

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

Analiza wpływu na budżet



Warszawa, grudzień 2016

Autorzy raportu:

████████████████████ - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. 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

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

████████████████████
Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel. +48 22 335 61 00
fax +48 22 335 61 11
████████████████████

SPIS TRESCI

SPIS TRESCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	9
STRESZCZENIE	10
1 CEL ANALIZY	12
2 METODYKA	13
2.1 Perspektywa analizy.....	14
2.2 Horyzont czasowy analizy.....	14
2.3 Populacja.....	14
2.3.1 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	14
2.3.2 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	16
2.3.3 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej w wniosku	19
2.3.4 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	21
2.3.5 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	23
2.3.6 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	24
2.4 Interwencja wnioskowana – apiksaban (Eliquis®).....	25
2.4.1 Wskazania rejestracyjne	25
2.4.2 Dawkowanie i sposób podania	26
2.5 Komparatory.....	27
2.5.1 Dabibatran (Pradaxa®).....	27
2.5.1.1 Wskazania rejestracyjne	27
2.5.1.2 Dawkowanie.....	28
2.5.1.2.1 Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów	28
2.5.2 Rywaroksaban (Xarelto®)	30
2.5.2.1 Wskazania rejestracyjne	30
2.5.2.2 Dawkowanie.....	31

2.6	Koszty	32
2.6.1	Analizowane kategorie kosztów	32
2.6.2	Koszty apiksabanu (Eliquis®) - leku wnioskowanego	32
2.6.2.1	Wnioskowane warunki refundacji dla apiksabanu (Eliquis®)	32
2.6.2.2	Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku	36
2.6.3	Koszty dabigatranu (Pradaxa®)	37
2.6.4	Koszty rywaroksabanu (Xarelto®)	37
2.6.5	Koszty heparyn drobnocząsteczkowych	37
2.7	Scenariusze	45
2.7.1	Analiza danych refundacyjnych NFZ oraz Obwieszczeń MZ w sprawie wykazu leków refundowanych	45
2.7.2	Scenariusz istniejący	51
2.7.3	Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny)	58
2.7.4	Analiza wrażliwości: założenia	61
3	WYNIKI	63
3.1	Scenariusz istniejący (najbardziej prawdopodobny)	63
3.2	Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny)	66
3.3	Analiza wrażliwości - scenariuszowa	73
3.3.1	Scenariusz minimalny	73
3.3.2	Scenariusz maksymalny	82
3.4	Analiza wrażliwości - jednokierunkowa	91
3.5	Analiza dopłat pacjentów	93
3.6	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	95
4	ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ	98
5	DYSKUSJA WYNIKÓW I OGRANICZEŃ	99
5.1	Podsumowanie wyników	99
5.2	Ograniczenia	100

6	WNIOSKI	103
7	ANEKS	104
	7.1 Opis kalkulatora BIA.....	104
	SPIS TABEL.....	105
	SPIS RYCIN	108
	PIŚMIENNICTWO.....	109

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTEPH	Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	zdefiniowana dawki dobowe (ang. <i>defined daily dose</i>)
DOT	dzień terapii (ang. <i>day of treatment</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDCz	Heparyny drobnocząsteczkowe (por. LMWH)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NOAC	Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. <i>novel oral anticoagulants</i>)
VKA	Antagonista witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZP	zatorowość płucna
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ZŻG/ZP	leczenie i/lub profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

STRESZCZENIE

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją apiksabanu (preparat Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analizę kosztów terapii lekiem apiksaban przeprowadzono na tle kosztów terapii dabigatranem i rywaroksabanem. Dodatkowym celem analizy było przedstawienie analizy dopłat pacjentów w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie 2 kolejnych lat od momentu wprowadzenia refundacji we wnioskowanym wskazaniu. W analizie uwzględniono koszty leków – apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu, a także koszty heparyn drobnocząsteczkowych w fazie inicjacji leczenia dabigatranem. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący najbardziej prawdopodobny, w którym założono, że rynek NOAC będzie się rozwijał z dynamiką podobną do tej obserwowanej w latach 2013 - 2016, ale zredukowaną o połowę (ze względu na drastyczny wzrost dopłat pacjentów od listopada 2016) oraz scenariusze istniejące minimalny (całkowite zahamowanie dynamiki rynku NOAC we wskazaniu ZZG/ZP) i maksymalny (dynamika rynku zgodna z obserwowaną w latach 2013 - 2016). Scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których założono, że apiksaban będzie refundowany we wskazaniu ZZG/ZP i przejmie część udziałów dabigatranu i rywaroksabanu. Koszty terapii dabigatranem i rywaroksabanem szacowano w oparciu o obwieszczenie refundacyjne MZ z dn. 25.10.2016 oraz dane o wielkości refundacji DGL NFZ obejmujące okres do sierpnia 2016 roku włącznie. Do szacowania poziomu docelowego udziału leku Eliquis® w rynku leków NOAC we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane IMS z państw referencyjnych. W analizie przedstawiono wariant, w którym Eliquis® jest refundowany w grupie limitowej 22.0 „Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych” w kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, za odpłatnością pacjenta 30%.

Wyniki

Dla scenariusza **nowego najbardziej prawdopodobnego** [REDACTED]

██████████ ██████████, odpowiednio w I i II roku refundacji w scenariuszu bez RSS oraz odpowiednio ok. ██████████ w scenariuszu z uwzględnieniem RSS.

Dla scenariusza **nowego minimalnego** (w porównaniu ze scenariuszem istniejącym minimalnym) ██████████ ██████████, odpowiednio w I i II roku refundacji w scenariuszu bez RSS oraz ok. ██████████ w scenariuszu z uwzględnieniem RSS.

Dla scenariusza **nowego maksymalnego** (w porównaniu ze scenariuszem istniejącym maksymalnym) oszczędności dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Eliquis® w analizowanym wskazaniu wyniosą ok. ██████████, odpowiednio w I i II roku refundacji w scenariuszu bez RSS oraz ok. ██████████ zł w scenariuszu z uwzględnieniem RSS.

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

Wnioski

Analiza wykazała, że wprowadzenie refundacji apiksabanu (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, będzie korzystne finansowo zarówno dla płatnika publicznego, jak i pacjentów.

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

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ decyzji o refundacji apiksabanu (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analizę kosztów terapii apiksabanem przeprowadzono na tle kosztów terapii innymi refundowanymi lekami z grupy nowych doustnych antykoagulantów (NOAC), to jest rywaroksabanu oraz dabigatranu.

Dodatkowym celem analizy było przedstawienie analizy dopłat pacjentów do leku Eliquis® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja (P)	Dorośli z objawową zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną
Interwencja (I)	Apiksaban (Eliquis®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• Dabigatran (Pradaxa®)• Rywaroksaban (Xarelto®)
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)• bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta)• koszty ponoszone przez pacjentów (dopłaty)

2 METODYKA

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognoząmi, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej.
- w analizie zdefiniowano scenariusz istniejący (w trzech wariantach zakładających różną dynamikę rynku NOAC refundowanych w omawianym wskazaniu – najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym) oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny (rozdział 2.7).

2.1 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W związku z współpłaceniem przeprowadzono dodatkową analizę kosztów ponoszonych przez pacjenta oraz analizę z perspektywy wspólnej – płatnika publicznego i pacjenta.

2.2 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy:

- wynika z oczekiwanego czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej,
- wydaje się być wystarczający do ustalenia stanu równowagi (zmian udziałów poszczególnych NOAC na rynku),
- prognozowanie w dłuższym okresie, ze względu na istotne zmiany otoczenia refundacyjnego leków NOAC, które miały miejsce w ostatnim czasie (wrzesień – listopad 2016), wydaje się być narażone na ryzyko zbyt dużej niepewności.

Przy założeniu, że Eliquis® zostanie wprowadzony na listę leków refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP we wrześniu 2017 roku, dwuletni horyzont czasowy analizy obejmuje okres: wrzesień 2017 – sierpień 2019.

2.3 Populacja

2.3.1 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa jest trzecią pod względem częstości chorobą sercowo-naczyniową,¹ a rocznie zapada na nią od 104 do 183 osób na 100 tys. osób pochodzenia europejskiego². 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.²

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).³ Na podstawie powyższych danych można oszacować, że w Polsce co roku ok. 60 tysięcy osób zapada na ZŻG, a ok. 37 tysięcy na ZP.

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. 2).

Tab. 2. Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego (NFZ, Statystyka JGP⁴).

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 w 2004 roku w 6 krajach Unii Europejskiej ponad 317 tys. zgonów (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 wcześniej, ZP prawidłowo rozpoznano przed śmiercią.¹

W badaniu Jha 2013⁵ 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 z powodu ŻChZZ był przyczyną 64% DALYs utraconych w krajach o wysokim dochodzie i 66% utraconych DALYs w krajach o niskim i umiarkowanym dochodzie.

2.3.2 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Eliquis® zarejestrowany jest w:

- zapobieganiu epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ZChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.
- leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.
- 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).

Liczbę pacjentów z protezoplastyką stawu biodrowego lub kolanowego oszacowano na podstawie danych z systemu JGP NFZ z 2015 roku na 63 187 pacjentów (Tab. 3). Ograniczeniem tego oszacowania jest fakt, że część protezoplastyk może być wykonywana w ramach prywatnej opieki zdrowotnej – ze względu na koszt zabiegu – prawdopodobnie niewielka część.

Liczbę pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną oparto na szacunkach analityków AOTMiT przedstawionych w AWA Lixiana®, przeprowadzonych na podstawie danych udostępnionych przez NFZ (dane z 2015 roku). Szczegóły oszacowania przedstawiono w kolejnym podrozdziale. Oszacowanie wskazało na ok. 40 793 pacjentów. Wśród ograniczeń oszacowania analitycy wskazywali na niekonsekwentne kodowanie przez lekarzy chorób zakrzepowych z użyciem kodów ICD-10.

Liczbę pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków można oszacować następująco:

- liczba dorosłych mieszkańców Polski wynosi ok. 31 535 444 (dane GUS z Roczników Statystycznych z 2015 roku);⁶
- średni odsetek pacjentów z migotaniem przedsionków można założyć na ok. 1,5% (pomiędzy 1% a 2% ogólnej liczby ludności kraju^{7,8,9,10,11});
- odsetek pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków – 87,82% (Zoni-Berisso 2013¹²);
- w oparciu o powyższe liczbę dorosłych pacjentów w Polsce z niezastawkowym migotaniem przedsionków można oszacować na ok. 415 416.

Ze względu na brak wiarygodnych danych, w niniejszej analizie, populacja ta nie będzie zawężana do populacji z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (jak we wskazaniu rejestracyjnym). Dokładne oszacowanie tej populacji może być przedmiotem odrębnej ana-

lizy w sytuacji wnioskowania o refundację we wskazaniu: „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 niedokrwienny (ang. *Transient Ischaemic Attack*, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II)”.

Tab. 3 Liczba operacji protezoplastyk stawu biodrowego lub kolanowego w statystykach JGP z 2015 roku.¹³

Kod JGP	Nazwa grupy	Liczba pacjentów
H01	Endoprotezoplastyka pierwotna łokcia, barku, nadgarstka, stawu skokowo-goleniowego, częściowa kolana <i>[uwzględniono tylko pacjentów z protezoplastyką kolana]</i>	763
H02	Endoprotezoplastyka pierwotna częściowa stawu biodrowego	1 162
H04	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita cementowa, bipolarna biodra	6 948
H05	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita kolana, bezcementowa biodra	25 277
H06	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra lub kolana z rekonstrukcją kostną, endoprotezoplastyka stawu biodrowego z zastosowaniem trzpienia przynasadowego, kapoplastyka stawu biodrowego	24 870
H07	Endoprotezoplastyka rewizyjna częściowa	1 670
H08	Endoprotezoplastyka rewizyjna całkowita	2 497
SUMA		63 187

Tab. 4 Oszacowanie liczby dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Parametr	Oszacowanie	Źródło
Liczba dorosłych mieszkańców Polski	31 535 444	GUS 2015
Częstość występowania migotania przedsionków	1,50%	AWA Eliquis® 2013
Liczba dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków w Polsce	473 032	Wynik oszacowania
Odsetek pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków	87,82%	Zoni-Berisso 2013
Liczba dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków w Polsce	415 416	Wynik oszacowania

Tab. 5 Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	63 187	Statystyki JGP; Tab. 3
zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. <i>Non-Valvular Atrial Fibrillation</i> , NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. <i>Transient Ischaemic Attack</i> , TIA); wiek \geq 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II)	415 416 (bez zawężenia: z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. <i>Transient Ischaemic Attack</i> , TIA); wiek \geq 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II))	Tab. 4
leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych	40 793	Szacunki AOTMiT w AWA Lixiana® na podstawie danych przekazanych przez NFZ (dane z 2015 roku); rozdz. 2.3.3
RAZEM	519 396	

2.3.3 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Eliquis® jest zgodne z jego wskazaniem rejestracyjnym i brzmi: leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku można oszacować w oparciu o dane NFZ:

- z systemu Statystyki JGP (grupy JGP E55 – zakrzepica żył głębokich oraz D16 – zator płucny)
- dotyczące rozpoznań głównych i współistniejących według kodów ICD-10: I26, I80 oraz I82 (dane z analizy AWA dla leku Lixiana, uzyskane z NFZ przez AOTMiT).

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. 6). Wielkość populacji docelowej określona na podstawie danych NFZ z systemu JGP wynosi ok. 19,2 tys. rocznie i może być niedoszacowana z co najmniej dwóch powodów:

- Nie wszyscy pacjenci z ZŻG lub ZP leczeni są w warunkach szpitalnych (według badania VITAE, odpowiednio 43% i 29,2% leczonych jest ambulatoryjnie),
- ZŻG lub ZP mogą nie stanowić głównej przyczyny hospitalizacji i nie wpływać na wybór kodów JGP.

Tab. 6. Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego w 2015 r. (NFZ, Statystyka JGP²).

Grupa JGP	2013	2014	2015
Zakrzepica żył głębokich (Grupa JGP E55)	6740	5964	5994
Zator płucny (Grupa JGP D16)	12 504	12 804	13 431
łącznie	19 244	18 768	19 425

Drugim 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.¹⁴ (Tab. 7). Zgodnie z danymi NFZ 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, 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. 7. 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 edoksaban¹⁴).

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 przez AOTMiT - 21 październik 2016 r.								

2.3.4 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Wnioskodawcę w okresie do stycznia do listopada 2016, firma Pfizer sprzedała w Polsce następującą liczbę opakowań Eliquis®:

- Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. - [REDACTED] opakowań,
- Eliquis® 5 mg, 56 tabl. - [REDACTED] opakowań.

Powyższe informacje nie wyróżniają szczegółowych wskazań, w których stosowane są sprzedane opakowania.

Bez względu na wskazanie, apiksaban powinien być stosowany dwa razy dziennie (patrz rozdz. 2.4.2). Na tej podstawie można pokusić się o oszacowanie jakiej liczbie osobomiesięcy lub osobolat odpowiada raportowana sprzedaż (Tab. 8).

Tab. 8 Informacje wnioskodawcy o liczbie sprzedanych w Polsce w okresie styczeń - listopad 2016 opakowań preparatu Eliquis® oraz oszacowanie odpowiadającej liczby osobolat terapii.

