NFZ uzyskane przez AOTMiT na potrzeby oceny raportu HTA dla leku edoksaban²³).

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 zatoki 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 zatoki i zakrzepy żyłne.								
* Łącznie z podkodami								
[^] Brak wskazania jakie miesiące są objęte analizą. Data otrzymania pisma 21 październik 2016 r.								

3 INTERWENCJA – Apiksaban (Eliquis®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu leku Eliquis® w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych do obrotu została wydana w dniu 30 lipca 2014 r.^{24,25}

Eliquis® w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP po leczeniu początkowym został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w dniu 21 sierpnia 2014 r.^{26,27}

3.1 Charakterystyka interwencji

Dane na temat leku apiksaban (Eliquis®) zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego.²⁸

Nazwa międzynarodowa	apiksaban
Nazwa handlowa	Eliquis®
Kod ATC; Grupa farmakoterapeutyczna	B01AF02; Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa
Postać	tabletki powlekane
Dawka	2,5 mg; 5 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN	<p><i>Uwzględnione we wniosku:</i></p> <p>2,5 mg, 20 tabl., 5909990861040</p> <p>5 mg, 56 tabl., 5909991019396</p> <p><i>Inne zarejestrowane opakowania w Polsce:</i></p> <p>2,5 mg, 10 tabl., 5909990861033,</p> <p>2,5 mg, 60 tabl. w blistrze, 5909990861057,</p> <p>2,5 mg, 60 tabl. w blistrze perforowanym, 5909990861071,</p> <p>2,5 mg, 100 tabl., 5909990861064,</p> <p>2,5 mg, 168 tabl., 5909991019365,</p> <p>2,5 mg, 200 tabl., 5909991185756</p> <p>5 mg, 14 tabl., 5909991019372,</p> <p>5 mg, 20 tabl., 5909991019389,</p> <p>5 mg, 60 tabl., 5909991019402,</p> <p>5 mg, 100 tabl. (100 x 1), 5909991019433,</p>

	5 mg, 168 tabl., 5909991019440, 5 mg, 200 tabl., 5909991019457
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	18 maj 2011 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 styczeń 2016
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Wielka Brytania

3.1.1 Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa związanego z zakrzepem. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Preparat Eliquis® jest wskazany do stosowania w:

- zapobieganiu epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.
- zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*, NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności (ang. *Transient Ischaemic Attack*, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II).
- leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

W leczeniu i prewencji wtórnej ZŻG i ZP u dorosłych apiksaban został zarejestrowany przez EMA w czerwcu 2014 r.²⁹

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

W leczeniu ostrej ZŻG i leczeniu ZP zalecana dawka apiksabanu wynosi 10 mg przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę (Tab. 10).

W zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP, po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia z zastosowaniem apiksabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innego leku przeciwzakrzepowego, należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę (Tab. 10).

Zgodnie z dostępnymi wytycznymi medycznymi, krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być stosowany w przypadku przemijających czynników ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie). Natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.

Należy indywidualnie dostosować okres całego leczenia po dokładnym oszacowaniu korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka krwawienia.

Tab. 10. Dawkowanie apiksabanu w leczeniu ZŻG i ZP oraz zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP.

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Leczenie ZŻG i ZP	10 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni	20 mg
	następnie 5 mg dwa razy na dobę (od 3 do 6 miesięcy)	10 mg
Zapobieganie nawrotowej ZŻG i (lub) ZP po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia ZŻG i ZP	2,5 mg dwa razy na dobę	5 mg

3.1.3.1 Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów

1. Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) leczeniu ZŻG, leczeniu ZP i zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością

2. Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Eliquis® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt Eliquis® może być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh) oraz u pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych - aminotransferazy alaninowej (AlAT)/aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > 2 x GGN lub stężeniem całkowitej bilirubiny \geq 1,5 x GGN.

3.1.4 Przeciwwskazania

Produkt Eliquis® jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynnych, istotnych klinicznie krwawień,
- choroby wątroby przebiegającej z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia,
- zmiany chorobowej lub stanu chorobowego, jeśli uważa się, że stanowi czynnik ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia, m.in.: owrzodzenia przewodu pokarmowego, obecności nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia,
- jednoczesnego leczenia jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną, heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatran, itp.), z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego oraz sytuacji, gdy HNF jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta.

3.1.5 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo apiksabanu oceniono w 7 badaniach klinicznych fazy III, przeprowadzonych z udziałem ponad 21 000 pacjentów, w tym ponad 4 000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP stosujących lek przez średnio 221 dni.

Częste działania niepożądane w badaniach apiksabanu obejmowały: krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak. W badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 15,6% w badaniu apiksabanu vs enoksaparyna/warfaryna oraz 13,3% w badaniu apiksaban vs placebo. Profil działań niepożądanych wraz z częstością występowania przedstawiono w Tab. 11.

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

Tab. 11. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach apiksabanu dotyczących leczenia ZŻG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZŻG i ZP (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Świąd	Niezbyt często*
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Krwotok śródmózgowy	Rzadko
<i>Zaburzenia oka</i>	
Krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Niezbyt często
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Krwawienie, krwiak	Często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Niezbyt często
Krwawienie w obrębie układu oddechowego	Rzadko
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Często
Krwawe stolce	Niezbyt często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Często
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Krwimocz	Często
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Nieprawidłowe krwawienie z pochwy, krwawienie w obrębie układu moczowo-płciowego	Niezbyt często
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Dodatni wynik badania na krew utajoną	Niezbyt często
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
Wylew podskórny	Często
Krwawienie urazowe, krwawienie pooperacyjne, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek	Niezbyt często
* W badaniu CV185057 (długoterminowe zapobieganie ŻChZZ) nie było przypadków uogólnionego świądu	

3.1.6 Monitorowanie stosowania technologii

Eliquis® może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia poważnego krwawienia, należy niezwłocznie przerwać leczenie.

Leczenie lekiem Eliquis® nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek. Kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach np. przedawkowanie oraz nagły zabieg chirurgiczny (nie jest zalecane oznaczanie czasu protrombinowego (PT), międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) oraz czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)).

3.1.7 Kompetencje personelu

Lek Eliquis® jest lekiem doustnym stosowanym codziennie. Terapia apiksabanem może być ordynowana przez specjalistów jak i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej opiekujących się pacjentami z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową oraz z ryzykiem nawrotu tej choroby.

3.1.8 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu (Eliquis®) w leczeniu i profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W wyniku wstępnego wyszukiwania baz MEDLINE odnaleziono 2 badania RCT apiksabanu w analizowanym wskazaniu: badanie AMPLIFY, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w leczeniu ZŻG i/lub ZP oraz badanie AMPLIFY-EXT dotyczące profilaktyki wtórnej nawrotowej ZŻG i/lub ZP po 6 do 12 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego ZŻG i/lub ZP. Komparatorem w badaniu AMPLIFY była terapia enoksaparyną i warfaryną, natomiast w badaniu AMPLIFY-EXT - placebo (Tab. 12).

Tab. 12. Badania kliniczne apiksabanu dotyczące leczenia i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP.

Badanie	Okres obserwacji	Populacja	Interwencja	Komparator	Metoda badania
AMPLIFY	6 miesięcy	pacjenci z objawową proksymalną ZŻG lub objawową ZP (z lub bez zakrzepicy żył głębokich) (N=5395)	apiksaban dawka: 10 mg dwa razy na dobę przez 7 dni a następnie 5 mg, dwa razy na dobę przez 6 miesięcy	enoksaparyna dawka: 1 mg/kg, podskórnie, dwa razy na dobę przez co najmniej 5 dni (aż do czasu uzyskania wartości wskaźnika INR \geq 2) oraz warfaryna, doustnie przez 6 miesięcy (docelowy zakres INR: 2,0-3,0)	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe
AMPLIFY-EXT	12 miesięcy	pacjenci z żylną chorobą zakrzepowotworową po zakończeniu 6 lub 12 miesięcy wstępnego leczenia przeciwzakrzepowego (N=2482)	apiksaban 2,5 mg, dwa razy na dobę, apiksaban 5 mg, dwa razy na dobę	placebo	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, równoległe

3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Obecnie apiksaban (Eliquis®, opakowanie 2,5 mg, 20 tabl., EAN 5909990861040) jest refundowany w ramach grupy limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniu „Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 38 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna” z odpłatnością 30%.

Status refundacyjny apiksabanu w innych krajach we wnioskowanym wskazaniu lub wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 13. Status refundacyjny Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. powlekanych we wnioskowanym wskazaniu lub wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego w krajach członkowskich UE/EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji
Austria	100%	Wymagana jest wcześniejsza zgoda głównego lekarza.
Belgia	75-85%/100%	Pacjenci ambulatoryjni: 75-85% w zależności od sytuacji socjo-ekonomicznej, 100% pacjenci hospitalizowani. Refundacja indywidualna po uprzedniej zgodzie Kas Chorych.
Bułgaria	50%	Brak
Cypr	Brak refundacji	Nie dotyczy
Czechy	42%	Brak ograniczeń
Dania	100%	Brak ograniczeń
Estonia	50%	Brak ograniczeń
Finlandia	40%	Refundacja jest ograniczona do 6 mc-y po ZŻG lub ZP. Uprawnienie do otrzymania refundacji jest możliwe wyłącznie na podstawie recepty od lekarza z odpowiednią adnotacją (data epizodu ZŻG i ZP). Długotrwałe leczenie / profilaktyka wtórna (> 6 miesięcy) podlega refundacji w przypadku niepowodzenia terapii warfaryną (TTR < 70% po 3 miesiącach leczenia) lub nietolerancji na warfarynę, wymagane jest oświadczenie lekarza (formularz B) i zgoda od ZUS.
Francja	65%	Francuska Komisja Przejrzystości zaleca stosowanie Eliquisu w 2 linii w leczeniu ZŻG i ZP
Grecja	75%	Brak ograniczeń
Hiszpania	Brak refundacji	Nie dotyczy
Holandia	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Irlandia	100%	Brak ograniczeń

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza problemu decyzyjnego

Islandia	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Liechtenstein	100%	Brak ograniczeń
Litwa	Brak refundacji	Nie dotyczy
Luksemburg	80%	Brak ograniczeń
Łotwa	Brak refundacji	Nie dotyczy
Malta	Brak refundacji	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Brak ograniczeń
Norwegia	100%	Brak ograniczeń
Portugalia	Brak refundacji	Nie dotyczy
Rumunia	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Słowacja	89%	<p>Wskazanie refundacyjne ograniczone do leczenia ZŻG oraz profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP u pacjentów z proksymalną (zlokalizowaną w żyłach podkolanowej i bardziej proksymalnej) ZŻG, która muszą być potwierdzona (przez USG Doppler-Duplex lub wenografię).</p> <p>Okres leczenia w ramach refundacji jest ograniczony do max.:</p> <p>A) 3 miesięcy w przypadku pierwszego epizodu ZŻG B) 6 miesięcy w przypadku idiopatycznej ZŻG C) 12 miesięcy w przypadku nawrotowej ZŻG</p> <p>W przypadku pkt. C pacjent musi spełniać co najmniej jeden z następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - długotrwała terapia warfaryną nie jest dobrze kontrolowana w zakresie terapeutycznym INR 2-3, tj. dwa z sześciu pomiarów nie są w tym zakresie terapeutycznym, - nawracająca ZŻG lub ZP, która zaistniała w trakcie terapii w arfaryną, - terapia warfaryną jest przeciwwskazana. <p>Preskrypcja ograniczona do: internisty, kardiologa, neurologa, ortopedy, chirurga, chirurga urazowego, angiologa, hematologa i chirurga naczyniowego.</p>

Słowenia	100%	Brak ograniczeń
Szwajcaria	100%	Brak ograniczeń
Szwecja	100%	Brak ograniczeń
Węgry	Brak refundacji	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Brak ograniczeń
Włochy	100%	Preskrypcja ograniczona do lekarzy specjalistów znajdujących się na regionalnej liście. Pierwsza dawka (inicjacja leczenia) dostępna tylko w szpitalu.

Tab. 14. Status refundacyjny Eliquis® 5 mg 56 tabl. powlekanych we wnioskowanym wskazaniu lub wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego w krajach członkowskich UE/EFTA.

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji
Austria	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Belgia	75%-85%/100%	Pacjenci ambulatoryjni: 75-85% w zależności od sytuacji socjo-ekonomicznej, 100% pacjenci hospitalizowani. Refundacja indywidualna po uprzedniej zgodzie Kas Chorych.
Bułgaria	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Cypr	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Czechy	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Dania	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Estonia	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Finlandia	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Francja	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Grecja	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Hiszpania	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Holandia	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy
Irlandia	100%	Brak ograniczeń
Islandia	Prezentacja nie obecna na rynku	Nie dotyczy

Liechtenstein	100%	Brak ograniczeń
Litwa	Prezentacja nieobecna na rynku	Nie dotyczy
Luksemburg	80%	Brak ograniczeń
Łotwa	Prezentacja nieobecna na rynku	Nie dotyczy
Malta	Brak refundacji	Nie dotyczy
Niemcy	Prezentacja nieobecna na rynku	Nie dotyczy
Norwegia	100%	Brak ograniczeń
Portugalia	Prezentacja nieobecna na rynku	Nie dotyczy
Rumunia	Prezentacja nieobecna na rynku	Nie dotyczy
Słowacja	Prezentacja nieobecna na rynku	Nie dotyczy
Słowenia	Prezentacja nieobecna na rynku	Nie dotyczy
Szwajcaria	100%	Brak ograniczeń
Szwecja	100%	Brak ograniczeń
Węgry	Prezentacja nieobecna na rynku	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Brak ograniczeń
Włochy	100%	Preskrypcja ograniczona do lekarzy specjalistów znajdujących się na regionalnej liście. Pierwsza dawka (inicjacja leczenia) dostępna tylko w szpitalu.