	Liczba opakowań	Liczba osobomiesięcy terapii	Liczba osobolat terapii
Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Eliquis® 5 mg, 56 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SUMA		[REDACTED]	[REDACTED]

Gdyby założyć, że pacjenci są leczeni przewlekłe przez cały rok, sprzedana liczba opakowań wskazywałaby na ok. [REDACTED] pacjentów. Przy krótszym średnim czasie terapii, liczba stosujących apiksaban na przestrzeni roku jest odpowiednio większa.

Opakowanie Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. może być stosowane u: (1) pacjentów ortopedycznych, po zabiegach alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego (dawkowanie 2 x 1 tabl./dziennie) oraz (2) w ramach zapobiegania nawrotowej ZŻG i (lub) ZP po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia ZŻG i ZP dawką 2 x 5 mg. W pierwszym ze wskazań Eliquis jest refundowany, w drugim - nie. W drugim wskazaniu refundowane są preparaty Xarelto oraz Pradaxa, dlatego można przypuszczać, że znamienita większość sprzedaży Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl odbywa się we wskazaniu ortopedycznym.

Opakowanie Eliquis® 5 mg, 56 tabl. może być stosowane: (1) w ramach drugiej fazy leczenia ZŻG i ZP (od 8. dnia do 6 miesięcy; dawkowanie 2 x 5 mg/dz) oraz (2) u pacjentów z migotaniem przedsionków (dawkowanie 2 x 5 mg/dz). W żadnym z powyższych wskazań, Eliquis nie jest refundowany. Ponieważ w pierwszym wskazaniu refundowane są preparaty Xarelto oraz Pradaxa, zaś w drugim nie jest refundowany żaden lek z grupy NOAC, a dodatkowo drugie wskazanie obejmuje największą docelową grupę pacjentów,

uzasadnione jest przypuszczenie, że znamienita większość opakowań Eliquis® 5 mg, 56 tabl. kupują pacjenci z migotaniem przedsionków.

Podsumowując, wydaje się że przeważająca większość sprzedaży Eliquis dotyczy obecnie:

- dla opakowania 2,5 mg, 20 tabl. - wskazania ortopedycznego,
- dla opakowania 5 mg, 56 tabl. - migotania przedsionków.

We wnioskowanym wskazaniu („leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”) obecne są dwie refundowane alternatywy z grupy NOAC. Tym samym obecna sprzedaż Eliquis we wnioskowanym wskazaniu jest prawdopodobnie bliska zeru, choć trudna do precyzyjnego i wiarygodnego oszacowania.

2.3.5 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o założenia przedstawione w rozdziale 2.7 i wyniki analizy przedstawione w rozdz. 3 (na bazie estymowanej sprzedaży Eliquis® we wskazaniu ZZG/ZP oraz założenia, [REDACTED]

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 9).

Tab. 9 Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Scenariusz analizy		Liczebność populacji		Źródło
		I rok	II rok	
Nowy (najbardziej prawdopodobny)	Osobomiesiące terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.2
	Średnia liczba pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	
Minimalny	Osobomiesiące terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.3
	Średnia liczba pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	
Maksymalny	Osobomiesiące terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 3.3.2
	Średnia liczba pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	

2.3.6 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.3.2 - 2.3.5 zestawiono w tabeli poniżej (Tab. 10).

Tab. 10 Podsumowanie szacunków liczebności populacji wyróżnionych w rozporządzeniu dot. minimalnych wymagań.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosińnik
	I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	40 793	40 793	Rozdział 2.3.3 (Oszacowanie AOTMiT dla 2015 roku na podstawie danych udostępnionych przez NFZ)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■		Rozdział 2.3.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.3.5 oraz 3.2
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym minimalnym	■	■	Rozdział 2.3.5 oraz 3.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym maksymalnym	■	■	Rozdział 2.3.5 oraz 3.3.2

2.4 Interwencja wnioskowana – apiksaban (Eliquis®)

Dane na temat leku apiksaban (Eliquis®) zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego.¹⁵

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	<i>Uwzględnione we wniosku:</i> 2,5 mg, 20 tabl., kod EAN: 5909990861040 5 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991019396 <i>Refundowane w innych wskazaniach:</i> 2,5 mg, 20 tabl., kod EAN: 5909990861040
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

2.4.1 Wskazania rejestracyjne

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 zapobieganiu 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.¹⁶

2.4.2 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. 11).

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. 11).

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. 11. 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

2.5 Komparatory

2.5.1 Dabibatran (Pradaxa®)

Dane na temat leku dabigatran zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Pradaxa®,¹⁷

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)	<i>Refundowane w analizowanym wskazaniu:</i> 110 mg, 30 kaps., 5909990641260 150 mg, 30 kaps., 5909990887453 <i>Refundowane w innych wskazaniach:</i> 75 mg, 10 kaps., 5909990641215 75 mg, 30 kaps., 5909990641222 110 mg, 10 kaps., 5909990641253 110 mg, 30 kaps., 5909990641260
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

2.5.1.1 Wskazania rejestracyjne

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 zakrzepow o-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce 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.^{1B}

2.5.1.2 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).

2.5.1.2.1 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 weraamil.

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 i/lub 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.

2.5.2 Rywaroksaban (Xarelto®)

Dane na temat leku rywaroksaban zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Xarelto®.¹⁹

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	<i>Refundowane we wnioskowanym wskazaniu:</i> 15 mg, 14 tabl., 5909990910601 15 mg, 42 tabl., 5909990910663 20 mg, 14 tabl., 5909990910700 <i>Refundowane w innych wskazaniach:</i> 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

2.5.2.1 Wskazania rejestracyjne

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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce 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.²⁰

2.5.2.2 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. 12).

Tab. 12. 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 raz na dobę	20 mg

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.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki.

U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, w leczeniu ZŻG i profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP - pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie zalecaną dawką jest 15 mg raz na dobę, w oparciu o modelowanie PK.

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi, zatem należy zachować ostrożność stosując Xarelto® w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania Xarelto® u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min.

2.6 Koszty

2.6.1 Analizowane kategorie kosztów

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty wnioskowanego leku
- Koszt technologii opcjonalnych (w tym technologii towarzyszących - heparyn drobnocząsteczkowych w pierwszej fazie leczenia).

Wnioskowany lek oraz komparatory są lekami doustnymi stąd nie uwzględniano kosztów podania.

Pozostałe kategorie kosztów (kwalifikacji do leczenia, monitorowania leczenia) nie są kategoriami różnicującymi w sposób istotny analizowane terapie, stąd również nie były brane pod uwagę.

Jak wykazano w Analizie klinicznej,²¹ terapia apiksabanem jest zasadniczo bardziej bezpieczna lub równie bezpieczna co terapia dabigatranem lub rywaroksabanem, co powinno przynieść pewne oszczędności w zakresie bezpośrednich kosztów medycznych. Ze względu na trudność w oszacowaniu realnego poziomu tych oszczędności oraz aby zachować konserwatywny charakter analizy, zrezygnowano z modelowania kosztów działań niepożądanych (i oszczędności w tym zakresie dla apiksabanu).

2.6.2 Koszty apiksabanu (Eliquis®) - leku wnioskowanego

Na chwilę obecną refundowane jest jedno opakowanie apiksabanu - 2,5 mg, 20 tabl. (EAN), 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” (refundacja od 1.07.2014; patrz Tab. 14). W dalszych częściach raportu wskazanie to będzie nazywane skrótowo „ortopedycznym”. W przeciwieństwie do innych leków refundowanych w tym wskazaniu (dabigatranu, rywaroksabanu), apiksaban refundowany jest w trybie refundacji leku z odpłatnością 30% (a nie ryczałtowej - jak wspomniane leki).

2.6.2.1 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. 13).

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie apiksabanu w trybie refundacji leku z odpłatnością 30% w ramach istniejącej grupy limitowej: 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.

zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

[REDACTED]

W modelu przyjęto założenie, że w ramach leczenia pacjent będzie otrzymywał lek w postaci tabletek w dawce 5 mg, natomiast w ramach profilaktyki lek w postaci tabletek w dawce 2,5 mg. Jest to podyktowane założeniem o przyjmowaniu jak najmniejszej liczby tabletek w ramach dawki dziennej.

Tab. 14 Koszt opakowania apiksabanu refundowanego 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” na podstawie obwieszczenia refundacyjnego z dnia 25.10.2016.

Opakowanie	DDD [mg]	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]		Koszt pacjenta / opak.	Koszt NFZ / opak.
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	5	85,18	91,99	96,59	104,27	40,17		76,15	28,12

Tab. 15 Proponowany przez Zleceniodawcę koszt opakowań apiksabanu (bez i z uwzględnieniem mechanizmu RSS).

Opakowanie	DDD [mg]	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]		Koszt pacjenta / opak.	Koszt NFZ / opak.
Bez RSS									
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	5								
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	5								
Z RSS									
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	5								
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	5								

2.6.2.2 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w aptece na receptę” (patrz Tab. 13).

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.

Warto jednak nadmienić, że leki rywaroksaban i dabigatran, które również kwalifikują się na odpłatność ryczałtową są wydawane pacjentom z odpłatnością 30%, tym samym wnioskowanie o refundację leku apiksaban z odpłatnością 30% jest uzasadnione i zgodne z obserwowaną praktyką refundacyjną Ministerstwa Zdrowia.

2.6.3 Koszty dabigatranu (Pradaxa®)

Koszt dabigatranu uzyskano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ na listopad 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (Tab. 16).²³

Zgodnie z obwieszczeniem we wskazaniu: „*leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych*” refundowane są dwa opakowania preparatu Pradaxa® (30 kaps. w dawkach 110 mg oraz 150 mg).

Przed docelowym leczeniem dabigatranem, w tzw. fazie indukcji (por. opis modelu), należy zastosować leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi. Zgodnie z ChPL leku Pradaxa® leczenie lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo powinno trwać co najmniej 5 dni.¹⁷ W badaniu klinicznym dabigatranu (Szulman 2014²⁴) mediana czasu trwania leczenia przeciwzakrzepowego wyniosła 9,4 dni. Z kolei w ponownej analizie danych badania apixabanu (██████████) w ramieniu zawierającym heparyny drobnocząsteczkowe i warfarynę średnia długość leczenia przeciwzakrzepowego wyniosła ██████████. Konserwatywnie zdecydowano się przyjąć wartość średniej długości czasu leczenia HDCz podczas inicjacji leczenia preparatem Pradaxa® na 6 dni. Podejście to zostało wcześniej dwukrotnie zweryfikowane przez AOTMiT (AWA Pradaxa® 2014,²⁵ AWA Lixiana® 2016¹⁴) i pozwala zachować spójność założeń kosztochłonnych z innymi analizami NOAC. Koszt dziennej terapii heparynami drobnocząsteczkowymi oszacowano w Rozdz. 2.6.5.

2.6.4 Koszty rywaroksabanu (Xarelto®)

Koszt rywaroksabanu uzyskano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ na listopad 2016 r. w sprawie wykazu leków refundowanych (Tab. 16).

Zgodnie z obwieszczeniem we wskazaniu: „*leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia*” refundowane są trzy opakowania preparatu Xarelto® (tabl. powł. 14 szt. x 15 mg, 42 szt. x 15 mg, 14 szt. x 20 mg).

W fazie leczenia oraz profilaktyki dzienna dawka rywaroksabanu, zgodnie z ChPL, wynosi 20 mg. Przez pierwsze 21 dni należy jednak podawać dawkę zwiększoną do 30 mg.²⁷ U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, w leczeniu ZŻG i profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP stosuje się dawkę 15 mg raz dziennie (przy niezmienionej dawce w trakcie 21-dniowej inicjacji terapii – 30 mg dziennie; porównaj rozdz. 2.5.2).

2.6.5 Koszty heparyn drobnocząsteczkowych

Oszacowanie średniego kosztu heparyn drobnocząsteczkowych, chcąc zachować zgodność oszacowania między analizami, zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.²⁸

Refundowane w grupie limitowej 22.0 heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) to: dalteparyna, enoksaparyna oraz nadroparyna. Koszty leków uzyskano na podstawie danych z wymienionego wyżej Obwieszczenia MZ na listopad 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych o refundacji leków za okres lipiec 2015 r. do czerwca 2016 r.^{23,29} (Tab. 17 oraz Tab. 18). Należy zaznaczyć, że okres od lipca 2015 do czerwca 2016 został wykorzystany w analizie ekonomicznej do szacowania udziałów poszczególnych heparyn drobnocząsteczkowych w rynku. W niniejszej analizie zaakceptowano ten okres w celu zachowania zgodności oszacowania pomiędzy analizą ekonomiczną, a analizą wpływu na budżet.

Każda z substancji czynnych podawana jest zgodnie z odpowiednią dawką dobową:

- dalteparyna: DDD=200 j.m./kg w pierwszym miesiącu leczenia, 150 j.m./kg od drugiego miesiąca;
- enoksaparyna: DDD=1,5 mg/kg;
- nadroparyna: DDD=172 j.m./kg.

Na podstawie procentowego udziału w sprzedaży DDD (w okresie lipiec 2015 - czerwiec 2016) każdej z substancji czynnych oszacowano średni ważony koszt dawki dobowej HDCz. Z uwagi na fakt, że dalteparyna podawana jest w różnych dawkach w zależności od etapu terapii, w modelu uwzględniono to w postaci oszacowania średniego kosztu HDCz w pierwszym miesiącu.

W oszacowaniu kosztu wzięto również pod uwagę średnią masę pacjenta na podstawie wyniku z badania AMPLIFY.³⁰ Masa ta wyniosła 84,6 kg.

Przyjęto założenie, że heparyny będą podawane samodzielnie przez pacjenta. Brak uwzględnienia ewentualnych dodatkowych kosztów podania HDCz jest założeniem o charakterze konserwatywnym.

Tab. 16 Koszt dabigatranu i rywaroksabanu na podstawie danych z ogłoszenia MZ z 25.10.2016.

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena de talic- na [zł]	Limit [zł]	Poziom od- płaćności	Wysokość dopłaty świadczenio- biorcy [zł]	Wysokość dopłaty NFZ [zł]
Dabigatran (Pradaxa®)							
Pradaxa®, kaps. twarde, 30 x 110 mg	135,00	141,75	151,42	60,25	30%	109,25	42,17
Pradaxa®, kaps. twarde, 30 x 150 mg	135,84	142,63	154,17	82,14	30%	96,67	57,5
Rywaroksaban (Xarelto®)							
Xarelto®, tabl. powł., 14 x 15 mg	128,82	135,26	147,00	84,35	30%	87,96	59,04
Xarelto®, tabl. powł., 42 x 15 mg	386,47	405,79	423,72	253,04	30%	246,59	177,13
Xarelto®, tabl. powł., 14 x 20 mg	128,82	135,26	148,59	112,46	30%	69,87	78,72

Tab. 17 Koszt za mg HDCz na podstawie danych z obwieszczenia MZ oraz danych refundacyjnych za okres od lipca 2015 do czerwca 2016.^{23,29}

Opakowanie	Urzędo- wa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena deta- liczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Liczba DDD w opako- waniu	Sprzedaż opakowań: lipiec 2015 – czerwiec 2016	% udział na podstawie sprzedaży DDD	Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]
Dalteparyna (DDD=200 j.m./kg; DDD=150 j.m./kg)											
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	44,38	46,6	54,27	40,17	ryczałt	17,3	-	13 221,60	2%	0,001479	0,002171
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	92,01	96,61	108	80,33	ryczałt	30,87	-	251 792,50	86%	0,001543	0,002160
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	137,89	144,78	158,45	120,5	ryczałt	41,15	-	9 932,20	5%	0,001564	0,002113
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	113,38	119,05	131,86	100,41	ryczałt	34,65	-	3 289,60	1%	0,001555	0,002110
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	137,89	144,78	158,45	120,5	ryczałt	41,15	-	3 497,20	2%	0,001564	0,002113
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	156,11	163,92	178,62	144,59	ryczałt	37,87	-	2 266,80	1%	0,001564	0,001985
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	82,95	87,1	98,49	80,33	ryczałt	21,36	-	4 743,20	2%	0,001543	0,001970
Średni ważony koszt za mg [zł]										0,001543	0,002151
Enoksaparyna (DDD=1,5 mg/kg)											
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	47,97	50,37	58,04	40,17	ryczałt	21,07	133,33	33 101,55	1%	0,184850	0,290200
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	96,41	101,23	112,62	80,33	ryczałt	35,49	266,67	1 364 301,56	48%	0,192825	0,281550

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: analiza wpływu na budżet

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Liczba DDD w opakowaniu	Sprzedaż opakowań: lipiec 2015 – czerwiec 2016	% udział na podstawie sprzedaży DDD	Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	135,53	142,31	155,98	120,5	ryczałt	38,68	400,00	437 439,98	23%	0,195500	0,259967
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	265,39	278,66	295,47	200,83	ryczałt	99,97	666,67	45 948,40	4%	0,195500	0,295470
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	175,12	183,88	199,27	160,66	ryczałt	42,88	533,33	270 069,30	19%	0,195488	0,249088
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	292,08	306,68	324,35	240,99	ryczałt	89,76	800,00	40 862,60	4%	0,195492	0,270292
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	345,84	363,13	382,09	301,24	ryczałt	88,85	1000,00	12 259,60	2%	0,195493	0,254727
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	32,83	34,47	42,14	40,17	ryczałt	5,17	133,33	0,00	-	0,184850	0,210700
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	65,66	68,94	80,33	80,33	ryczałt	3,2	266,67	0,00	-	0,192825	0,200825
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	98,5	103,43	117,1	117,1	ryczałt	3,2	400,00	0,00	-	0,189833	0,195167
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	131,33	137,9	153,3	153,3	ryczałt	4,27	533,33	0,00	-	0,186288	0,191625
Neoparin, roztwór	164,16	172,37	189,18	189,18	ryczałt	5,33	666,67	0,00	-	0,183850	0,189180

Opakowanie	Urządowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Liczba DDD w opakowaniu	Sprzedaż opakowań: lipiec 2015 – czerwiec 2016	% udział na podstawie sprzedaży DDD	Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]
do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml											
Średni ważony koszt za mg [zł]*										0,190844	0,233832
Nadroparyna (DDD=172 j.m./kg)											
Fraziparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	47,97	50,37	58,04	40,17	ryczałt	21,07	165,70	185 917,80	14%	0,001297	0,002036
Fraziparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	103,47	108,64	120,03	80,33	ryczałt	42,9	331,40	314 352,60	47%	0,001353	0,002106
Fraziparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	160,54	168,57	182,81	133,88	ryczałt	52,49	552,33	7 253,30	2%	0,001372	0,001924
Fraziparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	64,39	67,61	76,71	53,55	ryczałt	26,36	220,93	238 029,93	24%	0,001325	0,002019
Fraziparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	128	134,4	147,5	107,11	ryczałt	43,59	441,86	39 980,20	8%	0,001367	0,001941
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	183,88	193,07	208,46	160,66	ryczałt	52,07	662,79	6 805,30	2%	0,001372	0,001829
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	263	276,15	293,25	214,21	ryczałt	84,73	883,72	6 003,70	2%	0,001372	0,001929
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	307,17	322,53	340,77	267,77	ryczałt	80,11	1104,65	3 127,80	2%	0,001372	0,001794

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: analiza wpływu na budżet

Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	Liczba DDD w opakowaniu	Sprzedaż opakowań: lipiec 2015 – czerwiec 2016	% udział na podstawie sprzedaży DDD	Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]
Średni ważony koszt za mg [zł]										0,001341	0,002045

Tab. 18 Średni ważony koszt za dawkę dobową HDCz.

Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (w spółna) [zł]	DDD	% udział na podstawie sprzedaży DDD	Koszt za dawkę dzienną (NFZ) [zł]	Koszt za dawkę dzienną (w spółna) [zł]
Dalteparyna					
0,001543	0,002151	200 j.m./kg*	0,59%	26,11	36,39
0,001543	0,002151	150 j.m./kg**		19,58	27,29
Enoksaparyna					
0,190844	0,233832	1,5 mg/kg	76,96%	24,22	29,67
Nadroparyna					
0,001341	0,002045	172 j.m./kg	22,45%	19,52	29,75
Średni ważony koszt za dawkę dzienną w pierwszym miesiącu [zł]				23,17	29,73

*DDD w pierwszym miesiącu terapii; **DDD w kolejnych miesiącach terapii

2.7 Scenariusze

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono sytuację, w której apiksaban we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowany oraz scenariusz nowy, w którym przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją preparatu Eliquis® we wnioskowanym wskazaniu.

Podstawą do budowy obu scenariuszy była analiza następujących źródeł danych:

- Komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami NFZ (Komunikaty DGL) o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, wraz z towarzyszącymi załącznikami Excel (56 komunikatów z okresu od stycznia 2012 do sierpnia 2016;^{31,32} porównaj Kalkulator BIA, zakładka „Dane NFZ”),
- Obwieszczeń Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z okresu 2012 – 2016, w tym Obwieszczenia na dzień 1 listopada 2016 roku²³ (Kalkulator BIA, zakładka „Obwieszczenie 2016_10_25”),

2.7.1 Analiza danych refundacyjnych NFZ oraz Obwieszczeń MZ w sprawie wykazu leków refundowanych

Dane o liczbie zrefundowanych opakowań preparatów NOAC (wszystkie wskazania) w okresie od 1.01.2012 do 31.08.2016 przedstawiono na zakładce Dane NFZ w Kalkulatorze BIA. Ponieważ dane te są publikowane przez NFZ w formie skumulowanej (narastająco od początku roku), dokonano dezagregacji danych do wartości miesięcznych (kolumny od T do AE).

W dalszych etapach analizowano jedynie dane tych prezentacji preparatów Pradaxa® i Xarelto®, które są refundowane we wskazaniu ZŻG/ZP (Kalkulator BIA, zakładki Analiza oraz Obwieszczenie 2016_10_25). W odniesieniu do preparatu Eliquis®, analizowano również preparat Eliquis 2,5 mg, 20 tabl. refundowany od 1.07.2014 we wskazaniu „ortopedycznym”, gdyż Wnioskodawca ubiega się o rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla tego opakowania o wskazanie ZŻG/ZP.

W Tab. 19 przedstawiono historię zdarzeń dot. refundacji NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP.

Tab. 19 Zestawienie zdarzeń dot. refundacji NOAC we wskazaniu leczenie i/lub profilaktyka „zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej”.

Data	Zdarzenie	Brzmienie wskazania refundacyjnego dot. ZZG i/lub ZP
Lipiec 2013	pojawienie się rywaroksabanu w obwieszczeniu refundacyjnym we wskazaniu leczenie ZZG i profilaktyka ZZG i ZP	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia
Maj 2014	rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla rywaroksabanu o leczenie ZP	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych
Marzec 2015	pojawienie się dabigatranu w obwieszczeniu refundacyjnym we wskazaniu ZZG i ZP; rozszerzenie wskazań refundacyjnych o powyższe wskazanie dla jednego opakowania dabigatranu refundowanego uprzednio we wskazaniu „ortopedycznym”	Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych
Maj 2016	Zawężenie wskazania refundacyjnego dla rywaroksabanu	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia

Głównym celami analizy danych NFZ było ustalenie:

- trendu dla całego rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZZG/ZP (wyrażonego w osobomiesiącach terapii),
- udziałów poszczególnych leków oraz poszczególnych prezentacji w rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZZG/ZP.

W pierwszym kroku przeanalizowano dane dot. preparatu Xarelto®. We wskazaniu leczenie i/lub profilaktyka ZZG/ZP, refundowane są trzy preparaty Xarelto®:

- Xarelto® 15 mg, 14 tabl.,
- Xarelto® 15 mg, 42 tabl.,
- Xarelto® 20 mg, 14 tabl.,

przy czym założono, że:

- Xarelto® 15 mg, 42 tabl. służy z reguły do inicjacji terapii (dawkovanie: 15 mg x 2/dziennie, przez 21 dni; niezbędna liczba opakowań: 1 opakowanie/inicjację terapii),

- Xarelto® 20 mg, 14 tabl. służy do kontynuacji leczenia (dawka 20 mg x 1 dziennie; niezbędna liczba opakowań miesięcznie: $30/14=2\frac{1}{7}$ opakowania; we wszystkich obliczeniach przyjęto uproszczone założenie, że miesiąc ma 30 dni).

Problematyczna jest interpretacja wykorzystania preparatu Xarelto® 15 mg, 14 tabl., gdyż może on służyć zarówno do:

- inicjacji terapii (dawkowanie: 15 mg x 2/dziennie, przez 21 dni), jak i do
- kontynuacji terapii u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-49 ml/min; porównaj rozdział 2.5.2; dawkowanie 15 mg x 1/dziennie; niezbędna liczba opakowań miesięcznie: $30/14=2\frac{1}{7}$ opakowania).

Zgodnie z interpretacją firmy Bayer Sp. z o.o., wyrażoną w uwagach do analizy weryfikacyjnej dla leku Lixiana®³³ (listopad 2016), opakowanie to służy głównie do realizacji drugiego celu (kontynuacji terapii), o czym mają świadczyć przedstawione we wspomnianym dokumencie dane IMS wskazujące, że lekarze przepisują średnio poniżej dwóch opakowań tej prezentacji, a do inicjacji leczenia niezbędne są trzy opakowania terapii.

Nie kwestionując trafności wspomnianych danych IMS, można przedstawić odmienną interpretację niskiej średniej liczby opakowań na pojedynczej recepcie. Zgodnie z danymi z badania VITAE (patrz rozdział 2.3.1) około 57,0% przypadków objawowej ZŻG i 70,8% objawowej ZP wymaga leczenia w warunkach szpitalnych. Fakt leczenia, choć części pacjentów, w warunkach szpitalnych znajduje potwierdzenie w danych z systemu JGP (patrz Tab. 20) lub innych danych NFZ (Tab. 7). Leczenie preparatem Xarelto® może więc być rozpoczynane w szpitalu – w trakcie hospitalizacji szpital dostarcza lek na własny koszt i fakt ten nie znajdzie odzwierciedlenia w danych o wielkości refundacji aptecznej (ani danych IMS o receptach). Ponieważ mediana hospitalizacji w omawianych wskazaniach wynosi ok. 1 tygodnia (od 6 do 9 dni, Tab. 20), pacjenci hospitalizowani wymagają recepty na ok. 2 tygodnie inicjacji leczenia w warunkach domowych (2 opakowania Xarelto® 15 mg, 14 tabl.).

Tab. 20 Mediana długości hospitalizacji z powodu zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego (Źródło: statystyki JGP 2015).

Kod JGP	Pacjenci	Hospitalizacje	Zgony	Długość pobytu (mediana dni)
E55 - Zakrzepica żył głębokich ³⁴	5994	6164	93	6
D16 - Zator płucny ³⁵	13 431	14 210	1543	9

Ponieważ prawdopodobnie opakowanie Xarelto® 20 mg, 14 tabl. pełni obie funkcje, a na podstawie dostępnych danych nie sposób przesądzić jakie są ich udziały w sprzedaży tego opakowania, założono że 50% opakowań Xarelto® 15mg, 14 tabl. jest używana do kontynuacji terapii u pacjentów z niewydolnością nerek (zapotrzebowanie: $30/14=2\frac{1}{7}$

opakowania miesięcznie), zaś drugie 50% do inicjacji terapii u pacjentów rozpoczynających leczenie w warunkach szpitalnych (zapotrzebowanie: 2 opakowania do ukończenia etapu inicjacji w warunkach domowych).

Przy powyższych założeniach oszacowano (Kalkulator BIA, zakładka „Analiza”), że w okresie od 1.07.2013 (początek refundacji Xarelto® w omawianym wskazaniu) do 31.08.2016 zrefundowano:

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
(229 dni). Ponieważ brak jest przesłanek by twierdzić, że leczenie preparatami Pradaxa® oraz Eliquis® odbiega co do średniej długości od preparatu Xarelto®, powyższą wartość średniej długości [REDAKTOR] przyjęto również w odniesieniu do dabigatranu i apiskabanu i wykorzystano w dalszych obliczeniach.

W drugim kroku przeanalizowano dane dot. preparatu Pradaxa®. We wskazaniu ZŻG/ZP, refundowane są od dnia 1.03.2015 roku dwa preparaty Pradaxa®:

- Pradaxa® 110 mg, 30 kaps. (dawkovanie 110 mg x 2/dziennie; niezbędna liczba opakowań miesięcznie: 2),
- Pradaxa® 150 mg, 30 kaps (dawkovanie 150 mg x 2/dziennie; niezbędna liczba opakowań miesięcznie: 2).

Pierwszy z wymienionych preparatów refundowany jest również we wskazaniu „ortopedycznym” (był już obecny na Obwieszczeniu refundacyjnym z dnia 23.11.2011 roku). Sytuacja ta powoduje trudności interpretacyjne. Aby oszacować jaka część refundacji preparatu Pradaxa® 110 mg, 30 kaps. dotyczy wskazania ZŻG/ZP założono, że refundacja we wskazaniu ortopedycznym utrzymuje się na stałym poziomie średniej arytmetycznej z sześciu miesięcy (wrzesień 2014 – luty 2015) bezpośrednio poprzedzających wprowadzenie refundacji we wskazaniu ZŻG/ZP (czyli na poziomie 1747 opakowań). Refundację we wskazaniu ZŻG/ZP szacowano jako różnicę:

Liczba opakowań zrefundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP = liczba zaraportowanych przez NFZ opakowań – 1747 opakowania

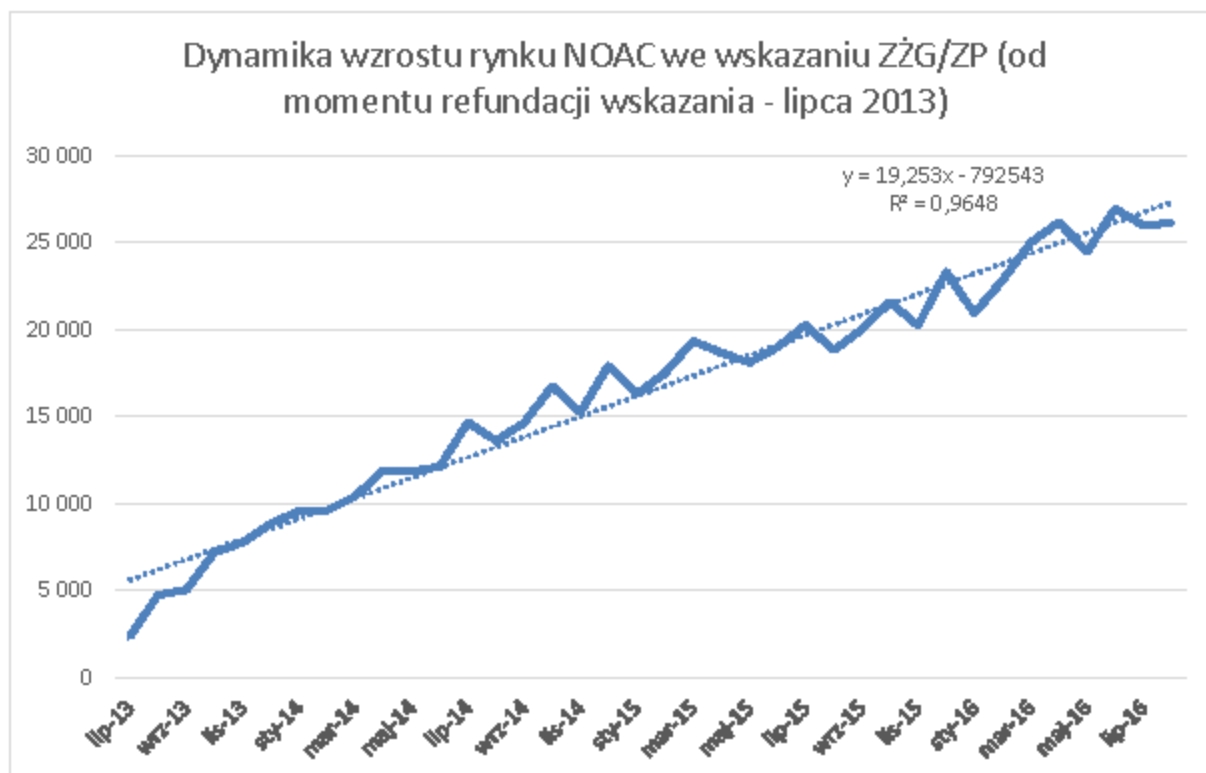
Przy kalkulacji dynamiki wzrostu rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP posłużono się sztuczną jednostką – osobomiesięcy* terapii NOAC stanowiącą sumę:

- inicjacji terapii Xarelto®,
- osobomiesięcy kontynuacji terapii Xarelto®,
- osobomiesięcy terapii Pradaxa®,

która w większym stopniu odpowiada miesięcznej liczbie leczonych pacjentów, niż w przypadku sprowadzenia liczby inicjacji terapii Xarelto® do osobomiesięcy inicjacji terapii Xarelto® (inicjacja trwa standardowo 21 dni).