3.2.1 Wnioskowane warunki refundacji dla apiksabanu (Eliquis®)

Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych leku apiksaban (Eliquis®) o wskazanie „leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”. Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania apiksaban (Eliquis®) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 15. Wnioskowane wskazanie oraz wnioskowany sposób finansowania.

Wskazanie refundacyjne	Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych
Proponowana cena zbytu netto	2,5 mg, 20 tabl. - ██████████ 5 mg, 56 tabl. - ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane warunki refundacji obejmują pozostanie apiksabanu w obecnej grupie limitowej, tj. grupie 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych. Dowody spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 tej ustawy przedstawiono w analizie klinicznej, której wyniki wskazują na nie mniejszą skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanego leku apiksaban i obecnie refundowanych w leczeniu ZŻG i ZP oraz profilaktyce nawrotów ZŻG i ZP leków: rywaroksaban i dabigatran włączonych do grupy limitowej 22.0.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku apiksaban z odpłatnością 30%, taką samą jak obecnie refundowane w ramach grupy limitowej 22.0 bezpośrednio dostępne antykoagulanty: rywaroksaban i dabigatran.

Niemniej jednak autorzy niniejszej analizy są świadomi, że 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 Eliquis® przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, więc wnioskowane prezentacje leku powinny być dostępne za odpłatnością ryczałtową.

Tab. 17. Koszt refundacji opakowań leku Eliquis® z i bez RSS.

Zawartość opakowania	Cena detaliczna, zł	Wysokość limitu finansowania, zł	Koszt dla NFZ, zł	[REDAKTED]	
				[REDAKTED]	[REDAKTED]
5 mg x 56 tabl. powl.	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
2,5 mg x 20 tabl. powl.	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

3.2.3 Rekomendacje refundacyjne

3.2.3.1 Wcześniejsze oceny AOTMiT

Apiksaban (Eliquis®) był do tej pory dwukrotnie oceniany przez AOTMiT. Pierwsza ocena w maju 2012 roku dotyczyła wskazania: „zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego”. Natomiast kolejna ocena, przeprowadzona w sierpniu 2013 roku, dotyczyła wskazania: „zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [...] punktów w skali CHADS2”. Rekomendacje Agencji dla obu wskazań refundacyjnych leku Eliquis® były pozytywne (Tab. 18).

Dla analizowanego wskazania odnaleziono rekomendacje AOTMiT dla 4 leków: bemiparyny (Zibor®), rywaroksabanu (Xarelto®), dabigatranu (Pradaxa®) i edoksabanu (Lixiana®). Zestawienie rekomendacji przedstawiono w Tab. 19.

Bemiparyna jest lekiem z grupy heparyn drobnocząsteczkowych i w sierpniu 2009 roku otrzymała pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej do finansowania ze środków publicznych „w leczeniu ZŻG, z towarzyszącą ZP lub bez, w trakcie ostrej fazy” pod warunkiem kosztowo-efektywnego sposobu finansowania, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej heparyny drobnocząsteczkowej.

Trzy kolejne ocenione przez AOTMiT leki należą do nowych bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych (NOAC). W lutym 2012 r. rywaroksaban otrzymał negatywną rekomendację do finansowania w „leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych”. Natomiast w sierpniu 2013 r. otrzymał pozytywną rekomendację AOTMiT, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, dotyczącą objęcia refundacją „u chorych z zatorowością płucną (ZP) oraz w profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K”.

Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące apiksabanu (Eliquis®).

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Wnioskowane w skazanie: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [...] punktów w skali CHADS2	
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 154/2013, 155/2013, 156/2013, 156/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. ³¹	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją leku Eliquis® (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [...] punktów w skali CHADS2, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia.</p> <p>Proponowany poziom odpłatności za lek 30%. Równocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: W opublikowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych na dużej populacji pacjentów (łącznie ponad 24 tys. pacjentów) udokumentowano skuteczność apiksabanu w zapobieganiu udaru i zatorowości systemowej w populacji dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.</p> <p>Proponowana populacja pacjentów z wynikiem CHADS2 [...] jest szczególnie narażona na wystąpienie udaru mózgu. Rekomendacje kliniczne na świecie uwzględniają apiksaban jako alternatywę dla antagonistów witaminy K w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (np. NICE) i rekomendują jego stosowanie jako środka o korzystnym profilu bezpieczeństwa i wysokiej skuteczności.</p> <p>Rada zwraca uwagę na przewidywane wysokie obciążenia budżetu NFZ związane z refundacją leku.</p>
Rekomendacja nr 98/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych ³²	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eliquis® (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [...] punktów w skali CHADS2.</p> <p>Uzasadnienie: Przedstawione dowody naukowe wskazują, że u chorych [...] apiksaban jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Apiksaban jest technologią efektywną kosztowo, rekomendowaną przez wytyczne kliniczne do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się również do stanowiska Rady Przejrzystości i wskazuje, że z uwagi na przewidywany wpływ na budżet płatnika, przedstawiony [...] jest nieakceptowalny i propozycja podmiotu powinna być skierowane w celu dalszego obniżenia kosztów terapii.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Wnioskowane wskazanie: zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2012 z dnia 7 maja 2012 r. ³³	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uwaga za zasadne z akwalifikowanie leku Eliquis® (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, jako świadczenia gwarantowanego na okres 2 lat.</p> <p>Uzasadnienie: Eliquis® (apiksaban) jest podobnie lub bardziej skuteczny niż enoksaparyna i ma mniejszą liczbę powikłań krwotocznych (RR 0,82 dla wszystkich krwawień oraz 0,56 dla krwawień dużych). Po protezoplastyce stawu kolanowego obserwowano tendencję do mniejszej skuteczności w zapobieganiu zatorom płucnym. Lek jest podawany doustnie, co ułatwia jego stosowanie</p>

Kolejny lek z grupy NOAC – dabigatran, był oceniany przez AOTMiT w listopadzie 2014 r. i otrzymał pozytywną rekomendację do finansowania w „leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”. Dodatkowo Rada sugerowała przedstawienie przez podmiot wnioskujący instrumentu podziału ryzyka, lub obniżenie ceny leku, tak aby zmniejszyć koszty stosowania technologii.

Trzeci oceniany przez AOTMiT lek z grupy NOAC – edoksaban, uzyskał w grudniu 2016 r. pozytywną rekomendację do finansowania we wskazaniu „leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”. Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT przy podejmowaniu decyzji wzięli pod uwagę podobną skuteczność i zbliżony profil bezpieczeństwa edoksabanu względem refundowanych komparatorów: rywaroksabanu i dabigatranu wykazane w analizie klinicznej złożonej z wnioskiem refundacyjnym, a także wyniki analizy minimalizacji kosztów które wskazały na to iż lek Lixiana® stanowi tańszą opcję terapeutyczną od dabigatranu i rywaroksabanu.

Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące technologii alternatywnych we wnioskowanym wskazaniu

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Edoksaban (Lixiana®)	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Lixiana (edoxabanum)³⁴</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lixiana (edoxabanum), tabl. powł. 60 mg, 30 szt., kod EAN 5901549325072, we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej 22.0 - Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, jako leku dostępnego w aptece na receptę za odpłatnością w wysokości 30%.</p> <p>Uzasadnienie: Analiza kliniczna, przeprowadzona na podstawie porównania pośredniej skuteczności edoksabanu i wybranych komparatorów względem antagonistów witaminy K, wykazała podobną skuteczność tych trzech interwencji (edoksaban, rywaroksaban, dabigatran - przypis autora) we wnioskowanym wskazaniu. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie otrzymano istotnych statystycznie różnic w skuteczności edoksabanu i rywaroksabanu oraz edoksabanu i dabigatranu. Zbliżony był też profil bezpieczeństwa edoksabanu względem rywaroksabanu i dabigatranu.</p> <p>Analiza minimalizacji kosztów wykazała, iż lek Lixiana stanowi tańszą opcję terapeutyczną od dabigatranu i rywaroksabanu.</p>
<p>Rekomendacja nr 73/2016 z dnia 2 grudnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lixiana, edoxabanum³⁵</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Lixiana, edoxabanum, tabl. powł. 30 mg, 30 szt.; Lixiana, edoxabanum, tabl. powł. 60 mg, 30 szt., we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz rekomendacje międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Dabigatran (Pradaxa®)	
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 322/2014 i nr 323/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Pradaxa (dabigatran)²⁶</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uwaga za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Pradaxa we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej, z odpłatnością 30%. Rada sugeruje przedstawienie przez podmiot wnioskujący instrumentu podziału ryzyka, lub obniżenie ceny leku, tak aby zmniejszyć koszty stosowania technologii.</p> <p>Rada uważa że zgodnie z Ustawą o refundacji zasadne jest, aby zarówno Pradaxa jak i Xarelto znalazły się w jednej grupie limitowej z odpłatnością ryczałtową.</p> <p>Uzasadnienie: Dabigatran jest lekiem nie mniej skutecznym we wskazanym wskazaniu jak antagonisty witaminy K i rywaroksaban, a jego bezpieczeństwo zostało uznane przez EMA. Technologia ta jest tańsza dla płatnika od rywaroksabanu, lecz droższa od leczenia antagonistami witaminy K, którą to technologię będzie wypierać.</p>
<p>Rekomendacja nr 238/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych²⁷</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Pradaxa (dabigatran etexilate) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych w ramach istniejącej grupy limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności: 30%.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uwaga, że dostępne dowody naukowe potwierdziły porównywalną efektywność dabigatranu w porównaniu do antagonistów witaminy K oraz rywaroksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.</p> <p>Dodatkowo, technologia jest kosztowo efektywna względem porównania z antagonistami witaminy K, zaś analiza wpływu na budżet wykazała oszczędności z perspektywy płatnika publicznego z tytułu objęcia refundacją dabigatranu.</p>
Rywaroksaban (Xarelto®)	
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 151/2013, nr 152/2013, nr 153/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.²⁸</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uwaga za niezasadne objęcie refundacją leku Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.</p> <p>Je dno cz e ś n i e Rada Przejrzystości uwaga za a zasadne objęcie refundacją leku Xarelto (rywaroksaban) u chorych z zatorowością płucną (ZP) oraz w profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, przy [...].</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	<p>Uzasadnienie: Rywaroksaban (Xarelto) jest lekiem podobnie skutecznym do enoksaparyny + VKA w przedmiotowym wskazaniu, więc znacznie większy koszt terapii nie jest uzasadniony. Doustnie stosowany lek przeciwzakrzepowy, nie wymagający kontroli laboratoryjnej, może być atrakcyjną alternatywą do obecnie stosowanych leków, ale wymaga dalszych badań i zmniejszenia kosztów terapii.</p>
<p>Rekomendacja nr 97/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych³⁹</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Xarelto (rywaroksaban), we wskazaniu: „Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych”.</p> <p>Je dno cześnie Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją leku Xarelto (rywaroksaban) u chorych z zatorowością płucną (ZP) oraz w profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, przy 30% odpłatności, w ramach grupy limitowej zawierającej heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych można wnioskować o skuteczności rywaroksabanu.</p> <p>Przy podobnej skuteczności w przedmiotowym wskazaniu, nieuzasadniony jest znacznie wyższy koszt terapii rywaroksabanem (Xarelto) niż enoksaparyny + VKA. Je dnakże lek nie wymaga kontroli laboratoryjnej i stanowi wygodną alternatywę dla chorych dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K.</p> <p>W związku z powyższym zasadne jest finansowanie produktu leczniczego Xarelto pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia w opisanej powyżej, zawężonej populacji chorych z wnioskowanym wskazaniem.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.⁴⁰</p>	<p>Zalecenia: Rada uważa za niezasadne zakwalifikowania leku Xarelto® (rywaroksaban) we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lek nie jest bardziej skuteczny niż dotychczas stosowane w wyżej wymienionych stanach, • jest mało przebadany, • jest bardzo drogi.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Bemiparyna (Zibor®)	
Stanowisko nr 53/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r. ⁴¹	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bemiparyny (Zibor®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez, w trakcie ostrej fazy, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem kosztowo efektywnego sposobu finansowania, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej heparyny drobnocząsteczkowej.</p> <p>Uzasadnienie: Bemiparyna jest lekiem z grupy heparyn drobnocząsteczkowych o udowodnionej skuteczności w terapii żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Bemiparyna była porównywana z heparyną niefrakcjonowaną, natomiast brak jest bezpośrednich porównań z innymi heparynami drobnocząsteczkowymi. Rada rekomendowała finansowanie ze środków publicznych bemiparyny we wskazaniu „profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym”. Takie stanowisko Rady jest uzasadnione również w obecnie rozpatrywanym wskazaniu.</p>

3.2.3.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych innych agencji HTA

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla apiksabanu (Eliquis®) w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

Anglia – <http://www.nice.org.uk/>

Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>

Francja – <http://www.has-sante.fr/>

Kanada – <http://www.cadth.ca>

Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>

Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>

Odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących refundacji apiksabanu (Eliquis®) w leczeniu i prewencji wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, wydanych przez agencje zajmujące się oceną technologii medycznych (HTA). Wszystkie Agencje rekomendowały finansowanie apiksabanu w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZZG i ZP) i zapobieganiu nawrotom ZZG i ZP (Tab. 20). Decyzje argumentowały tym, iż apiksaban wykazał skuteczność w leczeniu ŻChZZ przy mniejszej częstości krwawień niż terapia enoksaparyną w skojarzeniu z warfaryną. Jednocześnie w analizach nie wykazano różnicy w skuteczności między apiksabanem, rywaroksabanem i dabigatranem, zarówno dla ostrej jak i przedłużonej fazy leczenia ŻChZZ. Ponadto wyniki porównania ryzyka wystąpienia dużych krwawień podczas terapii apiksabanem względem innych NOAC są niewystarczające, aby wskazać na różnice w częstości krwawień pomiędzy lekami.