Na poniższej rycinie (Ryc. 1) przedstawiono miesięczną wielkość refundacji osobomiesięcy* terapii NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP, począwszy od wprowadzenia refundacji w tym wskazaniu (dla rywaroksabanu, w dniu 1.07.2013 roku). Miesięczna wielkość refundacji stale rośnie, z dynamiką zbliżoną do liniowej. Opisana dynamika stała się podstawą do budowy scenariusza istniejącego.

Ryc. 1 Dynamika wzrostu rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP wyrażona w osobomiesięcach terapii (Źródło: oszacowanie własne na podstawie danych o wielkości refundacji pochodzących z komunikatów DGL NFZ).



Aby wiernie oddać aktualne udziały poszczególnych leków i prezentacji w scenariuszu istniejącym, posłużono się danymi NFZ z 2016 roku (dostępne dane za okres styczeń - sierpień 2016).

W okresie tym, we wskazaniu ZŻG/ZP, zrefundowano 198 530 osobomiesięcy* terapii NOAC, w tym 190 212 osobomiesięcy* terapii Xarelto® (oszacowany udział - 95,8%) oraz 8 318 osobomiesięcy* terapii Pradaxa® (oszacowany udział - 4,2%).

W odniesieniu do Pradaxa®, w okresie tym, we wskazaniu ZŻG/ZP, zrefundowano 7 167 osobomiesięcy* terapii opakowaniem Pradaxa® 150 mg, 30 kaps. (oszacowany udział w refundacji Pradaxa® - 86,2%) oraz 1 151 osobomiesięcy* terapii opakowaniem Pradaxa® 110 mg, 30 kaps. (oszacowany udział w refundacji Pradaxa® - 13,8%).

Wśród 190 212 zrefundowanych osobomiesięcy* terapii Xarelto®, 166 483 stanowiły kontynuacje (oszacowany udział w refundacji Xarelto® - 87,5%), zaś 23 729 - inicjacje terapii (oszacowany udział w refundacji Xarelto® - 12,5%).

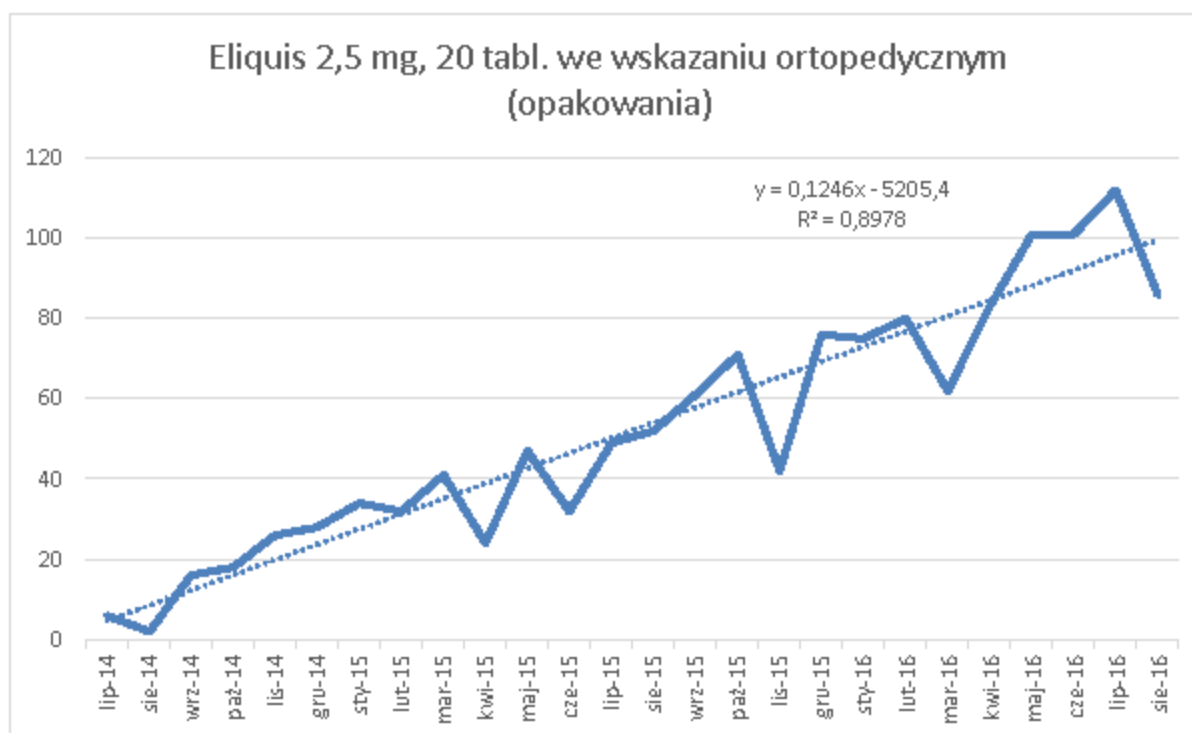
Wśród 23 729 inicjacji terapii Xarelto®, 12 806 stanowiły inicjacje przy pomocy prezentacji 15 mg, 14 tabl. (oszacowany udział – 54,0%), zaś 10 923 inicjacje przy pomocy prezentacji 15 mg, 42 tabl. (oszacowany udział – 46,0%).

Wśród 166 483 osobomiesiący kontynuacji terapii Xarelto®, 154 530 stanowiły kontynuacje przy pomocy prezentacji 20 mg, 14 tabl. (oszacowany udział – 92,8%), zaś 11 953 osobomiesiący kontynuacje przy pomocy prezentacji 15 mg, 14 tabl. (oszacowany udział – 7,2%).

Wszystkie obliczenia zostały przedstawione w Kalkulatorze BIA, zakładka „Analiza” i stały się podstawą do budowy Scenariusza istniejącego.

Poza NOAC refundowanymi we wskazaniu ZŻG/ZP w analizie przedstawiono również dane empiryczne i prognozy dla preparatu Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl, który od 1.07.2014 refundowany jest we wskazaniu „ortopedycznym”, a o rozszerzenie wskazań refundacyjnych którego (o wskazanie ZŻG/ZP) ubiega się Wnioskodawca (patrz Ryc. 2). Miesięczna sprzedaż wspomnianego opakowania rośnie, z dynamiką zbliżoną do liniowej, niemniej pozostaje na relatywnie niskim poziomie (maksymalna odnotowana sprzedaż miesięczna – 112 opakowań, lipiec 2016).

Ryc. 2 Dynamika wzrostu miesięcznej refundacji opakowań preparatu Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl refundowanego 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” od momentu wprowadzenia refundacji 1.07.2014 roku (Źródło: oszacowanie własne na podstawie danych o wielkości refundacji pochodzących z komunikatów DGLNFZ).



2.7.2 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnoskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji wnioskowanych preparatów Eliquis® we wskazaniu ZŻG/ZP.

Gdyby nie zaistniały inne istotne okoliczności, można by się spodziewać, że rynek NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP będzie się rozwijał zgodnie z wcześniej obserwowanymi tendencjami. Analiza danych refundacyjnych NFZ z okresu lipiec 2013 - sierpień 2016 wykazała, że rynek ten ma tendencję wzrostową z dynamiką zbliżoną do liniowej opisaną wzorem (patrz Ryc. 1):

$$y = 19,253x - 792\,543$$

gdzie:

y - całkowita liczba osobomiesięcy* terapii lekami z grupy NOAC

x - liczba porządkowa dla miesiąca (x=42 614 dla września 2016)

Niemniej, w okresie od sierpnia 2016 (ostatnie dostępne dane NFZ), do chwili obecnej (grudzień 2016), miały miejsce dwa istotne wydarzenia, które mogą kształtować trend na rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP:

- wejście programu bezpłatnych leków dla seniorów (Program 75+),³⁶ (od 01.09.2016)
- zmiana podstawy limitu w grupie limitowej 22.0 „Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych” (od 01.11.2016), która doprowadziła do wzrostu dopłat pacjentów do refundowanych NOAC.

Wpływ wymienionych zdarzeń jest przeciwwstawny i trudny do oceny.

NOAC refundowane we wskazaniu ZŻG/ZP, dostępne normalnie za odpłatnością pacjenta 30%, w ramach programu bezpłatnych leków dla seniorów, dla osób w wieku 75 i starszych są dostępne bezpłatnie. Może to spowodować wzrost konsumpcji NOAC w tej grupie pacjentów. Wielkość tych hipotetycznych zmian jest trudna do oceny, gdyż dostępne dane NFZ o wielkości refundacji nie obejmują jeszcze okresu, w którym program 75+ został wprowadzony. Przewidywanie wielkości wzrostu konsumpcji bez oparcia się na danych empirycznych miałyby charakter spekulacyjny. Podobnego zdania musieli być analitycy AOTMiT przygotowujący analizę AWA dla leku Lixiana® w listopadzie 2016. Pomimo, że program 75+ funkcjonował od września 2016, nie przeprowadzili

własnych obliczeń uwzględniających program 75+, co jest zrozumiałe w kontekście braku jakichkolwiek danych, które pozwoliłyby na wiarygodne wnioskowanie.

Tab. 21 Podstawy limitu w grupie limitowej 22.0 „Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych” według Obwieszczeń refundacyjnych z dnia 19.08.2016 oraz 25.10.2016.

Obwieszczenie refundacyjne z dnia	Kod EAN	Nazwa	Postać	Dawka	Nazwa międzynarodowa	Opakowanie	Cena zbytu (zł)	Limit (zł)	Cena detaliczna (zł)
25.10.2016	5906395161034	Neoparin	roztwór do wstrzykiwań	40 mg/0,4 ml	Enoxaparinum natrium	10 amp-strz.po 0,4 ml	65,66	80,33	80,33
19.08.2016	5909990774821	Clexane	roztwór do wstrzykiwań	100 mg/ml	Enoxaparinum natrium	10 amp-strz.po 0,6 ml	135,53	157,93	157,93

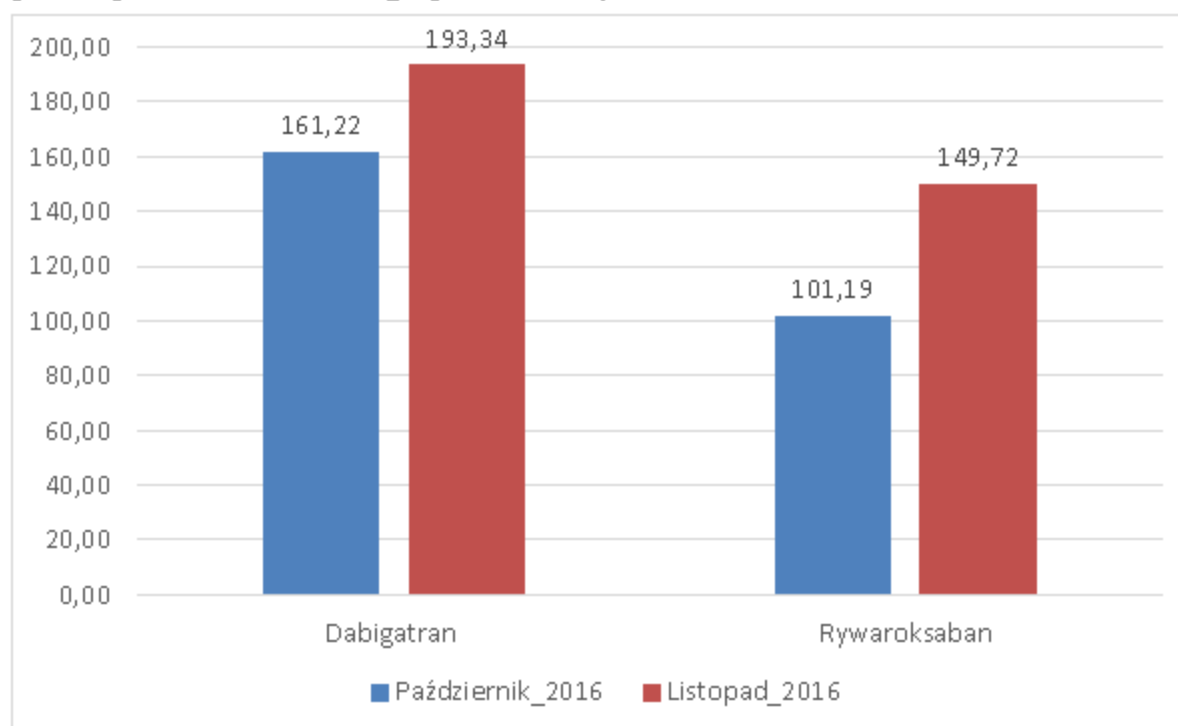
Drugie z wymienionych zdarzeń - zmiana limitu w grupie limitowej 22.0 (patrz Tab. 21), doprowadziło do znacznych wzrostów dopłat pacjentów do leków NOAC refundowanych we wskazaniu ZZG/ZP, co może hamować obserwowany trend wzrostowy. Wzrost dopłat można analizować z perspektywy analityka HTA obliczając średni koszt całkowity za pełną terapię NOAC, ważony udziałami poszczególnych prezentacji (Ryc. 3) lub z perspektywy pacjenta/lekarza, którzy raczej kierują się dopłatą za miesięczną kurację standardowym (najczęściej używanym) opakowaniem (Ryc. 4). Obie metody wskazują na znaczny wzrost obciążeń pacjentów od 01.11.2016.

Bazując na Obwieszczeniu refundacyjnym z 19.08.2016, stosowanie Xarelto® było w porównaniu ze stosowaniem Pradaxa®, tańsze dla pacjenta - zarówno w analizie średniego kosztu całej terapii ważonego udziałami poszczególnych prezentacji (894,51 zł vs 1269,06 zł), jak i w kontekście miesięcznego kosztu terapii najczęściej używanym opakowaniem (101,19 zł vs 161,22 zł) [w tym kontekście nie dziwi 95,8%-towy udział Xarelto® w rynku NOAC we wskazaniu ZZG/ZP]. Zmiana limitu od listopada 2016, zaowocowała wzrostem dopłat pacjentów, zarówno w ujęciu całkowitych średnich kosztów terapii (o odpowiednio 41,7% dla rywaroksabanu oraz 18,5% dla dabigatranu), jak i w kontekście miesięcznego kosztu terapii najczęściej używanym opakowaniem (48% vs 19,9%). Wzrosty dopłat były %-towo wyższe dla Xarelto®, ale wciąż preparat ten pozostaje wyborem tańszym dla pacjenta. Co istotne, miesięczny koszt najtańszej standardowej opcji leczenia z perspektywy pacjenta (Xarelto® 20 mg, 14 tabl.) wzrósł z ok. 100 zł (101,19 zł) do ok. 150 zł (149,72 zł). Miesięczny koszt terapii Pradaxa® to już prawie 200 zł (193,34 zł). Wydaje się, że tak drastyczne wzrosty dopłat pacjentów, będą czynnikiem ograniczającym czas stosowania leków NOAC (długości leczenia i profilaktyki), co zaowocuje wyhamowaniem dynamiki wzrostu rynku.

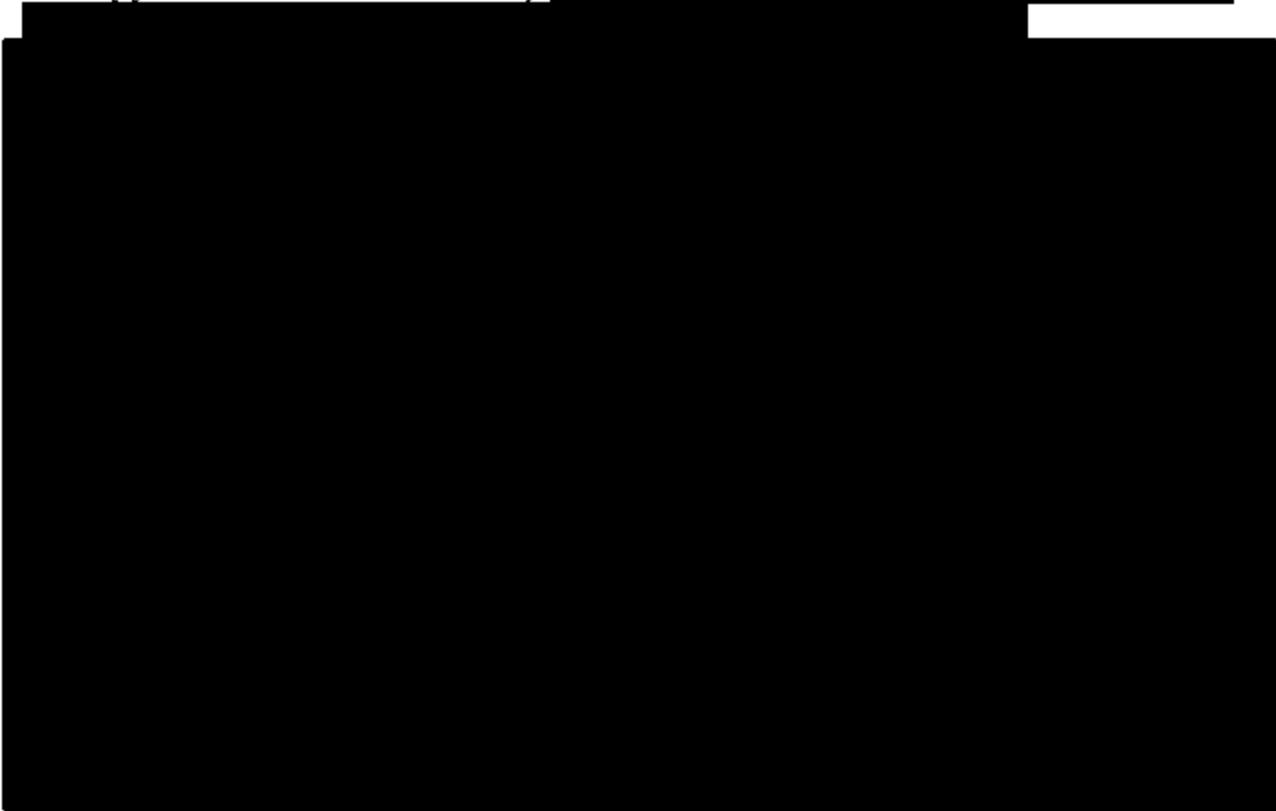
Ryc. 3 Porównanie całkowitych kosztów terapii [redacted] we wskazaniu ZŻG/ZP z perspektywy pacjenta (zł; średnia ważona udziałem poszczególnych prezentacji), przy zastosowaniu dabigatranu i rywaroksabanu, przed i po zmianie limitu w grupie limitowej 22.0.



Ryc. 4 Porównanie miesięcznych kosztów z perspektywy pacjenta (zł) kontynuacji terapii we wskazaniu ZŻG/ZP najczęściej stosowaną prezentacją dabigatranu i rywaroksabanu, przed i po zmianie limitu w grupie limitowej 22.0.



Ryc. 5 Prognoza wzrostu rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZZG/ZP wyrażona w osobomiesiącach* terapii, na podstawie danych empirycznych z okresu 1.07.2013 – 31.08.2016 (Źródło: oszacowanie własne na podstawie danych o wielkości refundacji pochodzących z komunikatów DGL NFZ).



Biorąc pod uwagę dwa omówione wyżej czynniki w scenariuszu istniejącym najbardziej prawdopodobnym założono, że rynek leków NOAC refundowanych we wskazaniu ZZG/ZP

Wartość ta została wybrana arbitralnie.

rynku NOAC jest założeniem konserwatywnym (niekorzystnym dla analizowanego leku

). W ramach scenariuszy analizy wrażliwości zostaną przetestowane założenia: (1) o utrzymaniu dotychczasowej dynamiki wzrostu (scenariusz istniejący maksymalny) oraz o (2) redukcji tej dynamiki do 0 (wypłaszczeniu krzywej; scenariusz istniejący minimalny).

Pozostałe założenia scenariusza istniejącego opierają się na analizie danych NFZ przedstawionej w rozdz. 2.7.1 i zostały zebrane w Tab. 22.

Generalnie, założono, że udziały rywaroksabanu i dabigatranu w rynku NOAC oraz udziały poszczególnych prezentacji w sprzedaży Xarelto® i Pradaxa® zostaną na poziomie stałym – obserwowanym w 2016 roku (średnia z okresu styczeń 2016 – sierpień 2016).

W scenariuszu istniejącym, sprzedaż preparatu Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. refundowanego we wskazaniu „ortopedycznym”, modelowano w oparciu o trend zidentyfikowany w rozdz. 2.7.1 (Ryc. 2). Całkowitą sprzedaż opakowań preparatu Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. we wskazaniu „ortopedycznym” przybliży wzór:

$$y = 0,1246x - 5205,4$$

gdzie:

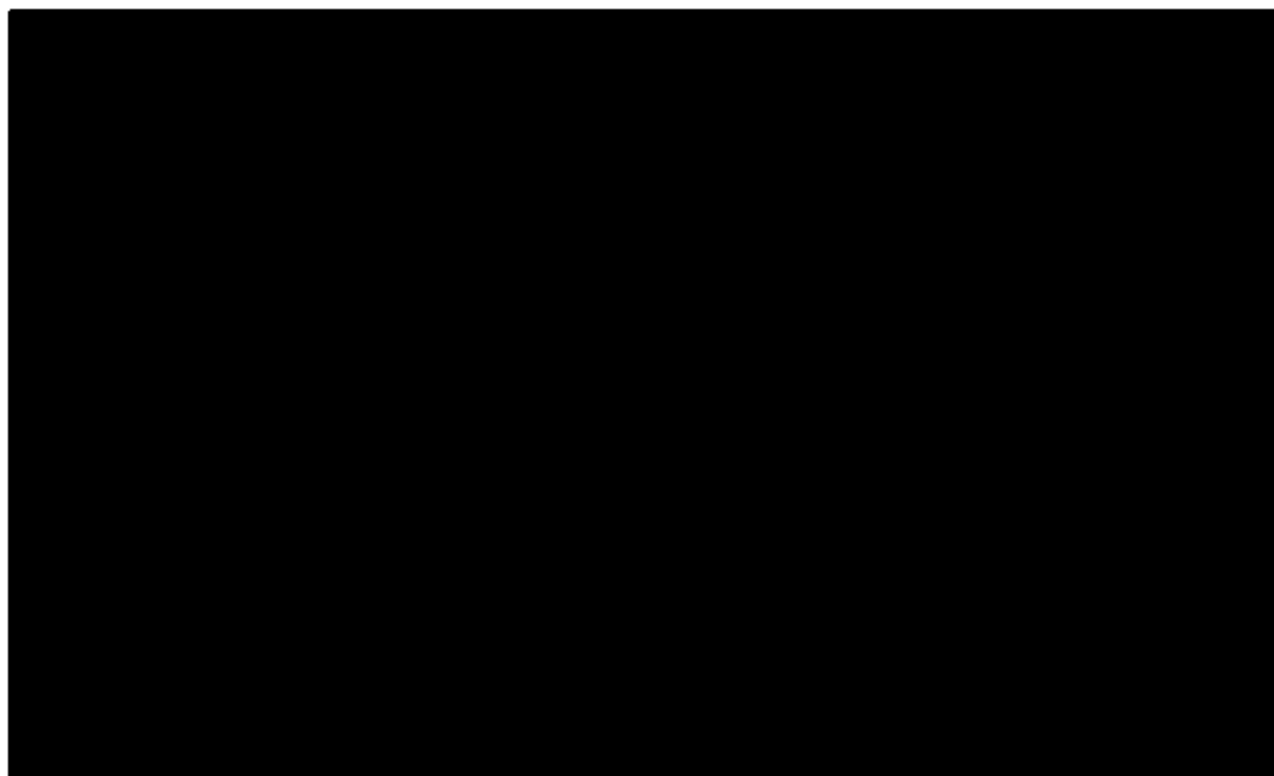
y - całkowita wielkość sprzedaży opakowań Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. we wskazaniu „ortopedycznym”

x - liczba porządkowa dla miesiąca (x=42 614 dla września 2016)

Na Ryc. 6 przedstawiono prognozę wzrostu sprzedaży opakowań Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. w horyzoncie czasowym analizy. [REDACTED]

[REDACTED]. Wskazanie „ortopedyczne” nie jest tematem niniejszego opracowania, [REDACTED] opakowania Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. refundowanego we wskazaniu „ortopedycznym”, [REDACTED]


Ryc. 6 Prognoza wzrostu miesięcznej sprzedaży opakowań preparatu Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. refundowanego 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”, oparta na danych empirycznych z okresu 1.07.2014 - 31.08.2016 (Źródło: oszacowanie własne na podstawie danych o wielkości refundacji pochodzących z komunikatów DGLNFZ).



Tab. 22 Zestawienie założeń scenariusza istniejącego analizy.

Zmienna	Wartość	Źródło
Dynamika wzrostu rynku NOAC refundowanych w ZZG/ZP. Korekta dynamiki: - sc. istniejący najbardziej prawdopodobny - sc. istniejący minimalny - sc. istniejący maksymalny	■ ■ ■	Analiza danych refundacyjnych NFZ z okresu lipiec 2013 - sierpień 2016 (rozd. 2.7.1 oraz 2.7.2; kalkulator BIA, zakładki: Analiza, Prognoza)
Udział poszczególnych leków w NOAC (ZZG/ZP): - Eliquis® - Pradaxa® - Xarelto®	■ ■ ■	Analiza danych refundacyjnych NFZ z okresu styczeń 2016 - sierpień 2016 (rozd. 2.7.1; kalkulator BIA, zakładka „Analiza”)
Udział poszczególnych opakowań w Pradaxa®: - 110 mg, 30 kaps. - 150 mg, 30 kaps.	■ ■	
Średnia długość profilaktyki lekiem pozajelitowym (HDCz) w fazie indukcji leczenia Pradaxa®:	6 dni	Rozdz. 2.6.3; AWA Pradaxa® (2014), AWA Lixiana® (2016)
Średni koszt za dawkę dzienną HDCz, perspektywa NFZ:	23,17 zł	Dane z Obwieszczenia refundacyjnego z dnia 25.10.2016, ważone udziałami w rynku na bazie danych refundacyjnych NFZ (rozd. 2.6.5, kalkulator BIA, zakładka „HDCz”)
Średni koszt za dawkę dzienną HDCz, perspektywa w spólna:	29,73 zł	
Udział kontynuacji w Xarelto®:	■	Analiza danych refundacyjnych NFZ z okresu styczeń 2016 - sierpień 2016 (rozd. 2.7.1; kalkulator BIA, zakładka „Analiza”)
Udział poszczególnych opakowań w kontynuacjach Xarelto®: - 20 mg, 14 tabl. - 15 mg, 14 tabl.		
Udział inicjacji w Xarelto®:	■	
Udział poszczególnych opakowań w inicjacjach Xarelto®:		

Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: analiza wpływu na budżet

- 15 mg, 14 tabl. - 15 mg, 42 tabl.		
Dynamika wzrostu sprzedaży opakowań Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. we wskazaniami „ortopedycznym”	Ryc. 6	Prognoza na bazie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań Eliquis® we wskazaniami „ortopedycznym” w okresie od lipca 2014 do sierpnia 2016.

2.7.3 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny)

Scenariusze nowe odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym założono, że:

- Wniosek o refundację opakowań Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. oraz Eliquis® 5 mg, 56 tab. we wskazaniu „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowe zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej” zostanie rozpatrzony pozytywnie i Eliquis® zostanie wprowadzony na listę leków refundowanych od września 2017 roku (przy złożeniu wniosku refundacyjnego w grudniu 2016, taki terminarz wydaje się być realny).
- Wprowadzenie Eliquis® do refundacji we wskazaniu ZŻG/ZP nie spowoduje zmiany dynamiki wzrostu rynku NOAC refundowanych w tym wskazaniu (pozostanie ona na poziomie identycznym ze scenariuszem istniejącym).
- Eliquis® jako najtańsza opcja terapeutyczna z perspektywy pacjenta (patrz rozdz. 3.5, Ryc. 7, Ryc. 8) przejmie stopniowo znaczną część udziałów w rynku NOAC refundowanych w tym wskazaniu.