Dodatkowo Komitet oceniający NICE zauważył, że apiksaban jest jedynym nowym dostępnym lekiem przeciwzakrzepowym, dla którego zarejestrowana dawka w prewencji wtórnej jest niższa niż dawka w leczeniu ŻChZZ. Zdaniem ekspertów z Wielkiej Brytanii lekarze i pacjenci mogą być zainteresowani lekiem przeciwzakrzepowym, który może być stosowany w mniejszej dawce w profilaktyce nawrotów.⁴²

Tab. 20. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania apiksabanu (Eliquis®) ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie	Rodzaj rekomendacji
NICE (Anglia) czerwiec 2015 ⁴²	Apiksaban w leczeniu i prewencji wtórnej zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej	<p>Zalecenia: Apiksaban jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, jako opcja terapeutyczna w leczeniu i prewencji wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.</p> <p>Uzasadnienie: Komitet zauważył, że w większości analiz wrażliwości przeprowadzonych przez zleceniodawcę oraz ERG, ICER był mniejszy niż 20 tys. funtów za QALY i apiksaban może być uznany za klinicznie i kosztowo-efektywny oraz może być rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu i profilaktyce wtórnej ŻŻG i ZP.</p> <p>Komitet oceniający zauważył, że apiksaban jest jedynym nowym doustnym lekiem przeciwzakrzepowym, dla którego zarejestrowana dawka w prewencji wtórnej jest niższa niż dawka w leczeniu ŻChZZ. Ekspertki stwierdziły, że lekarze i pacjenci mogą być zainteresowani lekiem przeciwzakrzepowym, który może być stosowany w mniejszej dawce w profilaktyce nawrotów.</p> <p>Apiksaban wykazał skuteczność w leczeniu ŻChZZ przy mniejszej częstotliwości krwawień niż w arfaryna. Nie wykazano różnicy w skuteczności między apiksabanem, rywaroksabanem i dabigatranem. Ponadto wyniki metaanalizy sieciowej nie są wystarczające, aby wskazać na różnice w częstotliwości krwawień między apiksabanem, rywaroksabanem i dabigatranem.</p>	Pozytywna
CADTH (Kanada) maj 2015 ⁴³	Apiksaban w leczeniu i zapobieganiu nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	<p>Zalecenia: CADTH rekomenduje finansowanie apiksabanu w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻŻG i ZP) i zapobieganiu nawrotom ŻŻG i ZP, przez okres do 6 miesięcy jeśli spełniony jest warunek, że plan finansowy dla apiksabanu zapewni oszczędności podobne do przedstawionych w planach finansowych dla innych nowych bezopornych doustnych antykoagulantów (NOAC).</p> <p>Uzasadnienie: W jedynym badaniu III fazy wykazano brak różnic między apiksabanem a enoksaparyną w skojarzeniu z warfaryną w redukcji ryzyka nawrotu ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ po 6 miesiącach leczenia. Wyniki 7 porównań pośrednich wskazały na brak</p>	Pozytywna

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie	Rodzaj rekomendacji
		<p>dodatkowej korzyści klinicznej terapii apiksabanem w porównaniu z NOAC zarówno dla ostrej jak i przedłużonej fazy leczenia ŻChZZ.</p> <p>Apiksaban wykazał większe bezpieczeństwo od enoksaparyny w skojarzeniu z warfaryną pod względem dużych krwawień w ciągu 6 miesięcy terapii; jednak wyniki porównania ryzyka wystąpienia dużych krwawień podczas terapii apiksabanem względem NOAC są niepewne ze względu na niespójność i ograniczenia w dostępnych porównaniach pośrednich.</p> <p>Wyniki modelu farmakoeconomicznego wskazują, że apiksaban wiąże się z podobnym uzyskanym QALY i podobnymi kosztami w porównaniu zarówno z rywaroksabanem jak i enoksaparyną w skojarzeniu z warfaryną podczas 6 miesięcy terapii. Jednocześnie apiksaban nie jest uważany za efektywny kosztowo w porównaniu z enoksaparyną w skojarzeniu z warfaryną w okresie dłuższym niż 6 miesięcy leczenia.</p>	
HAS (Francja) kwiecień 2015 ⁴⁴	Apiksaban w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji ich nawrotów u dorosłych	<p>Zalecenia: HAS rekomenduje finansowanie apiksabanu w ramach listy leków przepisywanych przez farmaceutów oraz do stosowania w szpitalu.</p> <p>Uzasadnienie: Rzeczywista korzyść leku Eliquis[®] jest znaczna (rzeczywista korzyść odnosi się do skuteczności klinicznej i powagi schorzenia którego dotyczy).</p> <p>Eliquis[®] nie wnosi klinicznej wartości dodanej (poziom V) w leczeniu ZZG i ZP oraz zapobieganiu nawrotom ZZG i ZP u dorosłych (kliniczna wartość dodana opisuje poprawę leczenia wnoszoną przez dany lek w porównaniu z dostępnymi terapiami).</p>	Pozytywna
SMC (Szkocja) marzec 2015 ⁴⁵	Apiksaban w leczeniu i prewencji wtórnej zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej	<p>Zalecenia: Apiksaban jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS w Szkocji w leczeniu ZZG i ZP i zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP.</p> <p>Uzasadnienie: W jednym badaniu III fazy wykazano brak różnic między apiksabanem a standardową terapią przeciwzakrzepową składającą się z heparyny drobnocząsteczkowej w skojarzeniu z antagonistą witaminy K w leczeniu ZZG/ZP. W trwającym 12 miesięcy badaniu III fazy apiksabanu wykazano większą skuteczność leku nad placebo w zapobieganiu</p>	Pozytywna

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza problemu decyzyjnego

Organizacja (kraj/region), rok wydania	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie	Rodzaj rekomendacji
		nawrotom ZŻG/ZP.	
PBAC (Australia) marzec 2015 ⁴⁶	Apiksaban w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, określanych łącznie jako żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	<p>Zalecenia: PBAC rekomenduje finansowanie apiksabanu w terapii ZŻG i ZP na zasadzie minimalizacji kosztów z rywaroksabanem.</p> <p>Zdaniem PBAC ograniczenia finansowania apiksabanu powinny mieć takie same kryteria i warunki jak dla rywaroksabanu w ŻChZZ.</p> <p>PBAC uznał rywaroksaban za odpowiedni komparator oraz wskazał na brak różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa między apiksabanem i rywaroksabanem (non-inferiority).</p>	Pozytywna

3.2.4 Refundowane technologie medyczne

Apiksaban (Eliquis®) jest obecnie refundowany we wskazaniu: żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 38 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna w ramach grupy limitowej 22.0 (Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych).

Wnioskowane jest rozszerzenia wskazań refundacyjnych apiksabanu o wskazanie: leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

W ramach grupy limitowej 22.0, w analizowanym wskazaniu dla apiksabanu (leczenie i profilaktyka ZŻG i ZP) bądź we wskazaniach zbliżonych do analizowanego refundowane są: dabigatran, rywaroksaban, dalteparyna, enoksaparyna i nadroparyna (Tab. 21).

Ponadto z leków przeciwzakrzepowych refundowane są również acenokumarol oraz warfaryna w ramach grupy limitowej 21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K (Tab. 21)

Dane refundacyjne dla wymienionych wyżej leków zestawiono w Tab. 22.

Warto nadmienić, że rywaroksaban oraz dabigatran oprócz odpłatności 30% w ramach katalogu A1, znajdują się również w katalogu D. Listy refundacyjnej, co oznacza że są wydawane bezpłatnie wszystkim seniorom, którzy ukończyli 75. rok życia.

Tab. 21. Leki refundowane w ramach grupy limitowej 21.0 oraz 22.0, we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego wskazania dla apiksabanu.

Lek (nazwa handlowa)	Wskazanie refundacyjne (zbliżone do omawianego)
Grupa limitowa 21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	
Acenokumarol (Acenocumarol WZF)	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Zarejestrowane wskazania zbliżone do analizowanego: Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie.
Warfaryna (Warfin)	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Zarejestrowane wskazania zbliżone do analizowanego: Leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.
Grupa limitowa 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	
Dabigatran 110 mg i 150 mg (Pradaxa)	Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Lek (nazwa handlowa)	Wskazanie refundacyjne (zbliżone do omawianego)
Rywaroksaban 15 mg i 20 mg (Xarelto)	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia.
Dalteparyna (Fragmin)	We wszystkich zarejestrowanych w skazaniach na dzień wydania decyzji. Zarejestrowane w skazania zbliżone do analizowanego: Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich. Przewlekłe leczenie objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowości płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi.
Enoksaparyna (Clexane, Neoparin)	We wszystkich zarejestrowanych w skazaniach na dzień wydania decyzji. Zarejestrowane w skazania zbliżone do analizowanego: Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną.
Nadroparyna (Fraxiparine, Fraxodi)	We wszystkich zarejestrowanych w skazaniach na dzień wydania decyzji. Zarejestrowane w skazania zbliżone do analizowanego: Leczenie zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez zatorowości (produkt Fraxiparine). Leczenie zakrzepicy żył głębokich (produkt Fraxodi)

Tab. 22. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej ZŻGi ZP u dorosłych (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r.⁴⁷).

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Urzędowa cena na zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Katalog A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Grupa limitowa 21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K									
Acenocumarolum	Acenocumarol WZF, tabl, 4 mg	60 szt	5909990055715	8,32	11,86	11,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,12
Warfarinum	Warfin, tabl, 3 mg	100 szt (1 stoik po 100 szt)	5909990622368	14,47	17,86	9,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	12,25
	Warfin, tabl, 5 mg	100 szt (1 stoik po 100 szt)	5909990622382	23,33	28,44	16,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	19,08
Grupa limitowa 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych									
Dabigatranum etexilatium	Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	30 szt	5909990641260	135	151,42	60,25	Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych	30%	109,25
	Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg	30 kaps.	5909990887453	135,84	154,17	82,14	Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych	30%	96,67

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Urzędowa ce na zbytu [zł]	Ce na detalicz- na [zł]	Wysokość limitu finanso- wania [zł]	Wskazania objęte refun- cją	Poziom o- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
							stych		
Dalteparinum natri- cum*	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776412	44,38	54,27	40,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,30
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776511	92,01	108	80,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	30,87
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990949410	137,89	158,45	120,5	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	41,15
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990949519	113,38	131,86	100,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	34,65
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990949618	137,89	158,45	120,5	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	41,15
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717	156,11	178,62	144,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	37,87
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990958818	82,95	98,49	80,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	21,36

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Urzędowa cena na zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Enoxaparinum natri-cum*	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp -strz.po 0,2 ml	5909990048328	47,97	58,04	40,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	21,07
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp -strz.po 0,4 ml	5909990048427	96,41	112,62	80,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	35,49
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp -strz.po 0,6 ml	5909990774821	135,53	155,98	120,5	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	38,68
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp -strz.po 1 ml	5909990774920	265,39	295,47	200,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	99,97
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp -strz.po 0,8 ml	5909990775026	175,12	199,27	160,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	42,88
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp -strz.po 0,8 ml	5909990891429	292,08	324,35	240,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	89,76
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp -strz.po 1 ml	5909990891528	345,84	382,09	301,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	88,85
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp -strz.po 0,2 ml	5906395161010	32,83	42,14	40,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,17
	Neoparin, roztwór do	10 amp -strz.po	5906395161034	65,66	80,33	80,33	We wszystkich zarejestrowa-	ryczałt	3,2

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Urzędowa ce na zbytu [zł]	Ce na detalicz- na [zł]	Wysokość limitu finanso- wania [zł]	Wskazania objęte refun- cją	Poziom o- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	0,4 ml					nnych wskazaniach na dzień wydania decyzji		
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp -strz.po 0,6 ml	5906395161058	98,5	117,1	117,1	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp -strz.po 0,8 ml	5906395161072	131,33	153,3	153,3	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,27
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp -strz.po 1 ml	5906395161096	164,16	189,18	189,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	5,33
Nadroparinum calci- cum*	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp -strz.po 0,3 ml	5909990075621	47,97	58,04	40,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	21,07
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp -strz.po 0,6 ml	5909990075720	103,47	120,03	80,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	42,9
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp -strz.po 1 ml	5909990075829	160,54	182,81	133,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	52,49
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp -strz.po 0,4 ml	5909990716821	64,39	76,71	53,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	26,36
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600	10 amp -strz.po 0,8 ml	5909990716920	128	147,5	107,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień	ryczałt	43,59

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Urzędowa cena na zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
	j.m. Axa/0,8 ml						wydania decyzji		
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990836932	183,88	208,46	160,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	52,07
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990837038	263	293,25	214,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	84,73
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990837137	307,17	340,77	267,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	80,11
Rivaroxabanum	Xarelto, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	5909990910601	128,82	147	84,35	Leczenie zakrzepicy żył głąbokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głąbokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głąbokich u osób powyżej 18 roku życia	30%	87,96
	Xarelto, tabl. powł., 15 mg	42 szt.	5909990910663	386,47	423,72	253,04	Leczenie zakrzepicy żył głąbokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głąbokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głąbokich u osób powyżej 18 roku życia	30%	246,59
	Xarelto, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	5909990910700	128,82	148,59	112,46	Leczenie zakrzepicy żył głąbokich oraz profilaktyka	30%	69,87

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detalicz- na [zł]	Wysokość limitu finanso- wania [zł]	Wskazania objęte refun- dacją	Poziom o- płatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
							nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia		
<p>*Wskazania pozarejestacyjne heparyn objęte refundacją: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z określeniem oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) - w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży - w przypadkach innych niż określone w ChPL; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) - w przypadkach innych niż określone w ChPL</p>									

4 KOMPARATORY

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku ocenianą interwencją należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby.⁴⁸ Technologię opcjonalną, zgodnie z powyższym rozporządzeniem, stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3,0: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”⁴⁹

Aktualnie w Polsce w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych refundowane są 2 leki z grupy NOAC: rywaroksaban i dabigatran (refundacja w ramach grupy limitowej 22.0 Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych). Ponadto we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego wskazania dla apiksabanu refundowane są również heparyny drobnocząsteczkowe: enoksaparyna, dalteparyna i nadroparyna (w ramach grupy limitowej 22.0) oraz antagoniści witaminy K: acenokumarol i warfaryna (w ramach grupy limitowej 21.0 Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K).