Przejęcie rynku Xarelto® będzie ograniczone ze względu na wygodę stosowania tego leku (jedyne NOAC stosowane raz dziennie) oraz silną pozycję rynkową Xarelto® na rynkach europejskich. Przyjęto, że udział Xarelto®

[REDACTED]

- Przejęcie rynku Pradaxa® będzie znaczne ze względu na duże dopłaty pacjentów do tego preparatu (miesięcznie Eliquis® vs Pradaxa®: [REDACTED] vs. 193,24 zł). Tym co będzie ratować preparat Pradaxa® przed zniknięciem z rynku we wskazaniu ZŻG/ZP jest refundacja w ramach listy 75+, gdzie wysokość dopłaty pacjenta nie ma znaczenia, bo lek jest dla niego bezpłatny. Ostatecznie przyjęto, że

udział Pradaxa® w rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP ██████████

- Docelowe udziały Eliquis® w rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP ██████████ wyznaczono jako różnicę: udział Eliquis® = 100% - udział Xarelto® (mediana udziałów w 4 państwach referencyjnych; czyli ██████████ - udział Pradaxa® ██████████)
- W odniesieniu do dynamiki wzrostu udziału preparatu Eliquis® w rynku NOAC, we wskazaniu ZŻG/ZP założono, że będzie ona powolna - ██████████ w 24. miesiącu refundacji i będzie miała charakter liniowy. Takie założenie wynika z faktu opisanego przez analityków AOTMiT w AWA dla Lixiana® (2016) na str. 83 i cytowanej konsultacji eksperta AOTMiT: „Terapia przeciwzakrzepowa NOAC powinna być kontynuowana przy pomocy tego samego leku, którym rozpoczęto terapię.” To znaczy, że Eliquis® będzie przejmował przede wszystkim udziały w „nowych” terapiach, a nie „już rozpoczętych”. Ponieważ oszacowana średnia długość terapii NOAC w analizowanym wskazaniu wynosi ██████████ przejmowanie udziałów będzie miało miejsce, ale będzie powolne.
- Udział poszczególnych opakowań preparatu Eliquis® we wskazaniu ZŻG/ZP będzie wynikał ze średniej długości terapii ██████████ i dawkowania zalecanego w ChPL (Kalkulator BIA, zakładka „Analiza”). Opakowanie Eliquis® 5 mg, 56 tabl. przejmie ok. ██████████ udziałów w Eliquis® refundowanym we wskazaniu ZŻG/ZP.
- Wprowadzenie refundacji Eliquis® we wskazaniu ZŻG/ZP ██████████ ██████████ ██████████ (w modelu BIA oba wskazania są szacowane oddzielnie). ██████████ ██████████ ██████████
- Eliquis® nie będzie przejmował udziałów innych niż NOAC, leków przeciwzakrzepowych (np. VKA), ze względu na dużą dostępność NOAC i fakt, że zmiana sposobu leczenia z VKA na NOAC już się odbyła (opinia eksperta przedstawiona w AWA Lixiana® na str. 85).

Tab. 23 zawiera podsumowanie założeń scenariusza nowego (najbardziej prawdopodobnego).

Tab. 23 Zestawienie założeń scenariusza nowego (najbardziej prawdopodobnego).

Zmienna	Wartość	Źródło
Dynamika wzrostu rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP.	Identyczna jak w scenariuszu istniejącym	Analiza danych refundacyjnych NFZ z okresu lipiec 2013 - sierpień 2016 (rozd. 2.7.1 oraz 2.7.2; kalkulator BIA, zakładki: Analiza, Prognoza)
Docelowy udział Xarelto® w NOAC (we wskazaniu ZŻG/ZP)	■	■
Docelowy udział Pradaxa® w NOAC (we wskazaniu ZŻG/ZP)	■	■ Uzasadnienie - patrz rozdział 2.7.3
Docelowy udział Eliquis® w NOAC (we wskazaniu ZŻG/ZP)	■	100% - udział Xarelto® (%) - udział Pradaxa® (%)
Udział poszczególnych opakowań Eliquis® w osobomiesięcach terapii Eliquis® (wskazanie ZŻG/ZP): - 5 mg, 56 tabl. - 2,5 mg, 20 tabl.	■ ■	■
Dynamika wzrostu sprzedaży opakowań Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. we wskazaniu „ortopedycznym”	Identyczna jak w scenariuszu istniejącym	■

2.7.4 Analiza wrażliwości: założenia

W ramach analizy wrażliwości zostanie przeprowadzona:

- analiza scenariuszy maksymalnego i minimalnego,
- jednokierunkowa analiza wrażliwości.

Założenia analizy scenariuszowej zestawiono w Tab. 24. Odnoszą się one do parametrów obarczonych największą niepewnością i mających największy wpływ na prognozowaną wielkość sprzedaży Eliquis® we wskazaniu ZZG/ZP.

Tab. 24 Zestawienie założeń scenariuszy nowego minimalnego i nowego maksymalnego.

Zmienna testowana	Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny)	Scenariusz nowyminimalny	Scenariusz nowymaksymalny	Uzasadnienie zmienności
Dynamika rynku NOAC we wskazaniu ZZG/ZP (wyrażona jako % dynamiki w latach 2013 - 2016)	████	██	████	Zmienność wyznaczona przez granice naturalne: całkowite wyhamowanie w zroście pod wpływem w zroście dopłat pacjentów vs. pełna dynamika wzrostu obserwowana w latach 2013 - 2016
Udział Xarelto® w rynku NOAC we wskazaniu ZZG/ZP	████ ████	████ ████	████ ████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Udział Pradaxa® w rynku NOAC we wskazaniu ZZG/ZP	███ █████ ███ █████ █████	███ █████ ███ █████ █████	███ █████ ███ █████ █████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Udział Eliquis® w rynku NOAC we wskazaniu ZZG/ZP	████	██	████	Różnica: 100% minus udział Xarelto® minus udział Pradaxa®

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zostanie przetestowany wpływ zmiany założenia co do długości terapii HDCz. towarzyszącej inicjacji terapii dabigatranem na:

- 5 dni - minimum opisywane w ChPL dabigatranu,
- 9,4 dni - mediana czasu trwania leczenia przeciwzakrzepowego w badaniu dabigatranu Szulman 2014^{3B}.

Przeanalizowany zostanie również wpływ zmiany kosztu terapii HDCz. Testowany będzie wariant niskich kosztów - udział nadroparyny równy 100% (perspektywa NFZ: 19,52 zł/dzień; perspektywa wspólna: 29,75 zł/dzień) oraz wariant wysokich kosztów - udział dalteparyny równy 100% (odpowiednio: 26,11 zł/dzień oraz 36,39 zł/dzień; patrz kalkulator BIA, zakładka „HDCz”).

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz istniejący (najbardziej prawdopodobny)

Założenia scenariusza istniejącego przedstawiono w rozdz. 2.7.2.

Zgodnie z tymi założeniami, przy braku refundacji preparatu Eliquis® we wskazaniu ZZG/ZP, rynek leków NOAC refundowanych w tym wskazaniu będzie [REDAKTOWANE]

W efekcie, w I i II roku horyzontu BIA, zrefundowanych zostanie, odpowiednio, 16 644 i 18 415 osobomiesięcy terapii Pradaxa®, 47 456 i 52 505 inicjacji oraz 332 189 i 367 533 osobomiesięcy kontynuacji terapii Xarelto® (Tab. 25).

Całkowite wydatki NFZ na terapię Pradaxa® we wskazaniu ZZG/ZP wyniosą w kolejnych latach BIA ok. 2,1 i 2,4 mln zł, zaś na terapię Xarelto® 61,9 i 68,5 mln zł, co zaowocuje sumarycznymi wydatkami NFZ na refundację NOAC w tym wskazaniu na poziomie ok. 64,1 i 70,9 mln zł (Tab. 26).

Sumaryczne wydatki z perspektywy wspólnej będą prawie dwa razy większe i wyniosą w kolejnych latach objętych analizą BIA odpowiednio ok. 128,0 i 141,6 mln zł.

Tab. 25 Scenariusz istniejący (najbardziej prawdopodobny): zużycie zasobów.

Sprzedaż refundowanych NOAC w e wskazaniami ZZG/ZP (osobomiesiące i inicjacje)	I rok	II rok
Eliquis® (osobomiesiące)	0	0
Pradaxa® (osobomiesiące)	16 644	18 415
Xarelto®, razem	379 644	420 037
Xarelto®, inicjacje (n)	47 456	52 505
Xarelto®, kontynuacje (osobomiesiące)	332 189	367 533
Sprzedaż refundowanych NOAC w e wskazaniami ZZG/ZP (opakowania)	I rok	II rok
Eliquis®, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	0	0
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZZG/ZP)	0	0
Pradaxa®, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	4 594	5 083
Pradaxa®, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	28 694	31 747
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	102 504	113 410
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	21 830	24 152
Xarelto®, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	660 581	730 865
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■

Tab. 26 Scenariusz istniejący (najbardziej prawdopodobny): koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP.

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł)	Perspektywa NFZ		Perspektywa w spólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	0	0	0	0
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	0	0	0	0
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	193 720	214 331	695 589	769 598
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	1 649 931	1 825 479	4 423 824	4 894 507
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	302 748	334 960	388 463	429 795
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	6 051 834	6 695 734	15 068 083	16 671 288
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	3 866 668	4 278 071	9 249 616	10 233 751
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	52 000 945	57 533 711	98 155 746	108 599 265
SUMA	64 065 845	70 882 286	127 981 322	141 598 206
Eliquis, razem	0	0	0	0
Pradaxa, razem (+HDCz.)	2 146 399	2 374 770	5 507 877	6 093 901
Xarelto, razem	61 919 446	68 507 516	122 473 445	135 504 305
SUMA	64 065 845	70 882 286	127 981 322	141 598 206
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■	■	■

3.2 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny)

Założenia scenariusza nowego przedstawiono w rozdz. 2.7.3.

Zgodnie z tymi założeniami, przy wprowadzeniu refundacji preparatu Eliquis® we wskazaniu ZZG/ZP, rynek NOAC refundowanych w tym wskazaniu będzie dalej rósł, [REDACTED]

W efekcie, w I i II roku horyzontu BIA, zrefundowanych zostanie, odpowiednio, [REDACTED] osobomiesięcy terapii Eliquis® (Tab. 27). Wzrost sprzedaży Eliquis® odbędzie się kosztem spadku sprzedaży innych NOAC, szczególnie kontynuacji terapii Xarelto® (Tab. 30).

Wydatki NFZ na Eliquis® wyniosą w I i II roku refundacji (horyzont BIA) ok. [REDACTED] zł w scenariuszu bez RSS (Tab. 28) oraz ok. [REDACTED] w scenariuszu z uwzględnieniem RSS (Tab. 29).

[REDACTED] w dwóch kolejnych latach objętych horyzontem niniejszej analizy wpływu na budżet. (Tab. 32).

Tab. 27 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): zużycie zasobów.

Sprzedaż refundowanych NOAC w e wskazaniami ZŻG/ZP (osobomiesiące i inicjacje)	I rok	II rok
Eliquis® (osobomiesiące)	■	■
Pradaxa® (osobomiesiące)	14 354	11 281
Xarelto®, razem	347 797	320 842
Xarelto®, inicjacje (n)	43 475	40 105
Xarelto®, kontynuacje (osobomiesiące)	304 322	280 736
Sprzedaż refundowanych NOAC w e wskazaniami ZŻG/ZP (opakowania)	I rok	II rok
Eliquis®, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	■	■
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	■	■
Pradaxa®, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	3 962	3 114
Pradaxa®, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	24 746	19 449
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	93 905	86 627
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	19 998	18 448
Xarelto®, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	605 167	558 264
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■

Tab. 28 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (wariant bez RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł), scenariusz "bez RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	167 062	131 299	599 869	471 457
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	1 422 884	1 118 290	3 815 061	2 998 380
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	261 087	205 197	335 007	263 293
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	5 544 161	5 114 471	13 804 059	12 734 200
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	3 542 303	3 267 763	8 473 689	7 816 951
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	47 638 715	43 946 563	89 921 705	82 952 488
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, razem	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, razem (+HDCz.)	1 851 033	1 454 786	4 749 938	3 733 129
Xarelto, razem	56 725 178	52 328 797	112 199 452	103 503 639
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 29 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (wariant z RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł), scenariusz "z RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	167 062	131 299	599 869	471 457
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	1 422 884	1 118 290	3 815 061	2 998 380
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	261 087	205 197	335 007	263 293
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	5 544 161	5 114 471	13 804 059	12 734 200
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	3 542 303	3 267 763	8 473 689	7 816 951
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	47 638 715	43 946 563	89 921 705	82 952 488
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, razem	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, razem (+HDCz.)	1 851 033	1 454 786	4 749 938	3 733 129
Xarelto, razem	56 725 178	52 328 797	112 199 452	103 503 639
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 30 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): inkrementalne zużycie z asobów.

Sprzedaż refundowanych NOAC w wskazaniu ZŻG/ZP (osobomiesiące i inicjacje)	I rok	II rok
Eliquis® (osobomiesiące)	■	■
Pradaxa® (osobomiesiące)	-2 290	-7 134
Xarelto®, razem	-31 847	-99 196
Xarelto®, inicjacje (n)	-3 981	-12 399
Xarelto®, kontynuacje (osobomiesiące)	-27 866	-86 796
Sprzedaż refundowanych NOAC w wskazaniu ZŻG/ZP (opakowania)	I rok	II rok
Eliquis®, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	■	■
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	■	■
Pradaxa®, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	-632	-1 969
Pradaxa®, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	-3 949	-12 299
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	-8 599	-26 783
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	-1 831	-5 704
Xarelto®, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	-55 415	-172 601
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■

Tab. 31 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): koszty inkrementalne (wariant bez RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł), scenariusz "bez RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	■	■	■
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	■	■	■	■
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	-26 658	-83 032	-95 720	-298 142
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	-227 047	-707 189	-608 762	-1 896 128
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	-41 661	-129 763	-53 456	-166 502
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	-507 673	-1 581 263	-1 264 024	-3 937 088
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	-324 365	-1 010 308	-775 927	-2 416 800
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	-4 362 230	-13 587 148	-8 234 042	-25 646 778
SUMA	■	■	■	■
Eliquis, razem	■	■	■	■
Pradaxa, razem (+HDCz.)	-295 366	-919 984	-757 939	-2 360 771
Xarelto, razem	-5 194 269	-16 178 719	-10 273 993	-32 000 666
SUMA	■	■	■	■
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■	■	■

Tab. 32 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): koszty inkrementalne (wariant z RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł), scenariusz "z RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa w spólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	████████	████████	████████	████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	████████	████████	████████	████████
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	-26 658	-83 032	-95 720	-298 142
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	-227 047	-707 189	-608 762	-1 896 128
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	-41 661	-129 763	-53 456	-166 502
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	-507 673	-1 581 263	-1 264 024	-3 937 088
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	-324 365	-1 010 308	-775 927	-2 416 800
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	-4 362 230	-13 587 148	-8 234 042	-25 646 778
SUMA	████████	████████	████████	████████
Eliquis, razem	████████	████████	████████	████████
Pradaxa, razem (+HDCz.)	-295 366	-919 984	-757 939	-2 360 771
Xarelto, razem	-5 194 269	-16 178 719	-10 273 993	-32 000 666
SUMA	████████	████████	████████	████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	████████	████████	████████	████████

3.3 Analiza wrażliwości - scenariuszowa

3.3.1 Scenariusz minimalny

Założenia scenariusza minimalnego przedstawiono w rozdz. 2.7.4

Zgodnie z tymi założeniami, w scenariuszu istniejącym minimalnym (różny od istniejącego najbardziej prawdopodobnego) wzrost rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZZG/ZP ulegnie zahamowaniu (krzywa wzrostu wypłaszczy się).

W efekcie, w I i II roku horyzontu BIA, zrefundowanych zostanie, odpowiednio, 14 064 i 14 064 osobomiesięcy terapii Pradaxa®, 40 099 i 40 099 inicjacji oraz 280 690 i 280 690 osobomiesięcy kontynuacji terapii Xarelto® (Tab. 33).

Całkowite wydatki NFZ na terapię Pradaxa® we wskazaniu ZZG/ZP wyniosą w kolejnych latach objętych horyzontem BIA ok. 1,8 i 1,8 mln zł, zaś na terapię Xarelto® 52,3 i 52,3 mln zł, co zaowocuje sumarycznymi wydatkami NFZ na refundację NOAC w tym wskazaniu, w dwóch kolejnych latach objętych horyzontem niniejszej analizy wpływu na budżet, na poziomie ok. 54,1 i 54,1 mln zł (Tab. 34).