Wszystkie powyższe leki są rekomendowane do stosowania w terapii ŻChZZ przez najnowsze wytyczne ACCP z 2016 r. (które są zwykle podstawą dla opracowywania wytycznych krajowych, w tym polskich).

W wytycznych ACCP z 2016 r. w przypadku ŻChZZ (ZŻG lub ZP) u pacjentów bez choroby nowotworowej jako leki pierwszego wyboru w długoterminowym leczeniu przeciwzakrzepowym rekomendowane są leki z grupy NOAC, czyli dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban. W dalszej kolejności zalecane są leki z grupy VKA, a następnie HDCz.

W grupie pacjentów z ZŻG lub ZP związaną z procesem nowotworowym jako leki pierwszego wyboru w długoterminowym leczeniu przeciwzakrzepowym zalecane są HDCz przed lekami z grupy VKA, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem lub edoksabanem.

Uwzględniając terapie aktualnie refundowane przez NFZ w leczeniu i profilaktyce wtórnej ŻChZZ oraz aktualne wytyczne praktyki klinicznej, komparatorami apiksabanu w ramach analiz HTA będą:

- dabigatran,
- rywaroksaban,
- heparyny drobnocząsteczkowe (dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna),
- antagoniści witaminy K (warfaryna i acenokumarol).

Powyższe leki stanowią wszystkie refundowane w Polsce substancje czynne, które można zastosować w analizowanym wskazaniu. Ponadto wybrane komparatory są zalecane we wnioskowanym wskazaniu przez aktualne wytyczne kliniczne. Dodatkowym komparatorem w profilaktyce wtórnej ZŻG i/lub zatorowości płucnej będzie placebo. Placebo będzie komparatorem technicznym na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego.

W przedstawionych w niniejszej dokumencie zaleceniach dotyczących leczenia i profilaktyki wtórnej ŻChZZ (rozdział 2.1.8) nie wyróżniono żadnej z heparyn drobnocząsteczkowych, co wskazuje na ich porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo. Zasadnym więc jest traktowanie dalteparyny, enoksaparyny oraz nadroparyny jako jednego komparatora, który będzie uwzględniany w analizie pod nazwą „heparyny drobnocząsteczkowe”. Analogiczne założenie przyjęto również w przypadku antagonistów witaminy K – warfaryny i acenokumarolu.

4.2 Charakterystyka komparatorów

4.2.1 Rywaroksaban (Xarelto)

Dane na temat leku rywaroksaban zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Xarelto.⁵⁰

Nazwa międzynarodowa	rywaroksaban
Nazwa handlowa	Xarelto
Kod ATC, Grupa farmakoterapeutyczna	B01AF01; Bezpośrednie inhibitory czynnika Xa
Postać	tabletki powlekane
Dawka	2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN	Refundowane we wnioskowanym wskazaniu: 15 mg, 14 tabl, 5909990910601 15 mg, 42 tabl, 5909990910663 20 mg, 14 tabl, 5909990910700

	Refundowane w innych wskazaniach: 10 mg, 10 tabl, 5909990658145
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	30 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	22 maja 2013
Podmiot odpowiedzialny	Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Niemcy

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu.

4.2.1.1 Wskazania

Produkt *Xarelto 2,5 mg* podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi.

Produkt *Xarelto 10 mg* wskazany jest do stosowania w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

Produkty *Xarelto 15 mg* i *Xarelto 20 mg* są wskazane do stosowania w:

- profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie.
- leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

W leczeniu i prewencji wtórnej ZŻG i ZP u dorosłych rywaroksaban został zarejestrowany przez EMA w październiku 2012 r.⁵¹

4.2.1.2 Dawkowanie

Zalecana dawka początkowego leczenia ostrej ZŻG lub ZP to 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP, jak wskazano w tabeli poniżej (Tab. 21).

Tab. 23. Dawkowanie leku Xarelto w terapii ostrej ZŻG i ZP oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP.

Dzień terapii	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
Dzień 22 i następane	20 mg	20 mg raz na dobę

Czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia. Krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), dłuższy okres leczenia na stałych czynnikach ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.

4.2.1.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu Xarelto są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym,
- nieprawidłowości i stany stanowiące znaczące ryzyko wystąpienia poważnych krwawień, w tym m.in.: owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa,
- jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyną niefrakcjonowaną, heparynami o drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban, itp.) z wyjątkiem szczególnego przypadku zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic,
- choroby wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym,
- w tym pacjenci z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh,
- ciąża i karmienie piersią.

4.2.1.4 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w jedenastu badaniach fazy III z udziałem 32 625 pacjentów, którym podawano rywaroksaban w dawkach 5mg, 10mg, 20 mg i/lub 30 mg na dobę, w tym 4 556 stosujących rywaroksaban w leczeniu i profilaktyce nawrotów ZŻG i/lub ZP.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia, a najczęściej zgłaszanymi krwawieniami były krwawienia z nosa (5,9%) i krwotok z przewodu pokarmowego (4,2%).

Łącznie u około 67% pacjentów, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu, zgłaszano działania niepożądane związane z terapią. U około 22% pacjentów wystąpiły działania niepożądane uznawane za związane z leczeniem według oceny badaczy.

U pacjentów leczonych 15 mg produktu Xarelto dwa razy na dobę, a następnie 20 mg raz na dobę w celu leczenia ZŻG lub 20 mg raz na dobę w celu profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP krwawienia wystąpiły u ok. 27,8% pacjentów, a niedokrwistość wystąpiła u ok. 2,2% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa oraz częstość występowania działań niepożądanych w badaniach III fazy rywaroksabanu przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 22).

Tab. 24. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach III fazy rywaroksabanu (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną.

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Częstość występowania
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Nie dokrwistość (w tym wynik odpowiadającego parametru laboratoryjnego)	często
Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) ^A	niezbyt często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry	niezbyt często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Zawroty głowy, ból głowy	często
Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie	niezbyt często
<i>Zaburzenia oka</i>	
Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)	często
<i>Zaburzenia serca</i>	
Tachykardia	niezbyt często
<i>Zaburzenia naczyńiowe</i>	
Niedociśnienie tętnicze, krwiak	często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Krwawienie z nosa, krwioplucie	często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie ^A , biegunka, wymioty ^A	często
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Częstość występowania
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Zaburzenie czynności wątroby Żółtaczką	niezbyt często rzadko
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, sinia czenie, krwotok skórny i podskórny Pokrzywka	często niezbyt często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Ból kończyny ^A Wylew krwi do stawu Krwawienie domięśniowe Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia	często niezbyt często rzadko częstość nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwimocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe ^B), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi) ^A Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji	często częstość nieznana
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Gorączka ^A , obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia) Złe samopoczucie (w tym niemoc), Obrzęk miejscowy ^A	często niezbyt często rzadko
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Zwiększenie, aktywności aminotransferaz Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej ^A , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ^A , zwiększenie aktywności lipazy ^A , zwiększenie aktywności amylazy ^A , zwiększenie aktywności GGT ^A Zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT)	często niezbyt często rzadko
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
Krwotok po zabiegu medycznym (w tym nie dokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany ^A Tętniak rzekomy ^C	często rzadko

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Częstość występowania
<p>A: obserwowane w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.</p> <p>B: obserwowane w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotów jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat</p> <p>C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zawałów mięśnia sercowego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnym)</p>	

4.2.2 Dabigatran (Pradaxa)

Dane na temat leku dabigatran zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Pradaxa.⁵²

Nazwa międzynarodowa	dabigatran
Nazwa handlowa	Pradaxa
Kod ATC; Grupa farmakoterapeutyczna	B01AE07; Bezpośrednie inhibitory trombiny
Postać	kapsułki twarde
Dawka	75 mg; 110 mg; 150 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN (produkty refundowane w wnioskowanym wskazaniu)	<p>Refundowane w analizowanym wskazaniu:</p> <p>110 mg, 30 kaps., 5909990641260</p> <p>150 mg, 30 kaps., 5909990887453</p> <p>Refundowane w innych wskazaniach:</p> <p>75 mg, 10 kaps., 5909990641215</p> <p>75 mg, 30 kaps., 5909990641222</p> <p>110 mg, 10 kaps., 5909990641253</p> <p>110 mg, 30 kaps., 5909990641260</p>
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	18 Marzec 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	17 Stycznia 2013
Podmiot odpowiedzialny	Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy

Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny. Zahamowanie trombiny (proteaza serynowa) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady

krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

4.2.2.1 Wskazania

Produkt *Pradaxa 75 mg* wskazany jest do stosowania w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

Produkt *Pradaxa 110 mg* jest wskazany do stosowania w:

- prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego;
- prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*, NVAF), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny (ang. *Transient Ischemic Attack*, TIA); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca \geq II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze;
- leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych.

Produkt *Pradaxa 150 mg* jest wskazany do stosowania w:

- prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny (TIA); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca \geq II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze;
- leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych.

W leczeniu i prewencji wtórnej ZŻG i ZP u dorosłych dabigatran został zarejestrowany przez EMA w kwietniu 2014 r.⁵³

4.2.2.2 Dawkowanie

W leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencji nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych zalecaną dobową dawką produktu *Pradaxa* jest 300 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę, po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni.

Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia. Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia

powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Pradaxa należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL), w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (np. CrCL < 30 mL/min).

4.2.2.2.1 Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów

Dla następujących grup pacjentów zalecaną dobową dawką produktu Pradaxa jest dawka 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę:

- pacjenci w wieku 80 lat lub starsi,
- pacjenci jednocześnie przyjmujący w erapamil.

Dla następujących grup pacjentów dobową dawkę produktu Pradaxa 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień:

- pacjenci w wieku 75–80 lat,
- pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek,
- pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym,
- inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień.

W prewencji ZŻG/ZP dobową dawkę produktu Pradaxa wynoszącą 220 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę zaleca się w oparciu o analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Dawka ta nie została przebadana w warunkach klinicznych.

4.2.2.3 Przeciwwskazania

Produkt Pradaxa jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 mL/min),
- czynnego, istotnego klinicznie krwawienia,
- zmiany lub schorzenia uważanego za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, m.in.: owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotworu złośliwego obarczone wysokim ryzykiem krwawienia,
- leczenia skojarzonego z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowaną heparyną, heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyną, dalteparyną, itp.) pochodnymi heparyny (fondaparynuksem itp.) doustnymi antykoagulantami (warfaryną, rywaroksabanem, apiksabanem itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności związanych z zamianą terapii przeciwzakrzepowej lub kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do pod-

trzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych,

- zaburzeń czynności wątroby lub choroby wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie,
- leczenia skojarzonego ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i dronedaronem,
- stanu po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagającego leczenia przeciwzakrzepowego.

4.2.2.4 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo dabigatranu w leczeniu ZŻG i ZP oceniono w 2 badaniach klinicznych, w których lek przyjmowało 2553 pacjentów. Również w dwóch badaniach klinicznych dotyczących prewencji żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej analizą bezpieczeństwa dabigatranu objęto w sumie 2114 pacjentów. Wszyscy pacjenci przyjmowali dabigatran w dawce 150 mg dwa razy na dobę.

Ogółem działania niepożądane wystąpiły u 14% pacjentów poddanych leczeniu dabigatranem z powodu ZŻG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZŻG/ZP. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące u 14,4% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZŻG/ZP oraz u 19,4% i 10,5% pacjentów biorących udział w badaniach dotyczących prewencji ZŻG/ZP.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji – może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

Profil bezpieczeństwa oraz częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach dabigatranu dotyczących leczenia ZŻG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZŻG i ZP (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana).

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Częstość występowania
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Nie dokrwistość	Niezbyt często
Spadek stężenia hemoglobiny	Częstość nieznana
Małopłytkowość	Rzadko
Spadek hematokrytu	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często
Wysypka	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Częstość występowania
Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Pokrzywka	Rzadko
Skurcz oskrzeli	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Krwotok wewnątrzczaszkowy	Rzadko
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Krwiak	Nie zbyt często
Krwotok	Nie zbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Krwawienie z nosa	Często
Krwioplucie	Nie zbyt często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Krwotok do przewodu pokarmowego	Często
Ból brzucha	Nie zbyt często
Biegunka	Nie zbyt często
Nie strawność	Często
Nudności	Nie zbyt często
Krwotok z odbytnicy	Często
Krwotok z żyłaków odbytu	Nie zbyt często
Wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	Nie zbyt często
Zapalenie żołądka i przełyku	Nie zbyt często
Refluks żołądkowo-przełykowy	Nie zbyt często
Wymioty	Nie zbyt często
Dysfagia	Rzadko
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Nieprawidłowa czynność wątroby / Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Nie zbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Nie zbyt często
Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Nie zbyt często
Wzrost aktywności enzymów wątrobowych	Nie zbyt często
Hiperbilirubinemia	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Krwotok do skóry	Często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Krwiak wewnątrzstawowy	Nie zbyt często

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecany termin	Częstość występowania
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwiomocz	Często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Krwotok w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko
Krwotok w miejscu cewnikowania	Rzadko
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
Krwotok urazowy	Nie zbyt często
Krwotok w miejscu nacięcia	Rzadko

4.2.3 Heparyny drobnocząsteczkowe

4.2.3.1 Dalteparyna

Dane na temat leku dalteparyna zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Fragmin.⁵⁴

Nazwa międzynarodowa	dalteparyna
Nazwa handlowa	Fragmin
Kod ATC; Grupa farmakoterapeutyczna	B01AB04; Heparyny i jej pochodne
Postać	roztwór do wstrzykiwań
Dawka	2500 j.m. anty-Xa/0,2 ml, 5000 j.m. anty-Xa/0,2 ml, 7500 j.m. anty-Xa/0,3 ml, 10000 j.m. anty-Xa/0,4 ml, 12500 j.m. anty-Xa/0,5 ml, 15000 j.m. anty-Xa/0,6 ml, 18000 j.m. anty-Xa/0,72 ml
Droga podania	podskórne, dożylnie lub infuzja dożylna
Rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN (produkty refundowane w wskazaniu, które obejmują wnioskowane wskazanie)	2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990776412 5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990776511 7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml, 10 amp.-strz.po 0,3 ml, 5909990949410 10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml, 5 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990958818 12 500 j.m. anty-Xa/0,5 ml, 5 amp.-strz.po 0,5 ml, 5909990949519 15 000 j.m. anty-Xa/0,6 ml, 5 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990949618 18 000 j.m. anty-Xa/0,72 ml, 5 amp.-strz. z igłą po 0,72 ml, 5909990949717
Procedura rejestracyjna	narodowa

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	03.07.1998 (2 500 j.m. anty-Xa/0,2 ml i 5 000 j.m. anty-Xa/0,2 ml), 27.09.2002 (7 500 j.m. anty-Xa/0,3 ml, 10 000 j.m. anty-Xa/0,4 ml, 12 500 j.m. anty-Xa/0,5 ml, 15 000 j.m. anty-Xa/0,6 ml, 18 000 j.m. anty-Xa/0,72 ml)
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	29.10.2008 - wszystkie produkty
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

Dalteparyna jest heparyną drobnocząsteczkową o masie cząsteczkowej 6 000 daltonów, uzyskiwaną ze śluzówki jelita świńskiego. Przeciwzakrzepowy wpływ dalteparyny sodowej zależy od jej zdolności nasilenia hamującego działania antytrombiny (AT) na aktywność czynnika Xa i trombinę. Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Dalteparyna ma słabszy wpływ na czynność płytek krwi i ich adhezję niż heparyna, zatem wywiera mniejszy wpływ na pierwotną hemostazę.

4.2.3.1.1 Wskazania

Produkt *Fragmin* wskazany jest do stosowania w:

- leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich,
- niestabilnej chorobie wieńcowej (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał mięśnia sercowego bez załamka Q),
- przewlekłym leczeniu objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi,
- zapobieganiu krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek,
- profilaktyce przeciwzakrzepowej związanej z zabiegami chirurgicznymi,
- profilaktyce przeciwzakrzepowej u chorych unieruchomionych z przyczyn medycznych: z zastoinową niewydolnością serca w III lub IV klasie NYHA lub ostrą niewydolnością oddechową, z ostrym zakażeniem, z ostrą chorobą reumatyczną lub ostrą chorobą zapalną jelit, i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył głębokich np. wiek powyżej 75 lat, otyłość, choroba nowotworowa, zakrzepica żył głębokich w wywiadzie.

4.2.3.1.2 Dawkowanie

1. Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich

Produkt *Fragmin* może być podawany podskórnie w jednej lub dwóch dawkach na dobę. W trakcie terapii można rozpocząć równoczesne podawanie antagonistów witaminy K. Dalteparynę podaje się do czasu, kiedy stężenia czynników kompleksu protrombiny

(czynniki II, VII, IX, X) zmniejszą się do stężenia terapeutycznego. Następuje to zazwyczaj po około 5 dniach skojarzonego leczenia.

Podawanie raz na dobę

W przypadku stosowania leku Fragmin raz na dobę zalecana dawka wynosi 200 j.m./kg mc. w iniekcji podskórnej. Nie należy stosować pojedynczej dawki dobowej większej niż 18 000 j.m. Dawkowanie z ampułko-strzykawki jednorazowego użytku można ustalić na podstawie poniższej tabeli.

Tab. 26. Dawkowanie leku Fragmin w leczeniu ostrej ŻŻG w zależności od masy ciała.

Masa ciała (kg)	Dawka
46 - 56	10 000 j.m.
57 - 68	12 500 j.m.
69 - 82	15 000 j.m.
83 i więcej	18 000 j.m.

Podawanie dwa razy na dobę

Alternatywnie można zastosować dawkę 100 j.m./kg mc. podskórnie dwa razy na dobę.

2. Przewlekłe leczenie objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi

Przez pierwsze 30 dni leczenia dalteparynę należy podawać raz na dobę, podskórnie, w dawce 200 j.m./kg mc. Całkowita dawka dobowa nie powinna przekraczać 18 000 j.m.

W miesiącach terapii od 2 do 6 dalteparynę należy podawać raz na dobę podskórnie, w dawce ok. 150 j.m./kg mc. Wielkość dawki z jednodawkowej ampułko-strzykawki wyznacza się według poniższej tabeli.

Tab. 27. Dawkowanie leku Fragmin w leczeniu przewlekłej ŻChZZ w zależności od masy ciała.

Masa ciała (kg)	Dawka
≤56	7 500
57 - 68	10 000
69 - 82	12 500
83 - 98	15 000
≥99	18 000

Zmniejszenie dawki w przypadku małopłytkowości w przebiegu chemioterapii

W przypadku małopłytkowości indukowanej chemioterapią z liczbą płytek krwi $< 50000/\text{mm}^3$ należy wstrzymać podawanie dalteparyny do czasu, gdy liczba płytek krwi powróci do poziomu powyżej $50000/\text{mm}^3$. Jeśli liczba płytek krwi znajduje się w przedziale pomiędzy 50000 a $100000/\text{mm}^3$, dawkę dalteparyny należy zmniejszyć o 17% do 33% dawki początkowej (Tab. 28).

Tab. 28. Zmniejszenie dawki dalteparyny w przypadku małopłytkowości w przedziale 50000 – 100000/ mm^3 .

Masa ciała (kg)	Planowa dawka dalteparyny sodowej (j.m.)	Zredukowana dawka dalteparyny sodowej (j.m.)	Średnia redukcja dawki (%)
≤ 56	7 500	5 000	33
57 - 68	10 000	7 500	25
69 - 82	12 500	10 000	20
83 - 98	15 000	12 500	17
≥ 99	18 000	15 000	17

Niewydolność nerek

W przypadku znacznej niewydolności nerek definiowanej jako stężenie kreatyniny przekraczające 3 razy górną granicę normy, dawkę dalteparyny należy dostosować tak, aby utrzymać stężenie terapeutyczne anty-Xa na poziomie 1 j.m./ml (zakres 0,5-1,5 j.m./ml), mierzone 4-6 godzin po wstrzyknięciu.

4.2.3.13 Przeciwwskazania

Produkt Fragmin jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku:

- nadwrażliwości na dalteparynę sodową lub inną heparynę drobnocząsteczkową i (lub) heparynę niefrakcjonowaną, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- potwierdzonej lub podejrzewanej małopłytkowości poheparynowej na tle immunologicznym,
- czynnych krwawień np. z przewodu pokarmowego lub naczyń mózgu,
- zaburzeń krzepnięcia o ciężkim przebiegu,
- ostrego lub podostrego bakteryjnego zapalenia wsierdza,
- niedawno przebytego urazu lub zabiegu chirurgicznego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, oczu i/lub uszu.

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, dużych dawek dalteparyny sodowej (stosowanych na przykład w leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) nie wolno podawać pacjentom, u których zostanie wykonane znieczulenie podpajęczynówkowe lub zewnątrzoponowe, lub inne zabiegi powodujące konieczność wykonania nakłucia lędźwiowego

4.2.3.1.4 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa dalteparyny oraz częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach dalteparyny (często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), nieznana.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Łagodna trombocytopenia (typu I) zwykle odwracalna podczas leczenia	Często
Immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną (typu II, z towarzyszącymi powikłaniami zakrzepowymi lub bez)	Nieznana
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Nadwrażliwość	Niezbyt często
Reakcje anafilaktyczne	Nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Odnotowano krwawienia wewnątrzczaszkowe; niektóre prowadziły do zgonu	Nieznana
<i>Zaburzenia naczyń iowe</i>	
Krwotok	Często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Odnotowano krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej; niektóre prowadziły do zgonu	Nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Przejściowe zwiększenie aktywności transaminaz	Często
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Martwica skóry, przemijające łysienie	Rzadko
Wysypka	Nieznana
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Podskórny krwiak w miejscu podania, Ból w miejscu podania	Często
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
Krwik podpajęczynówkowy lub nadoponowy	Nieznana

4.2.3.2 Enoksaparyna

Dane na temat leku enoksaparyna zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Clexane⁵⁵ oraz Clexane forte⁵⁶. Refundowanymi produktami zawierającymi enoksaparynę są również preparaty Neoparin.⁵⁷

Nazwa międzynarodowa	enoksaparyna
Nazwa handlowa	Clexane; Clexane forte
Kod ATC; Grupa farmakoterapeutyczna	B01AB05; Heparyny i jej pochodne
Postać	roztwór do wstrzykiwań
Dawka	Clexane: 20 mg/0,2 ml, 40 mg/0,4 ml, 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml, Clexane forte: 120 mg/0,8 ml, 150 mg/1 ml
Droga podania	podskórnie, dożylnie, do linii tętniczej krążenia pozaustrojowego
Rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN (produkty refundowane w wskazaniu, które obejmuje wnioskowane wskazanie)	100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,2 ml, 5909990048328 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990048427 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990774821 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990774920 100 mg/ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5909990775026 120 mg/0,8 ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5909990891429 150 mg/1 ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990891528
Procedura rejestracyjna	narodowa
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	30.10.1990 (Clexane: 20 mg/0,2 ml i 40 mg/0,4 ml), 26.06.1998 (Clexane: 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml i 100 mg/1 ml), 21.08.2001 (Clexane forte) 08.06.2013 (Clexane), 28.06.2011 (Clexane forte)
Podmiot odpowiedzialny	Clexane: Sanofi-Aventis France, 82, Avenue Raspail, 94250 Gentilly, Francja Clexane forte: Aventis Pharma Limited, One Onslow Street, Guildford, Surrey GU1 4YS, Wielka Brytania

Enoksaparyna jest heparyną o małej masie cząsteczkowej (heparyną drobnocząsteczkową) wynoszącej przeciętnie około 4500 daltonów. Jej działanie przeciwkrzepliwe jest przede wszystkim wynikiem dużej aktywności przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi. Enoksaparyna wykazuje również małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) lub przeciwtrombinową. Te aktywności przeciwzakrzepowe są pośredniczone przez antytrombinę III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.

4.2.3.2.1 Wskazania

Produkt *Clexane* wskazany jest do stosowania w:

- zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, ogólnym i onkologicznym,

- zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń takich jak ostra niewydolność serca, ostra niewydolność oddechowa, ciężkie infekcje oraz zaostrzenie chorób reumatycznych powodujące unieruchomienie pacjenta (dotyczy dawki 40 mg/0,4 ml),
- leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną,
- leczenie niestabilnej choroby wieńcowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu kwasem acetylosalicylowym,
- leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w tym pacjentów, którzy będą leczeni zachowawczo albo, którzy będą później poddani przezskórnej angioplastyce wieńcowej (dotyczy dawki 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml),
- zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

Produkt *Clexane forte* wskazany jest do stosowania w:

- leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną,
- leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA),
- zapobieganiu tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

4.2.3.2.2 Dawkowanie

W leczeniu ZŻG powikłanej bądź niepowikłanej ZP enoksaparynę można podawać podskórnie, zarówno raz na dobę w dawce 1,5 mg/kg mc., jak i 2 razy na dobę w dawce 1 mg/kg mc. Zalecana dawka u pacjentów z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi to 1 mg/kg mc. podskórnie 2 razy na dobę.

Zwykle leczenie trwa przynajmniej 5 dni. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć, gdy jest to właściwe, a leczenie enoksaparyną należy kontynuować do chwili osiągnięcia skuteczności przeciwzakrzepowej.

4.2.3.2.2.1 Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów

Ze względu na znacznie zwiększone stężenie enoksaparyny w surowicy krwi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), niezbędna jest modyfikacja dawkowania w tej grupie pacjentów, zgodnie z zaleceniami podanymi poniżej.

Tab. 30. Zmiany dawkowania enoksaparyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

Dawkowanie standardowe	Dawkowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek
1 mg/kg mc. podskórną dwa razy na dobę	1 mg/kg mc. podskórną raz na dobę
1,5 mg/kg mc. podskórną raz na dobę	1 mg/kg mc. podskórną raz na dobę

4.2.3.23 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu Clexane oraz produktu Clexane forte są:

- nadwrażliwość na enoksaparynę, heparynę lub jej pochodne, w tym heparyny drobnocząsteczkowe,
- ostre bakteryjne zapalenie wśierdza,
- ciężkie zaburzenia krzepnięcia krwi,
- duże krwawienia,
- trombocytopenia u pacjentów z dodatnim wynikiem testu agregacji płytek krwi *in vitro* w obecności enoksaparyny,
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy,
- udar (z wyłączeniem udaru powstałego w wyniku zatoru),
- zwiększone ryzyko krwotoku.

4.2.3.24 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania enoksaparyny oceniono w badaniach klinicznych u ponad 15 000 pacjentów, w tym 559 pacjentów otrzymujących enoksaparynę w leczeniu zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną. W leczeniu ZŻG, powikłanej bądź niepowikłanej ZP, pacjenci otrzymywali enoksaparynę w dawce 1 mg/kg mc. podskórną co 12 godzin lub 1,5 mg/kg mc. podskórną raz na dobę.

Profil bezpieczeństwa oraz częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach enoksaparyny dotyczących leczenia ZZG powikłanej bądź niepowikłanej ZP (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
krwotok*	bardzo często
krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok zaotrzewnowy	niezbyt często
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
trombocytoza**	bardzo często
trombocytopenia	często
* taki jak: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwiomocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego	
** zwiększenie liczby płytek krwi $> 400 \times 10^9/l$	

Inne działania niepożądane niezależnie od wskazań enoksaparyny obejmowały:

- bardzo często ($\geq 1/10$): zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): reakcje alergiczne, pokrzywka, świąd, rumień, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból i inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): pęcherzowe zapalenie skóry, miejscowe podrażnienie, martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia;
- rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne, hiperkaliemia.

4.2.3.3 Nadroparyna

Dane na temat leku nadroparyna zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Fraxiparine⁵⁸ oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego Fraxodi⁵⁹.

Nazwa międzynarodowa	nadroparyna
Nazwa handlowa	Fraxiparine; Fraxodi
Kod ATC; Grupa farmakoterapeutyczna	B01AB06; Heparyny i jej pochodne
Postać	roztwórn do wstrzykiwań
Dawka	Fraxiparine: 2 850 j.m. AXa/0,3 ml, 3 800 j.m. AXa/0,4 ml, 5 700 j.m. AXa/0,6 ml, 7 600 j.m. AXa/0,8 ml, 9 500 j.m. AXa/1 ml Fraxodi: 11 400 j.m. AXa/0,6 ml, 15 200 j.m. AXa/0,8 ml, 19 000 j.m. AXa/1 ml
Droga podania	podskórnie, dożylnie

Rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN (produkty refundowane w wskazaniu, które obejmuje wnioskowane wskazanie)	2850 j.m. AXa/0,3 ml, 10 amp.-strz.po 0,3 ml, 5909990075621 3 800 j.m. AXa/0,4 ml, 10 amp.-strz.po 0,4 ml, 5909990716821, 5 700 j.m. AXa/0,6 ml, 10 amp.-strz.po 0,6 ml, 5909990075720 7 600 j.m. AXa/0,8 ml, 10 amp.-strz.po 0,8 ml, 5909990716920, 9 500 j.m. AXa/1 ml, 10 amp.-strz.po 1 ml, 5909990075829 11 400 j.m. AXa/0,6 ml, 10 amp.-strz po 0,6 ml, 5909990836932 15 200 j.m. AXa/0,8 ml, 10 amp.-strz po 0,8 ml, 5909990837038 19 000 j.m. AXa/1 ml, 10 amp.-strz po 1 ml, 5909990837137
Procedura rejestracyjna	narodowa
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	25.07.1990 (Fraxiparine 2 850 j.m. AXa/0,3 ml, Fraxiparine 5 700 j.m. AXa, Fraxiparine 9 500 j.m. AXa/1 ml) 9.06.1997 (Fraxiparine 3 800 j.m. AXa/0,4 ml, Fraxiparine 7 600 j.m. AXa/0,8 ml) 20.10.2000 (Fraxodi 11 400 j.m. AXa/0,6 ml, Fraxodi 15 200 j.m. AXa/0,8 ml, Fraxodi 19 000 j.m. AXa/1 ml) 27.06.2008 (Fraxiparine - wszystkie prezentacje leku)
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	27.07.2010 (Fraxodi 11 400 j.m. AXa/0,6 ml, Fraxodi 15 200 j.m. AXa/0,8 ml, Fraxodi 19 000 j.m. AXa/1 ml)
Podmiot odpowiedzialny	Fraxiparine; Fraxodi: GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania

Nadroparyna która jest heparyną drobnocząsteczkową otrzymaną przez depolimeryzację standardowej heparyny, charakteryzującą się dużą aktywnością anty-Xa i małą aktywnością anty-IIa. Nadroparyna działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę. Lek ten w porównaniu do standardowej heparyny posiada większą aktywność fibrynolityczną, wywołuje mniej interakcji z płytkami krwi, i podawany w zwykłych dawkach nie zmienia znacząco wyników badań krzepnięcia.

4.2.3.3.1 Wskazania

Produkt *Fraxiparine* wskazany jest do stosowania w:

- profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej w chirurgii i w chirurgii ortopedycznej,
- profilaktyce zakrzepicy żylnych u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań

zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, niewydolność serca, ciężkie zakażenia),

- zapobieganiu wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy,
- leczeniu zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez zatorowości,
- leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym.

Produkt *Fraxodi* wskazany jest do stosowania w leczeniu zakrzepicy żył głębokich.

4.2.3.3.2 Dawkowanie

W leczeniu zakrzepicy żył głębokich produkt Fraxiparin należy podawać podskórnie, dwa razy na dobę (co 12 godzin), natomiast produkt Fraxodi należy podawać podskórnie, raz na dobę (co 24 godziny). Oba produkty stosuje się zazwyczaj przez okres 10 dni.

Dawkę nadroparyny należy dostosować do masy ciała pacjenta, zgodnie z zaleceniami zawartymi w poniższych tabelach, które sporządzono w oparciu o przelicznik 86 j.m. anty-Xa/kg mc dla leku Fraxiparin oraz przelicznik 171 j.m. anty-Xa/kg mc dla leku Fraxodi.

Należy rozpocząć leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi tak szybko, jak to tylko możliwe, chyba że leki doustne są przeciwwskazane. Nie należy przerywać leczenia produktem Fraxiparine aż do momentu uzyskania pożądanych wartości INR.

Tab. 32. Dawkowanie leku Fraxiparine w leczeniu ZŻG w zależności od masy ciała.

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxiparine do podania co 12 go dzin
<50	0,4 ml (3 800 j.m. anty-Xa)
50 - 59	0,5 ml (4 750 j.m. anty-Xa)
60 - 69	0,6 ml (5 700 j.m. anty-Xa)
70 - 79	0,7 ml (6 650 j.m. anty-Xa)
80 - 89	0,8 ml (7 600 j.m. anty-Xa)
≥90	0,9 ml (8 550 j.m. anty-Xa)

Tab. 33. Dawkowanie leku Fraxodi w leczeniu ZŻG w zależności od masy ciała.

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxodi do podania raz na dobę
<50	0,4 ml (7 600 j.m. anty-Xa)
50 - 59	0,5 ml (9 500 j.m. anty-Xa)
60 - 69	0,6 ml (11 400 j.m. anty-Xa)
70 - 79	0,7 ml (13 300 j.m. anty-Xa)

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka produktu leczniczego Fraxodi do podania raz na dobę
80 - 89	0,8 ml (15 200 j.m. anty-Xa)
90 - 99	0,9 ml (17 100 j.m. anty-Xa)
≥100	1,0 ml (19 000 j.m. anty-Xa)

4.2.3.33 Przeciwwskazania

Produkty Fraxiparine i Fraxodi są przeciwwskazane do stosowania w przypadku:

- nadwrażliwość na nadroparynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- małopłytkowości zależnej od nadroparyny w wywiadzie,
- czynnego krwawienia lub ryzyka wystąpienia krwawienia w związku z zaburzeniami hemostazy, z wyjątkiem tych zależnych od rozsianego wykrzepiania we-wnętrznacyniowego (DIC), nie wywołanego przez heparynę.
- zmian organicznych zagrażających krwawieniem (takie jak czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy),
- krwotocznego incydentu naczyniowo-mózgowego,
- ostrego infekcyjnego zapalenia wsierdza,
- ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) u pacjentów otrzymujących dawki lecznicze z powodu zaburzeń zakrzepowozatorowych, niestabilnej dławicy piersiowej lub zawału serca bez załamka Q.

4.2.3.34 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa nadroparyny oraz częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34 Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach nadroparyny (bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Krwawienia o różnej lokalizacji (w tym przypadki krwaków rdzeniowych)	Bardzo często
Małopłytkowość (w tym wywołana przez heparynę), trombocytoza	Rzadko
Eozynofilia, przemijająca po przerwaniu leczenia	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczyń i reakcje skórne), reakcja rzekomoanafilaktyczna	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Przemijająca hiperkaliemia związana z indukowanym heparyną hamowaniem wydzielania aldosteronu	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi	Często
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Priapizm	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Wysypka, pokrzywka, rumień, świąd	Rzadko
Martwica skóry, zwykle pojawiająca się w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Małe krwiaki w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego	Bardzo często
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Często
Zwapnienie w miejscu wstrzyknięcia	Rzadko

4.2.4 Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K

4.2.4.1 Acenokumarol

Opis acenokumarolu oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Acenocumarol WZF® (Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa).⁶⁰

Nazwa międzynarodowa	acenokumarol
Nazwa handlowa	Acenocumarol WZF
Kod ATC; Grupa farmakoterapeutyczna	B01AA07; Antagoniści witaminy K
Postać	tabletki
Dawka	4 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN (produkty refundowane w wskazaniu, które obejmuje w niniejszym wskazaniu)	4 mg, 60 szt., 5909990055715
Procedura rejestracyjna	narodowa
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	30 kwietnia 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	17 maja 1989
Podmiot odpowiedzialny	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A, ul. Karolkowa 22/24, 01-207 Warszawa, Polska

Acenokumarol należy do doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K, pochodnych kumaryny. Witamina K₁ jest niezbędna do γ -karboksylacji czą-

steczek kwasu glutaminowego, które są zlokalizowane w pobliżu terminalnych części czynników krzepnięcia krwi II (protrombiny), VII, IX i X, jak i białka C i jego kofaktora białka S. Po podaniu acenokumarolu zostaje zaburzona reakcja γ -karboksylacji tych białek przez witaminę K i w osoczu krążą ich nieaktywne postacie.

W zależności od wielkości dawki początkowej, acenokumarol powoduje przedłużenie czasu tromboplastynowego w ciągu 36-72 godzin. Po odstawieniu leku, czas tromboplastynowy osiąga prawidłowe wartości po kilku dniach. Pełna skuteczność działania leku występuje po 3-5 dniach leczenia, gdyż przez pewien czas krążą jeszcze w osoczu wcześniej wytworzone aktywne czynniki zespołu protrombiny.

4.2.4.1.1 Wskazania

Acenokumarol jest wskazany w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczeniu.

4.2.4.1.2 Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie terapii konieczne jest regularne przeprowadzanie oznaczeń czasu protrombinowego (PT)/INR i na ich podstawie ustalanie odpowiedniego dawkowania. W przypadkach gdy nie jest to możliwe, nie wolno stosować produktu Acenocumarol WZF. Lek powinien być podawany raz na dobę i przyjmowany zawsze o tej samej porze dnia.

Dawkowanie początkowe

Jeśli przed rozpoczęciem leczenia PT/INR mieści się w zakresie normy, dla osób z prawidłową masą ciała zalecane jest stosowanie od 2 do 4 mg/dobę pierwszego dnia leczenia, bez przyjmowania dawki nasycającej.

Leczenie można rozpocząć od podania dawki nasycającej - zazwyczaj 6 mg/dobę w pierwszym dniu i 4 mg/dobę w drugim dniu podawania produktu.

Jeśli PT/INR, oznaczony przed rozpoczęciem leczenia, jest nieprawidłowy, leczenie należy w prowadzić ostrożnie.

W leczeniu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej zaleca się włączanie leczenia doustnego antagonistami witaminy K równocześnie z heparynami lub fondaparynuksem. Leczenie heparynami lub fondaparynuksem powinno się kontynuować przynajmniej przez 5 dni, do czasu uzyskania wyników INR ≥ 2 przez 2 kolejne dni.

Leczenie podtrzymujące

Wielkość dawki podtrzymującej jest różna u poszczególnych pacjentów i musi być ustalana indywidualnie na podstawie wyników regularnie przeprowadzanych badań PT/INR. W zależności od pożądanej intensywności antykoagulacji, a także od indywidualnego pacjenta, jego choroby i wskazania klinicznego dawka podtrzymująca mieści się zazwyczaj w przedziale pomiędzy 1 mg a 8 mg na dobę.

4.2.4.1.2.1 Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać zastosowania mniejszej dawki początkowej i mniejszych dawek podtrzymujących. Leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów w podeszłym wieku należy monitorować ze szczególną starannością.

4.2.4.1.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu Acenocumarol WZF są:

- nadwrażliwość na acenokumarol, związki o podobnej budowie lub którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu,
- ciąża,
- stosowanie u osób, z którymi jest ograniczona możliwość kontaktu (np. pozbawieni opieki i nadzoru pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z chorobą alkoholową, osoby z zaburzeniami psychicznymi),
- przypadki, w których ryzyko wystąpienia krwotoku jest większe od przewidywanej korzyści po zastosowaniu produktu leczniczego np.: skaza krwotoczna, choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy, krwotoki z przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego lub oddechowego, a także krwotoki mózgowo, ostre zapalenie osierdzia, płyn w jamie osierdziowej, ciężkie nadciśnienie tętnicze.

4.2.4.1.4 Działania niepożądane

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym acenokumarolu są krwawienia o różnym stopniu nasilenia takie jak: niewyjaśnione krwawienia z nosa lub krwawienie z dziąseł, niewyjaśnionego pochodzenia siniaki; obfite krwawienie lub sączenie po skaleczeniu lub z rany; niezwykle obfite lub nieoczekiwane krwawienie miesiączkowe; nieoczekiwane krwawienie z dróg moczowo-płciowych; krew w moczu; krwiste lub czarne, smoliste stolce; kaszel z odpluwaniem krwistej plwociny lub krwiste wymioty; krwawienie do skóry, do mózgu, do oczu.

Profil bezpieczeństwa oraz częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia acenokumarolem (często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
krwotok	często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
reakcje alergiczne (pokrzywka, wysypka)	rzadko
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
zapalenie naczyń	bardzo rzadko
<i>Zaburzenia żółtąka i jelit</i>	
utrata apetytu, nudności, wymioty	rzadko
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
uszkodzenie wątroby	bardzo rzadko
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
łysienie	rzadko
krwotoczna martwica skóry (zazwyczaj skojarzona z wrodzonym niedoborem białka C lub jego kofaktora białka S)	bardzo rzadko

4.2.4.2 Warfaryna

Dane na temat leku warfaryna zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Warfin⁶¹.

Nazwa międzynarodowa	warfaryna
Nazwa handlowa	Warfin
Kod ATC; Grupa farmakoterapeutyczna	B01AA03, Antagoniści witaminy K
Postać	tabletki
Dawka	3 mg, 5 mg
Droga podania	doustnie
Rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN (produkty refundowane w wskazaniu, które obejmuje wnioskowane wskazanie)	3 mg, 100 szt., 5909990622368 5 mg, 100 szt., 5909990622382
Procedura rejestracyjna	wzajemnego uznania
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	06.10.2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	03.03.2009
Podmiot odpowiedzialny	Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finlandia

Warfaryna jest lekiem przeciwzakrzepowym hamującym zależną od witaminy K syntezę czynników krzepnięcia. Poprzez hamowanie konwersji witaminy K preparat Warfin powoduje wytwarzanie w wątrobie oraz wydalanie częściowo karboksylowanego i dekarboksylowanego białka krzepnięcia. Skuteczne zapobieganie zakrzepicy uzyskuje się zwykle po upływie pięciu dni leczenia, a efekt terapeutyczny ustępuje w ciągu 4-5 dni po zakończeniu leczenia.

4.2.4.2.1 Wskazania

Produkt *Warfin* wskazany jest do stosowania w:

- leczeniu i zapobieganiu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej,
- wtórnym zapobieganiu zawałowi mięśnia sercowego i zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) po zawale mięśnia sercowego,
- zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca.

4.2.4.2.2 Dawkowanie

Dawkowanie warfaryny podczas doustnego leczenia przeciwzakrzepowego powinno być dostosowywane w taki sposób by utrzymać docelowy zakres wartości INR:

- w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po protezowaniu zastawek serca: INR 2,5-3,5,
- w innych wskazaniach: INR 2,0-3,0.

U pacjentów z prawidłową masą ciała i samoistną wartością INR poniżej 1,2 dawkowanie wynosi 10 mg warfaryny przez trzy kolejne dni. Podawanie leku kontynuuje się zgodnie z tabelą poniżej, zależnie od wartości oznaczenia INR wykonanego w czwartym dniu leczenia.

Tab. 36. Dawkowanie warfaryny w kolejnych dniach terapii.

Dzień	INR	Dawka w arfaryny, mg/dobę
1.	-	10 lub 5
2.	-	10 lub 5
3.	<2,0 2,0 do 2,4 2,5 do 2,9 3,0 do 3,4 3,5 do 4,0 >4,0	10 lub 5 5 3 2,5 1,5 przerwa jedna doba
4. - 6.	<1,4 1,4 do 1,9 2,0 do 2,4 2,5 do 2,9 3,0 do 3,9 4,0 do 4,5 >4,5	10 7,5 5 4,5 3 przerwa jedna doba, następnie 1,5 przerwa dwie doby, następnie 1,5

Dzień	INR	Dawka w arfaryny, mg/dobę
7.	1,1 do 1,4 1,5 do 1,9 2,0 do 3,0 3,1 do 4,5 >4,5	Tygodniowa dawka warfaryny: zwiększyć o 20% zwiększyć o 10% utrzymać dawkę zmniejszyć o 10% opuszczać dawki do czasu INR < 4,5, następnie kontynuować z dawką zmniejszoną o 20%

Oznaczenia INR wykonuje się codziennie do chwili uzyskania stabilnej wartości docelowej, zwykle wymaga to 5 do 6 dni od chwili rozpoczęcia podawania. Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi oznaczeniami INR ulegają wydłużeniu, docelowo osiągając 4-tygodniowe odstępy. Jeśli w wartościach wskaźnika INR występują duże wahania lub gdy u pacjenta występuje choroba wątroby lub zaburzenia wpływające na wchłanianie witaminy K, odstępy pomiędzy kolejnymi pomiarami muszą być krótsze aniżeli 4 tygodnie. Dołączenie nowych leków lub odstawienie dotychczas stosowanych wymaga częstszej kontroli wskaźnika INR.

4.2.4.2.2.1 Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów

W leczeniu ambulatoryjnym, u pacjentów z wrodzonym niedoborem białka C lub białka S, zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg warfaryny przez trzy kolejne dni. Podawanie leku kontynuuje się zgodnie z Tab. 36, zależnie od wartości oznaczenia INR wykonanego w czwartym dniu leczenia.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów drobnej budowy, pacjentów z samoistnym wskaźnikiem INR powyżej 1,2 lub u pacjentów z zaburzeniem bądź otrzymujących leki wpływające na skuteczność leczenia, zalecaną dawką początkową jest 5 mg warfaryny przez dwa kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego kontynuuje się zgodnie z Tab. 10, w oparciu o wynik oznaczenia INR wykonanego w trzecim dniu leczenia.

4.2.4.2.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu Warfin są:

- pierwszy trymestr i ostatnie cztery tygodnie ciąży,
- tendencja do krwawień (choroba von Willebranda, hemofilia, małopłytkowość, zaburzenia czynności płytek),
- ciężka niewydolność wątroby oraz marskość wątroby,
- nieleczone lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- ostatnio przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe; stany predysponujące do krwawień wewnątrzczaszkowych takie, jak tętniaki tętnic mózgowych,
- tendencja do częstych upadków spowodowanych stanem neurologicznym lub inną zmianą zdrowotną,
- zabiegi chirurgiczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub oka,

- stany predysponujące do krwawień z przewodu pokarmowego lub dróg moczowych, np. powikłania związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego, zapalenie uchyłka lub choroby nowotworowe w wywiadzie,
- infekcyjne zapalenie wierzchołka lub wysięk osierdziowy,
- otępienie, psychozy, alkoholizm oraz inne stany, w których przestrzeganie zaleceń przez pacjenta może nie być satysfakcjonujące oraz gdy leczenie przeciwzakrzepowe nie może być bezpiecznie podawane,
- nadwrażliwość na warfarynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- równoczesne stosowanie dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

4.2.4.2.4 Działania niepożądane

Często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (1-10%) w trakcie leczenia warfaryną były powikłania związane z krwawieniem. Ogólny odsetek krwawień wynosił około 8% na rok dla wszystkich krwawień, z wyróżnieniem mniej ciężkich krwawień (6% rocznie), ciężkich krwawień (1% rocznie) oraz krwawień śmiertelnych (0,25% rocznie).

Profil bezpieczeństwa oraz częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia warfaryną (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
martwica kumarynowa naskórka, zespół purpurowego palucha zapalenie naczyń	rzadko bardzo rzadko
<i>Zaburzenia oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
zwapnienia tchawiczne	bardzo rzadko
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
nudności, wymioty, biegunka	często
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, cholesta- tyczne zapalenie wątroby	bardzo rzadko
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
przemijające łysienie, wysypka	bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu rozrodczego, mężczyźni</i>	
priapizm	bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
reakcje alergiczne (objawiające się zwykle wysypką)	bardzo rzadko
<i>Badania laboratoryjne</i>	
zatorowość cholesterolowa	bardzo rzadko

4.3 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji⁴⁹, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć oceniającej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
- objawowa zakrzepica żył głębokich,
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
- zgon związany z ŻChZZ

W ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione:

- poważne krwawienie,
- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- zdarzenie niepożądane,
- ciężkie zdarzenie niepożądane,

5 PODSUMOWANIE

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel, którym jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych w porównaniu z: rywaroksabanem, dabigatranem oraz leczeniem standardowym (heparyna drobnocząsteczkowa i/lub antagonistą witaminy K). Dodatkowo komparatorem w profilaktyce wtórnej ZZG i/lub ZP będzie placebo.

Wnioskowane jest rozszerzenie zakresu wskazań refundacyjnych leku apiksaban (Eliquis®) o wskazanie „leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”. Zakładane jest pozostanie w grupie limitowej 22.0, heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych. Lek ma być dostępny w aptece na receptę z odpłatnością 30% limitu finansowania. Refundacja apiksabanu umożliwi pacjentom łatwiejszy dostęp do kolejnego leku z grupy NOAC, które to leki wg najnowszych wytycznych ACCP z 2016 r. są lekami pierwszego wyboru w terapii ŻChZZ u pacjentów bez choroby nowotworowej.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Populacja	<p>1. Dorośli z zakrzepicą żył głębokich lub/i z zatorowością płucną</p> <p>2. Dorośli z ryzykiem nawrotu zakrzepicy żył głębokich lub/i zatorowości płucnej</p>
Interwencja	Apiksaban (dawkowanie zgodne z ChPL)
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> - terapia standardowa (heparyna drobnocząsteczkowa i/lub antagonistą witaminy K) - dabigatran - ryw aroksaban - placebo (w profilaktyce wtórnej ZŻGi/lub ZP) <p>Uwzględnione heparyny drobnocząsteczkowe refundowane w Polsce: dalteparyna, enoksaparyna i nadroparyna.</p> <p>Uwzględnione leki z grupy antagonistów witaminy K refundowane w Polsce: warfaryna i acenokumarol</p>
Miary efektów	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ, - objawowa zakrzepica żył głębokich, - objawowa zatorowość płucna nie zakończona zgonem, - zgon związany z ŻChZZ <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poważne krwawienie, - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, - klinicznie istotne mniejsze krwawienie, - zgon z dowolnej przyczyny, - zdarzenie niepożądane, - ciężkie zdarzenie niepożądane, - zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych

6 ANEKS

6.1 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 18.11.2016 Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. (rozdziały: 3.2.1, 3.2.2 i 3.2.4)
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 4
przeгляд systematyczny badań pierwotnych	Przedstawione w rozdziale 4.2 Analizy klinicznej ⁶²
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Przedstawione w rozdziale 3.2 Analizy klinicznej ⁶²
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Przedstawione w rozdziałach 4.1, 8.10 Analizy klinicznej ⁶²
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Przedstawione w rozdziałach 4.2.1, 4.2.3 Analizy klinicznej ⁶²
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Przedstawione w rozdziale 4.2.1 Analizy klinicznej ⁶²
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z rywaroksabaniem, dabigatranem, terapią standardową heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyną, dalteparyną i nadroparyną) i/lub antagonistami witaminy K (acenokumarolem i warfaryną) oraz placebo (tylko w profilaktyce wtórnej)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Przedstawione w rozdziałach 4.2, 8.12 Analizy klinicznej ⁶²

Wymaganie	Rozdział/Tabela
opis kw erend przeprow adzonych w bazach bibliograficznych	Przedstawione w aneksach 8.1-8.6 Analizy klinicznej ⁶²
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Przedstawione w rozdziale 4.2 Analizy klinicznej ⁶²
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Przedstawione w rozdziałach 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4 Analizy klinicznej ⁶²
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Przedstawione w rozdziałach: 4.2.5.1, 4.2.6.1, 8.17, 8.18 Analizy klinicznej ⁶²
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Przedstawione w rozdziale 6.4 Analizy klinicznej ⁶²
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

SPIS TABEL

Tab. 1. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZŻG – skala Wellsa. ¹	18
Tab. 2. Klasyfikacja pacjentów z ostrą zatorowością płucną na podstawie oceny ryzyka wczesnego zgonu (zalecenia <i>European Society of Cardiology</i> 2014, zmodyfikowane).....	19
Tab. 3. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZP – skala Wellsa.....	20
Tab. 4. Ocena rokowania w zatorowości płucnej (zalecenia <i>European Society of Cardiology</i> 2014, zmodyfikowane). ⁷	21
Tab. 5. Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego (NFZ, Statystyka JGP).....	22
Tab. 6. Czas trwania leczenia ŻChZZ w zależności od sytuacji klinicznej.....	25
Tab. 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.....	29
Tab. 8. Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego w 2015 r. (NFZ, Statystyka JGP ¹¹).....	36
Tab. 9. Liczba pacjentów wg rozpoznania głównego oraz rozpoznania współistniejącego wg kodu ICD-10: I26, I80, I82 (dane NFZ uzyskane przez AOTMiT na potrzeby oceny raportu HTA dla leku edoksaban ²³).	37
Tab. 10. Dawkowanie apiksabanu w leczeniu ZŻG i ZP oraz zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP.....	40
Tab. 11. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach apiksabanu dotyczących leczenia ZŻG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZŻG i ZP (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana.	42
Tab. 12. Badania kliniczne apiksabanu dotyczące leczenia i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP.....	44
Tab. 13. Status refundacyjny Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. powlekanych we wnioskowanym wskazaniu lub wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego w krajach członkowskich UE/EFTA.....	46
Tab. 13. Status refundacyjny Eliquis® 5 mg, 56 tabl. powlekanych we wnioskowanym wskazaniu lub wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego w krajach członkowskich UE/EFTA.....	49
Tab. 14. Wnioskowane wskazanie oraz wnioskowany sposób finansowania.....	51
Tab. 15. Wnioskowana cena opakowań leku Eliquis®.....	52
Tab. 16. Koszt refundacji opakowań leku Eliquis® z i bez RSS.....	53
Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące apiksabanu (Eliquis®).....	54
Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące technologii alternatywnych we wnioskowanym wskazaniu.....	56
Tab. 19. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania apiksabanu (Eliquis®) ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.....	61
Tab. 20. Leki refundowane w ramach grupy limitowej 21.0 oraz 22.0, we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego wskazania dla apiksabanu.....	64
Tab. 21. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2016 r.).....	66

Tab. 22. Dawkowanie leku Xarelto w terapii ostrej ZŻG i ZP oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP.....	75
Tab. 23. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach III fazy rywaroksabanu (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana.....	76
Tab. 24. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach dabigatranu dotyczących leczenia ZŻG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZŻG i ZP (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana.....	81
Tab. 25. Dawkowanie leku Fragmin w leczeniu ostrej ZŻG w zależności od masy ciała.....	85
Tab. 26. Dawkowanie leku Fragmin w leczeniu przewlekłej ŻChZZ w zależności od masy ciała.....	85
Tab. 27. Zmniejszenie dawki dalteparyny w przypadku małopłytkowości w przedziale $50\ 000 - 100\ 000/\text{mm}^3$	86
Tab. 28. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach dalteparyny (często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), nieznana.....	87
Tab. 29. Zmiany dawkowania enoksaparyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.....	90
Tab. 30. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach enoksaparyny dotyczących leczenia ZŻG powikłanej bądź niepowikłanej ZP (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),.....	91
Tab. 31. Dawkowanie leku Fraxiparine w leczeniu ZŻG w zależności od masy ciała.....	93
Tab. 32. Dawkowanie leku Fraxodi w leczeniu ZŻG w zależności od masy ciała.....	93
Tab. 33. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach nadroparyny (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana.....	94
Tab. 34. Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia acenokumarolem (często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),.....	97
Tab. 35. Dawkowanie warfaryny w kolejnych dniach terapii.....	99
Tab. 36. Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia warfaryną (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana.....	101
Tab. 37. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.....	104

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Ryzyko wystąpienia ŻChZZ bez stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej. ⁵	14
Ryc. 2. Roczna zapadalność na ŻChZZ z podziałem na płeć i wiek (liczba przypadków na 100 tys. osób na rok; dane ze stanu Minnesota, Stany Zjednoczone). ⁹	22
Ryc. 3. Leczenie przeciwzakrzepowe.....	24

PIŚMIENNICTWO

¹ Niżankowski R, Pruszczyk P, Torbicki A, Zawilska K, Undas A. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa [w:] Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.

² Filipecki S. Zakrzepica żył głębokich – częstość występowania, czynniki ryzyka, podstawy rozpoznawania i leczenia. *Przew Lek* 2000, 5, 34-41

³ Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Rewizja dziesiąta. Tom I. Wydanie 2008.

https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf [dostęp: 30.08.2016]

⁴ Rozpoznanie i leczenie ostrej zatorowości płucnej według wytycznych European Society of Cardiology 2008. *Medycyna Praktyczna* 2009/01. <http://www.mp.pl/artykuly/42200.rozpoznanie-i-leczenie-ostrej-zatorowosci-plucnej-wedlug-wytycznych-european-society-of-cardiology-2008> [dostęp: 29.08.2016]

⁵ Zawilska K, Bała M, Błądowski P, Chmielewski DW, Dobrowolski Z, Frączek M i wsp. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej – aktualizacja 2012.

<http://www.mp.pl/zakrzepica/wytyczneartykuly/wytyczne/78538,polskie-wytyczne-profilaktyki-i-leczenia-zchzz-aktualizacja-2012> [dostęp: 29.08.2016]

⁶ Kostrubiec M, Pruszczyk P. Zasady leczenia wstępnego i wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w zatorze tętnicy płucnej. *Hematologia* 2010;1(2):126-35.

⁷ Rozpoznawanie i leczenie ostrej zatorowości płucnej. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology 2014. <http://www.mp.pl/zakrzepica/wytyczneartykuly/wytyczne/113778.rozpoznawanie-i-leczenie-ostrej-zatorowosci-plucnej-podsumowanie-wytycznych-european-society-of-cardiology-2014> [dostęp: 30.08.2016]

⁸ 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC).

<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/35/43/3033.full.pdf> [dostęp: 30.08.2016]

⁹ Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41:3-14.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715842/> [dostęp: 30.08.2016]

¹⁰ Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA i wsp. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007;98:756-764.

¹¹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> [dostęp: 29.08.2016]

¹² Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, Prasopa-Plaizier N, Waters H, Bates DW. The global burden of unsafe medical care: analytic modelling of observational studies. *BMJ Qual Saf.* 2013 Oct;22(10):809-15.

¹³ Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016; 149(2):315-352.

- <http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/934919/11026.pdf> [dostęp 30.08.2016]
- ¹⁴ European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Lixiana (edoxaban). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002629/WC500186182.pdf [dostęp 02.09.2016]
- ¹⁵ National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. Last updated: November 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG144/chapter/Recommendations> [dostęp 30.08.2016]
- ¹⁶ National Institute for Health and Care Excellence. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta261/history> [dostęp 01.09.2016]
- ¹⁷ National Institute for Health and Care Excellence. Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta287/history> [dostęp 01.09.2016]
- ¹⁸ National Institute for Health and Care Excellence. Dabigatran etexilate for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta327/history> [dostęp 01.09.2016]
- ¹⁹ National Institute for Health and Care Excellence. Apixaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta341> [dostęp 01.09.2016]
- ²⁰ National Institute for Health and Care Excellence. Edoxaban for treating and for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta354> [dostęp 01.09.2016]
- ²¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline. Updated October 2014. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf> [dostęp 30.08.2016]
- ²² Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). Under the auspices of the Cardiovascular Disease Educational and Research Trust, European Venous Forum, North American Thrombosis Forum, International Union of Angiology and Union Internationale du Phlebologie. http://europeanvenousforum.org/wp-content/uploads/2015/02/IUA_Guidelines_2013.pdf [dostęp 01.09.2016]
- ²³ AOTMiT. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Lixiana (edoxaban) we wskazaniu: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”. Analiza weryfikacyjna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/190/AWA/AW_OT_4350_19_Lixiana_AWA_2016.11.21.pdf [dostęp 22.11.2016 r.]
- ²⁴ http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/european_commission_approves_eliquis_apixaban_for_the_treatment_of_deep_vein_thrombosis_dvt_and_pulmonary_embolism_pe_and_prevention_of_recurrent_dvt_and_pe [dostęp 22.08.2016]
- ²⁵ Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej. C290. Tom 57. Wydanie polskie. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2014:290:FULL&from=EN> [dostęp 22.08.2016]

²⁶ <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approve-s-eliquis-apixaban-deep-vein-thrombosis-pulmonary-embolism-4073.html> [dostęp 22.08.2016]

²⁷ Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. ELIQUIS (APIXABAN). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=202155> [dostęp 22.08.2016]

²⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Eliquis.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf [dostęp 22.08.2016]

²⁹ European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Eliquis, apixaban.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002148/WC500169373.pdf [dostęp 22.08.2016]

³⁰ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD alterations 2016. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/updates_included_in_the_atc_ddd_index/atc_ddd_alterations_2016/ [dostęp 21.22.2016 r.]

³¹ Stanowiska Rady Przejrzystości z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [...] punktów w skali CHADS2.

<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-120-2013/120-2013-srp> [dostęp: 24.08.2016]

³² Rekomendacja nr 98/2013 r. z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [...] punktów w skali CHADS2.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/120/REK/RP_98_2013_Eliquis.pdf [dostęp: 24.08.2016]

³³ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2012 z dnia 7 maja 2012 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-26-2012-Eliquis/Stnowisko_RP_AOTM_26_Eliquis.pdf [dostęp: 24.08.2016]

³⁴ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2016 z dnia 28 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Lixiana (edoxabanum) kod EAN:5901549325072, we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/190/SRP/U_42_462_20161128_stanowisko_123_Lixiana_60_mg_w_ref.pdf [dostęp: 09.12.2016]

³⁵ Rekomendacja nr 73/2016 z dnia 2 grudnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lixiana, edoxabanum, tabl.powl. 30 mg, 30 szt.; Lixiana, edoxabanum, tabl.powl. 60 mg, 30 szt., we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u do-

rosłych. http://bip.old.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/190/REK/RP_73_2016_Lixiana.pdf [dostęp: 09.12.2016]

³⁶ Stanowiska Rady Przejrzystości z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Pradaxa (dabigatran) we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2015/758-zlecenia-2014/zlc-226-2014/3681-226-2014-srp> [dostęp: 24.08.2016]

³⁷ Rekomendacja nr 238/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Pradaxa, dabigatran etexilate; w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/226/REK/RP_238_2014_Pradaxa.pdf [dostęp: 24.08.2016]

³⁸ Stanowiska Rady Przejrzystości z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xarelto we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) i profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-117-2013/117-2013-srp> [dostęp: 24.08.2016]

³⁹ Rekomendacja nr 97/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: „Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych”.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/117/REK/RP_97_2013_xarelto.pdf [dostęp: 24.08.2016]

⁴⁰ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 27 lutego 2012 r. w zakresie niezasadności zakwalifikowania leku Xarelto® (rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl. i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych”, jako świadczenia gwarantowanego.

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-06-2012-Xarelto_zakrzepica/U_5_18_RP_20120227_stanowisko_6_Xarelto_\(rywarokasaban\)_zakrzepica.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-06-2012-Xarelto_zakrzepica/U_5_18_RP_20120227_stanowisko_6_Xarelto_(rywarokasaban)_zakrzepica.pdf) [dostęp: 24.08.2016]

⁴¹ Stanowisko nr 53/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bemiparyny (Zibor®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez, w trakcie ostrej fazy.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_53_15_09_bemiparyna_Zibor.pdf [dostęp: 24.08.2016]

⁴² National Institute for Health and Care Excellence. Apixaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta341> [dostęp: 24.08.2016]

⁴³ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Apixaban (Eliquis). Thromboembolic events (venous), treatment and prevention of recurrence.

<https://www.cadth.ca/apixaban-20> [dostęp: 25.08.2016]

⁴⁴ Haute Autorité de Santé. ELIQUIS (apixaban). CARDIOLOGY - New indication. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2038860/en/eliquis-apixaban-oral-anticoagulant [dostęp: 25.08.2016]

⁴⁵ Scottish Medicines Consortium. Apixaban (Eliquis). Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) and prevention of recurrent DVT and PE in adults. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1029_15_apixaban_Eliquis/apixaban_Eliquis [dostęp: 24.08.2016]

⁴⁶ Australian Government, Department of Health. PBAC Meeting. Apixaban (Eliquis) for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), collectively referred to as venous thromboembolism (VTE).

<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/apixaban-psd-march-2015.pdf> [dostęp: 24.08.2016]

⁴⁷ Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110)

⁴⁸ 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [dostęp 29.07.2013]

⁴⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

⁵⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Xarelto.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf [dostęp 23.08.2016]

⁵¹ European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Xarelto, rivaroxaban.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000944/WC500134094.pdf [dostęp 22.08.2016]

⁵² Charakterystyka Produktu Leczniczego Pradaxa.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [dostęp 22.08.2016]

⁵³ European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Pradaxa (dabigatran etexilate).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500165674.pdf [dostęp: 23.08.2016]

⁵⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Fragmin.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20189> [dostęp: 23.08.2016]

⁵⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Clexane.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1486> [dostęp: 23.08.2016]

⁵⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego Clexane forte.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10342> [dostęp: 23.08.2016]

⁵⁷ Charakterystyka Produktu Leczniczego Neoparin.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36444> [dostęp: 18.11.2016]

⁵⁸ Charakterystyka Produktu Leczniczego Fraxiparine.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2521> [dostęp: 23.08.2016]

⁵⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Fraxodi.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9782>;

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9783>;

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9784> [dostęp: 23.08.2016]

⁶⁰ Charakterystyka Produktu Leczniczego Acenocumarol WZF.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=224> [dostęp: 23.08.2016]

⁶¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego Warfin.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16431> [dostęp: 23.08.2016]

⁶² ██████████. Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2016.