Sumaryczne wydatki z perspektywy wspólnej będą prawie dwa razy większe i wyniosą odpowiednio ok. 108,1 (I rok) i 108,1 mln zł (II rok).

Przy wprowadzeniu refundacji preparatu Eliquis® we wskazaniu ZZG/ZP, rynek leków NOAC refundowanych w tym wskazaniu będzie charakteryzował się

[REDAKTOWANE]

W efekcie, w I i II roku horyzontu BIA, zrefundowanych zostanie, odpowiednio, [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] osobomiesięcy terapii Eliquis® we wskazaniu ZZG/ZP (Tab. 35).

Wydatki NFZ na Eliquis® wyniosą w dwóch kolejnych latach objętych horyzontem analizy BIA odpowiednio ok. [REDAKTOWANE] w scenariuszu bez RSS (Tab. 36) oraz ok. [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w scenariuszu z uwzględnieniem RSS (Tab. 37).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w dwóch kolejnych latach objętych horyzontem niniejszej analizy wpływu na budżet (Tab. 40).

Tab. 33 Scenariusz istniejący (minimalny): zużycie zasobów.

Sprzedaż refundowanych NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (osobomiesiące i inicjacje)	I rok	II rok
Eliquis® (osobomiesiące)	0	0
Pradaxa® (osobomiesiące)	14 064	14 064
Xarelto®, razem	320 788	320 788
Xarelto®, inicjacje (n)	40 099	40 099
Xarelto®, kontynuacje (osobomiesiące)	280 690	280 690
Sprzedaż refundowanych NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (opakowania)	I rok	II rok
Eliquis®, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	0	0
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	0	0
Pradaxa®, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	3 882	3 882
Pradaxa®, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	24 246	24 246
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	86 613	86 613
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	18 445	18 445
Xarelto®, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	558 172	558 172
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■

Tab. 34 Scenariusz istniejący (minimalny): koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP.

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł)	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	0	0	0	0
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	0	0	0	0
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	163 687	163 687	587 753	587 753
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	1 394 143	1 394 143	3 738 001	3 738 001
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	255 813	255 813	328 240	328 240
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	5 113 622	5 113 622	12 732 088	12 732 088
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	3 267 221	3 267 221	7 815 654	7 815 654
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	43 939 274	43 939 274	82 938 728	82 938 728
SUMA	54 133 761	54 133 761	108 140 465	108 140 465
Eliquis, razem	0	0	0	0
Pradaxa, razem (+HDCz.)	1 813 644	1 813 644	4 653 994	4 653 994
Xarelto, razem	52 320 117	52 320 117	103 486 471	103 486 471
SUMA	54 133 761	54 133 761	108 140 465	108 140 465
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■	■	■

Tab. 35 Scenariusz nowy minimalny: zużycie zasobów.

Sprzedaż refundowanych NOAC w wskazaniu ZŻG/ZP (osobomiesiące i inicjacje)	I rok	II rok
Eliquis® (osobomiesiące)	■	■
Pradaxa® (osobomiesiące)	14 064	14 064
Xarelto®, razem	304 464	274 328
Xarelto®, inicjacje (n)	38 058	34 291
Xarelto®, kontynuacje (osobomiesiące)	266 406	240 037
Sprzedaż refundowanych NOAC w wskazaniu ZŻG/ZP (opakowania)	I rok	II rok
Eliquis®, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	■	■
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	■	■
Pradaxa®, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	3 882	3 882
Pradaxa®, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	24 246	24 246
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	82 205	74 068
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	17 507	15 774
Xarelto®, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	529 768	477 330
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■

Tab. 36 Scenariusz nowy minimalny: koszty NOAC we wskazaniu ŻŻG/ZP (wariant bez RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ŻŻG/ZP (zł), scenariusz "bez RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ŻŻG/ZP)	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	1 63 687	1 63 687	587 753	587 753
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	1 394 143	1 394 143	3 738 001	3 738 001
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	255 813	255 813	328 240	328 240
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	4 853 404	4 373 001	12 084 187	10 888 062
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	3 100 961	2 794 020	7 417 937	6 683 690
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	41 703 324	37 575 418	78 718 203	70 926 465
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, razem	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, razem (+HDCz.)	1 813 644	1 813 644	4 653 994	4 653 994
Xarelto, razem	49 657 689	44 742 438	98 220 328	88 498 216
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 37 Scenariusz nowy minimalny: koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (wariant z RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł), scenariusz "z RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa w spólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Eliquis, tabl. powl., 5 mg, 56 tabl.	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powl., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	163 687	163 687	587 753	587 753
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	1 394 143	1 394 143	3 738 001	3 738 001
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	255 813	255 813	328 240	328 240
Xarelto, tabl. powl., 15 mg, 14 tabl.	4 853 404	4 373 001	12 084 187	10 888 062
Xarelto, tabl. powl., 15 mg, 42 tabl.	3 100 961	2 794 020	7 417 937	6 683 690
Xarelto, tabl. powl., 20 mg, 14 tabl.	41 703 324	37 575 418	78 718 203	70 926 465
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, razem	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, razem (+HDCz.)	1 813 644	1 813 644	4 653 994	4 653 994
Xarelto, razem	49 657 689	44 742 438	98 220 328	88 498 216
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powl., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 38 Scenariusz nowy minimalny: inkrementalne zużycie z asobów.

Sprzedaż refundowanych NOAC w e wskazaniu ZŻG/ZP (osobomiesiące i inicjacje)	I rok	II rok
Eliquis® (osobomiesiące)	■	■
Pradaxa® (osobomiesiące)	0	0
Xarelto®, razem	-16 324	-46 461
Xarelto®, inicjacje (n)	-2 041	-5 808
Xarelto®, kontynuacje (osobomiesiące)	-14 284	-40 653
Sprzedaż refundowanych NOAC w e wskazaniu ZŻG/ZP (opakowania)	I rok	II rok
Eliquis®, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	■	■
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	■	■
Pradaxa®, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	0	0
Pradaxa®, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	0	0
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	-4 407	-12 544
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	-939	-2 671
Xarelto®, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	-28 404	-80 842
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■

Tab. 39 Scenariusz nowy minimalny: koszty inkrementalne (wariant bez RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł), scenariusz "bez RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	■	■	■
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	■	■	■	■
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	0	0	0	0
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	0	0	0	0
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	0	0	0	0
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	-260 218	-740 621	-647 901	-1 844 026
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	-166 260	-473 201	-397 717	-1 131 965
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	-2 235 949	-6 363 856	-4 220 525	-12 012 264
SUMA	■	■	■	■
Eliquis, razem	■	■	■	■
Pradaxa, razem (+HDCz.)	0	0	0	0
Xarelto, razem	-2 662 428	-7 577 679	-5 266 143	-14 988 255
SUMA	■	■	■	■
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■	■	■

Tab. 40 Scenariusz nowy minimalny: koszty inkrementalne (wariant z RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł), scenariusz "z RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	████████	████████	████████	████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	████████	████████	████████	████████
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	0	0	0	0
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	0	0	0	0
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	0	0	0	0
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	-260 218	-740 621	-647 901	-1 844 026
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	-166 260	-473 201	-397 717	-1 131 965
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	-2 235 949	-6 363 856	-4 220 525	-12 012 264
SUMA	████████	████████	████████	████████
Eliquis, razem	████████	████████	████████	████████
Pradaxa, razem (+HDCz.)	0	0	0	0
Xarelto, razem	-2 662 428	-7 577 679	-5 266 143	-14 988 255
SUMA	████████	████████	████████	████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	████████	████████	████████	████████

3.3.2 Scenariusz maksymalny

Założenia scenariusza maksymalnego przedstawiono w rozdz. 2.7.4.

Zgodnie z tymi założeniami, w scenariuszu istniejącym maksymalnym (różny od istniejącego podstawowego) wzrost rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZZG/ZP będzie identyczny, co do dynamiki, jak w okresie lipiec 2013 – sierpień 2016.

W efekcie, w I i II roku horyzontu BIA, zrefundowanych zostanie, odpowiednio, 19 224 i 22 766 osobomiesięcy terapii Pradaxa®, 54 813 i 64 911 inicjacji oraz 383 688 i 454 376 osobomiesięcy kontynuacji terapii Xarelto® (Tab. 41).

Całkowite wydatki NFZ na terapię Pradaxa® we wskazaniu ZZG/ZP wyniosą w kolejnych latach objętych analizą BIA ok. 2,5 i 2,9 mln zł, zaś na terapię Xarelto® odpowiednio 71,5 i 84,7 mln zł, co zaowocuje sumarycznymi wydatkami NFZ na refundację NOAC w tym wskazaniu w kolejnych latach objętych niniejszą analizą wpływem na budżet na poziomie odpowiednio ok. 74,0 i 87,6 mln zł (Tab. 42).

Sumaryczne wydatki z perspektywy wspólnej będą prawie dwa razy większe i wyniosą w dwóch latach horyzontu niniejszej analizy odpowiednio ok. 147,8 i 175,1 mln zł.

Przy wprowadzeniu refundacji preparatu Eliquis® we wskazaniu ZZG/ZP, rynek NOAC refundowanych w tym wskazaniu będzie charakteryzował się dynamiką [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] udziałów w rynku NOAC refundowanych w tym wskazaniu; Tab. 43, Tab. 46).

W efekcie, w I i II roku horyzontu BIA, zrefundowanych zostanie, odpowiednio, [REDAKTOWANO] osobomiesięcy terapii Eliquis® (Tab. 43).

Wydatki NFZ na Eliquis® wyniosą w kolejnych dwóch latach objętych niniejszą analizą wpływem na budżet odpowiednio ok. [REDAKTOWANO] w scenariuszu bez RSS (Tab. 44) oraz ok. [REDAKTOWANO] w scenariuszu z uwzględnieniem RSS. (Tab. 45).

[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO] d.

Jednocześnie, w scenariuszu z RSS, zostaną odnotowane dodatkowe oszczędności wynikające z redukcji kosztów refundacji opakowania Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. we wskazaniu „ortopedycznym”, odpowiednio o [REDAKTOWANO] (Tab. 48).

Tab. 41 Scenariusz istniejący (maksymalny): zużycie zasobów.

Sprzedaż refundowanych NOAC w wskazaniu ZŻG/ZP (osobomiesiące i inicjacje)	I rok	II rok
Eliquis® (osobomiesiące)	0	0
Pradaxa® (osobomiesiące)	19 224	22 766
Xarelto®, razem	438 500	519 287
Xarelto®, inicjacje (n)	54 813	64 911
Xarelto®, kontynuacje (osobomiesiące)	383 688	454 376
Sprzedaż refundowanych NOAC w wskazaniu ZŻG/ZP (opakowania)	I rok	II rok
Eliquis®, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	0	0
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	0	0
Pradaxa®, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	5 306	6 283
Pradaxa®, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	33 143	39 249
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	118 395	140 207
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	25 214	29 859
Xarelto®, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	762 991	903 559
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■

Tab. 42 Scenariusz istniejący (maksymalny): koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP.

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł)	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	0	0	0	0
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	0	0	0	0
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	223 752	264 974	803 426	951 444
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	1 905 719	2 256 816	5 109 646	6 051 013
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	349 683	414 106	448 687	531 350
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	6 990 046	8 277 845	17 404 077	20 610 488
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	4 466 115	5 288 922	10 683 578	12 651 848
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	60 062 615	71 128 149	113 372 764	134 259 803
SUMA	73 997 929	87 630 811	147 822 178	175 055 946
Eliquis, razem	0	0	0	0
Pradaxa, razem (+HDCz.)	2 479 153	2 935 896	6 361 759	7 533 807
Xarelto, razem	71 518 776	84 694 916	141 460 419	167 522 139
SUMA	73 997 929	87 630 811	147 822 178	175 055 946
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■	■	■

Tab. 43 Scenariusz nowy maksymalny: zużycie zasobów.

Sprzedaż refundowanych NOAC w e wskazaniami ZŻG/ZP (osobomiesiące i inicjacje)	I rok	II rok
Eliquis® (osobomiesiące)	■	■
Pradaxa® (osobomiesiące)	13 872	5 071
Xarelto®, razem	393 513	370 565
Xarelto®, inicjacje (n)	49 189	46 321
Xarelto®, kontynuacje (osobomiesiące)	344 324	324 244
Sprzedaż refundowanych NOAC w e wskazaniami ZŻG/ZP (opakowania)	I rok	II rok
Eliquis®, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	■	■
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	■	■
Pradaxa®, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	3 829	1 400
Pradaxa®, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	23 915	8 743
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	106 248	100 052
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	22 627	21 307
Xarelto®, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	684 712	644 782
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■

Tab. 44 Scenariusz nowy maksymalny: koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (wariant bez RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł), scenariusz "bez RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	161 453	59 024	579 729	211 937
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	1 375 111	502 711	3 686 972	1 347 879
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	252 321	92 243	323 759	118 360
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	6 272 906	5 907 095	15 618 516	14 707 706
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	4 007 916	3 774 190	9 587 502	9 028 397
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	53 900 525	50 757 260	101 741 349	95 808 196
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, razem	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, razem (+HDCz.)	1 788 885	653 978	4 590 460	1 678 175
Xarelto, razem	64 181 347	60 438 545	126 947 367	119 544 299
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 45 Scenariusz nowy maksymalny: koszty NOAC we wskazaniu ŻŻG/ZP (wariant z RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ŻŻG/ZP (zł), scenariusz "z RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ŻŻG/ZP)	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	161 453	59 024	579 729	211 937
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	1 375 111	502 711	3 686 972	1 347 879
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	252 321	92 243	323 759	118 360
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	6 272 906	5 907 095	15 618 516	14 707 706
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	4 007 916	3 774 190	9 587 502	9 028 397
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	53 900 525	50 757 260	101 741 349	95 808 196
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, razem	██████████	██████████	██████████	██████████
Pradaxa, razem (+HDCz.)	1 788 885	653 978	4 590 460	1 678 175
Xarelto, razem	64 181 347	60 438 545	126 947 367	119 544 299
SUMA	██████████	██████████	██████████	██████████
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 46 Scenariusz nowy maksymalny: inkrementalne zużycie zasobów.

Sprzedaż refundowanych NOAC w e wskazaniami ZZG/ZP (osobomiesiące i inicjacje)	I rok	II rok
Eliquis® (osobomiesiące)	■	■
Pradaxa® (osobomiesiące)	-5 353	-17 695
Xarelto®, razem	-44 988	-148 722
Xarelto®, inicjacje (n)	-5 623	-18 590
Xarelto®, kontynuacje (osobomiesiące)	-39 364	-130 132
Sprzedaż refundowanych NOAC w e wskazaniami ZZG/ZP (opakowania)	I rok	II rok
Eliquis®, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	■	■
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZZG/ZP)	■	■
Pradaxa®, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	-1 477	-4 884
Pradaxa®, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	-9 228	-30 506
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	-12 147	-40 155
Xarelto®, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	-2 587	-8 552
Xarelto®, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	-78 279	-258 777
Eliquis®, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■

Tab. 47 Scenariusz nowy maksymalny: koszty inkrementalne (wariant bez RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł), scenariusz "bez RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Eliquis, tabl. powł., 5 mg, 56 tabl.	■	■	■
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	■	■	■	■
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	-62 299	-205 951	-223 697	-739 507
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	-530 608	-1 754 104	-1 422 674	-4 703 134
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	-97 362	-321 863	-124 927	-412 990
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 14 tabl.	-717 140	-2 370 750	-1 785 562	-5 902 782
Xarelto, tabl. powł., 15 mg, 42 tabl.	-458 199	-1 514 731	-1 096 076	-3 623 452
Xarelto, tabl. powł., 20 mg, 14 tabl.	-6 162 090	-20 370 889	-11 631 415	-38 451 606
SUMA	■	■	■	■
Eliquis, razem	■	■	■	■
Pradaxa, razem (+HDCz.)	-690 268	-2 281 917	-1 771 299	-5 855 632
Xarelto, razem	-7 337 429	-24 256 371	-14 513 052	-47 977 840
SUMA	■	■	■	■
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	■	■	■	■

Tab. 48 Scenariusz nowy maksymalny: koszty inkrementalne (wariant z RSS).

Koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (zł), scenariusz "z RSS"	Perspektywa NFZ		Perspektywa w spólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Eliquis, tabl. powl., 5 mg, 56 tabl.	████████	████████	████████	████████
Eliquis, tabl. powl., 2,5 mg, 20 tabl. (ZŻG/ZP)	████████	████████	████████	████████
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps.	-62 299	-205 951	-223 697	-739 507
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 30 kaps.	-530 608	-1 754 104	-1 422 674	-4 703 134
HDCz. w inicjacji terapii Pradaxa	-97 362	-321 863	-124 927	-412 990
Xarelto, tabl. powl., 15 mg, 14 tabl.	-717 140	-2 370 750	-1 785 562	-5 902 782
Xarelto, tabl. powl., 15 mg, 42 tabl.	-458 199	-1 514 731	-1 096 076	-3 623 452
Xarelto, tabl. powl., 20 mg, 14 tabl.	-6 162 090	-20 370 889	-11 631 415	-38 451 606
SUMA	████████	████████	████████	████████
Eliquis, razem	████████	████████	████████	████████
Pradaxa, razem (+HDCz.)	-690 268	-2 281 917	-1 771 299	-5 855 632
Xarelto, razem	-7 337 429	-24 256 371	-14 513 052	-47 977 840
SUMA	████████	████████	████████	████████
Eliquis, tabl. powl., 2,5 mg, 20 tabl. (ortopedia)	████████	████████	████████	████████

3.4 Analiza wrażliwości - jednokierunkowa

Założenia analizy wrażliwości zostały przedstawione w rozdz. 2.7.4, zaś wyniki w Tab. 49.

Zmiany długości terapii heparynami drobnocząsteczkowymi prowadziły do wahań w zakresie kosztów inkrementalnych, z perspektywy NFZ, w zakresie od -4,0% do +13,6%.

Zmiany kosztów dziennych terapii heparynami drobnocząsteczkowymi prowadziły do wahań w zakresie kosztów inkrementalnych, z perspektywy NFZ, w zakresie od -3,8% do +3,0%.

Tab. 49 Wyniki analizy wrażliwości: wpływ zmian długości i kosztów terapii heparynami drobnocząsteczkowymi w trakcie inicjacji leczenia Pradaxa® na koszty inkrementalne scenariusza nowego najbardziej prawdopodobnego.

	Scenariusz "bez RSS"				Scenariusz "z RSS"			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Terapia HDCz. Przez 6 dni	■	■	■	■	■	■	■	■
Długość terapii HDCz.								
Terapia HDCz. przez 5 dni	■	■	■	■	■	■	■	■
zmiana %:	-4,0%	-4,0%	-3,9%	-3,9%	-0,4%	-0,4%	-0,5%	-0,5%
Terapia HDCz. Przez 9,4 dni	■	■	■	■	■	■	■	■
zmiana %:	13,6%	13,6%	13,2%	13,2%	1,3%	1,3%	1,6%	1,6%
Koszty terapii HDCz:								
jak na dr oparyna (19,52 zł / 29,75 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■
zmiana %:	-3,8%	-3,8%	0,0%	0,0%	-0,4%	-0,4%	0,0%	0,0%
jak dla heparyna (26,11 zł / 36,39 zł)	■	■	■	■	■	■	■	■
zmiana %:	3,0%	3,0%	5,2%	5,2%	0,3%	0,3%	0,6%	0,6%

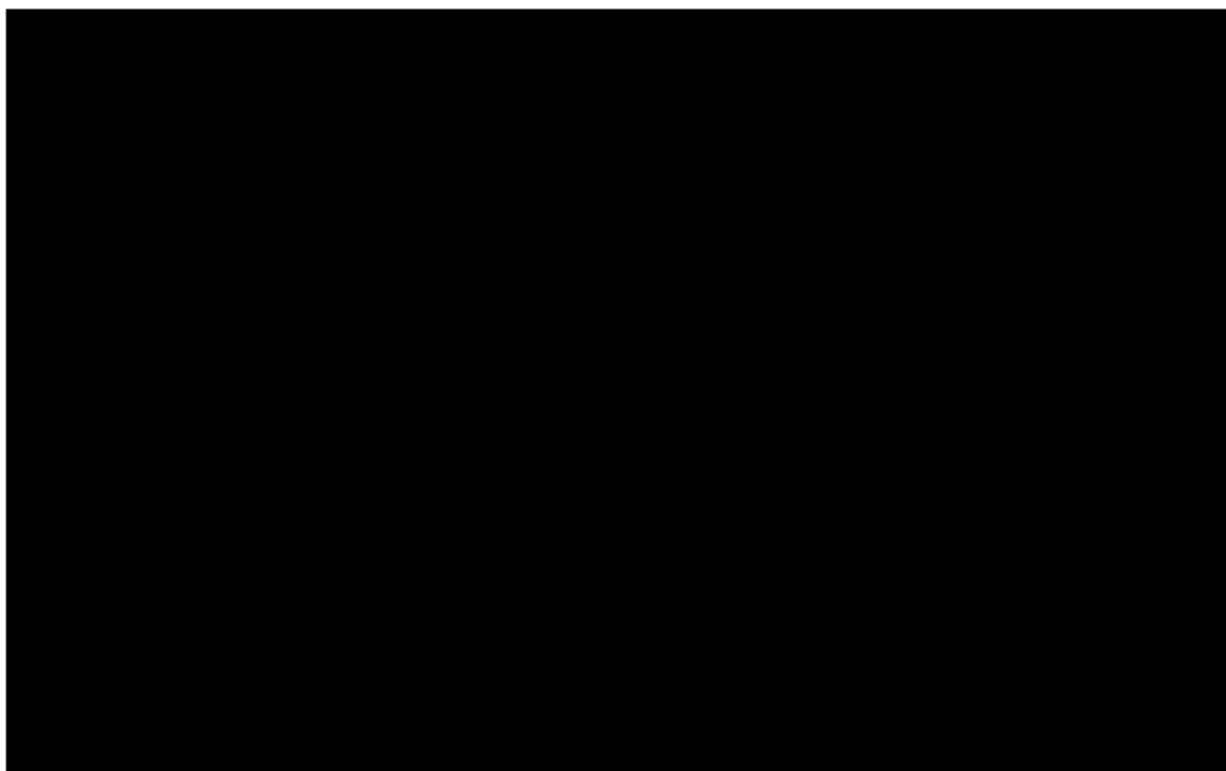
3.5 Analiza dopłat pacjentów

Wprowadzenie refundacji Eliquis® we wskazaniu ZZG/ZP nie doprowadzi do bezpośredniego obniżenia dopłat pacjentów do preparatów konkurencyjnych – Pradaxa®, Xarelto® (innymi słowy – nie doprowadzi do obniżenia limitu w grupie limitowej), ale umożliwi pacjentom wybór opcji terapeutycznej [REDACTED]

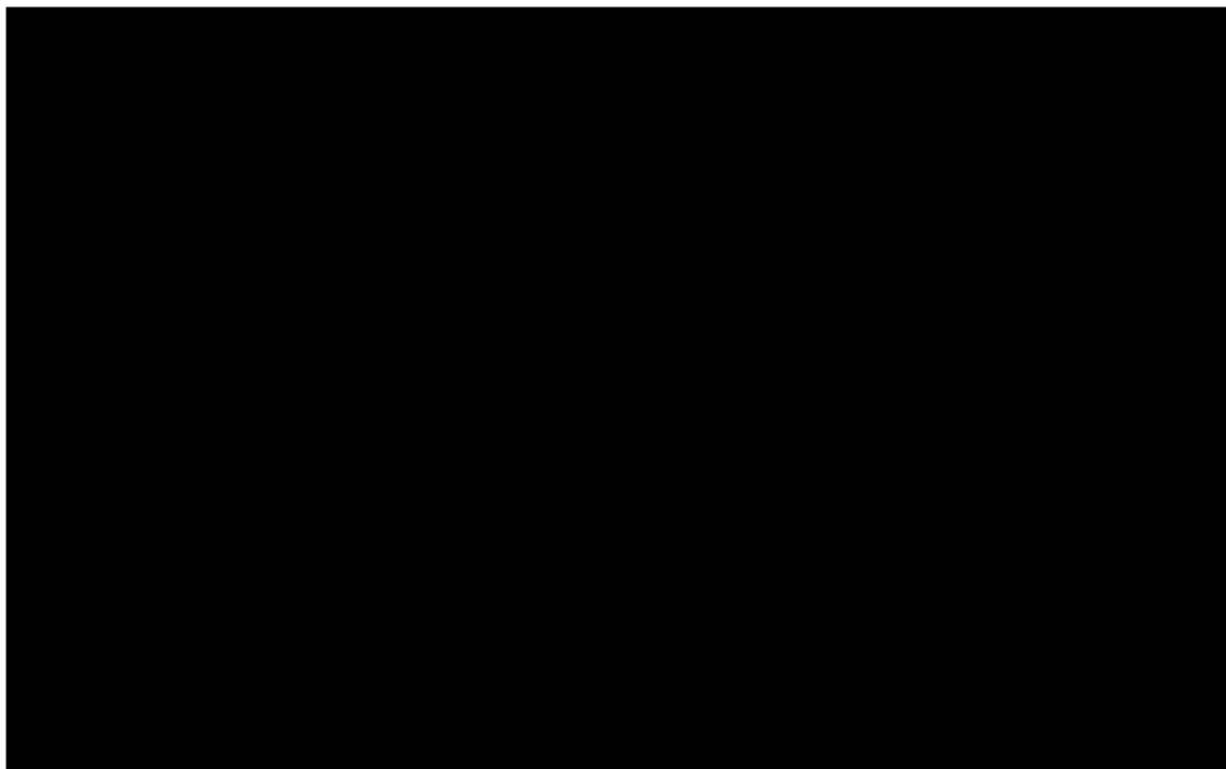
Na Ryc. 7 przedstawiono dopłaty pacjentów do miesięcznej terapii przy zastosowaniu najczęściej wybieranej prezentacji danego preparatu. Najniższe koszty miesięcznej terapii oferuje Eliquis® ([REDACTED]), dalej Xarelto® (149,72 zł), a najwyższe Pradaxa® (193,34 zł; nie licząc kosztów HDCz. na początkowym etapie leczenia).

Analogiczne wnioski można wysnuć analizując całkowite koszty terapii we wskazaniu ZZG/ZP z perspektywy pacjenta, jako średnią ważoną udziałem poszczególnych prezentacji (patrz Ryc. 8). [REDACTED] poprzez Xarelto® (1 267,30 zł), zaś najwyższe Pradaxa® (1 504,21 zł).

Ryc. 7 Porównanie miesięcznych kosztów z perspektywy pacjenta (zł) kontynuacji terapii we wskazaniu ZŻG/ZP najczęściej stosowaną prezentacją dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu w scenariuszu nowym.



Ryc. 8 Porównanie całkowitych kosztów terapii we wskazaniu ZŻG/ZP z perspektywy pacjenta (zł; średnia ważona udziałem poszczególnych prezentacji), przy zastosowaniu dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu w scenariuszu nowym.



3.6 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii

W szacowaniu rocznych wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną uwzględniono koszty hospitalizacji oraz koszty leków refundowanych.

Koszty hospitalizacji oparto na danych ze statystyk JGP (patrz Tab. 50). Ostatnie dostępne dane pochodziły z 2015 roku. Całkowite koszty hospitalizacji dla grup JGP E55 i D16 szacowano jako iloczyn liczby hospitalizacji i średniej wartości hospitalizacji. Ostatecznie koszty szpitalne we wskazaniu ZZG/ZP wyniosły ok. 78,5 mln zł.

Koszty leków refundowanych oszacowano dla leków, które są refundowane ściśle we wskazaniu ZZG/ZP (nie analizowano kosztów warfaryny, acenokumarolu i heparyn drobnocząsteczkowych ze względu na szerokie wskazania do stosowania tych leków oraz brak wiarygodnej możliwości wydzielenia opakowań refundowanych w omawianym wskazaniu). Wartość refundacji zaczerpnięto z danych refundacyjnych DGL NFZ z okresu od stycznia do sierpnia 2016 roku i skorygowano do 12 miesięcy (wartość skorygowana = wartość nieskorygowana/8*12). Ostatecznie koszty refundacji dabigatranu i rywaroksabanu kształtują się na poziomie ok. 67,5 mln zł (Tab. 51).

Całkowite roczne wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów z ZZG/ZP oszacowano na ok. 146,0 mln zł (Tab. 52). Ograniczeniem tego oszacowania jest brak uwzględnienia kosztów heparyn drobnocząsteczkowych i VKA stosowanych w tym wskazaniu (ze względu na kłopoty z wyodrębnieniem), co jest częściowo zbalansowane przez uwzględnienie refundacji preparatu Pradaxa® 110 mg, 30 kaps., który jest równocześnie refundowany we wskazaniu „ortopedycznym”.

W chwili obecnej płatnik publiczny nie refunduje leku Eliquis® we wnioskowanym wskazaniu, w związku z tym nie ponosi wydatków z tego tytułu.

Tab. 50 Hospitalizacje, których główną przyczyną była zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna według danych ze statystyk JGP z 2015 roku.

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2015 roku	Średnia wartość hospitalizacji (zł)	Całkowite wydatki NFZ (zł)
E55 - Zakrzepica żył głębokich	6164	2141,41	13 199 651,24
D16 - Zator płucny	14210	4594,43	65 286 850,30
SUMA			78 486 501,54

Tab. 51 Podsumowanie wydatków refundacyjnych NFZ na leki refundowane we wskazaniu zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w okresie styczeń - sierpień 2016 wraz z korektą do 12 miesięcy (/8*12).

Lek	Prezentacja	Wielkość opak.	EAN	Wydatki refundacyjne NFZ za okres styczeń - sierpień 2016	Wydatki refundacyjne NFZ za okres styczeń - sierpień 2016 skorygowane do 12 mies.
Dabigatranum etexilatium	Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	5909990641260	1 767 949,76	2 651 924,64
Dabigatranum etexilatium	Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg	30 kaps.	5909990887453	1 272 036,92	1 908 055,38
Dabigatran, suma					4 559 980,02
Rivaroxabanum	Xarelto, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	5909990910601	4 710 287,46	7 065 431,19
Rivaroxabanum	Xarelto, tabl. powł., 15 mg	42 szt.	5909990910663	2 864 266,07	4 296 399,11
Rivaroxabanum	Xarelto, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	5909990910700	34 397 187,74	51 595 781,61
Rivaroxaban, suma					62 957 611,90
SUMA					67 517 591,92

Tab. 52 Podsumowania aktualnych wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów z zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną.

Składnik	Koszt (zł)
Ho spitalizacje	
E55 - Zakrzepica żył głębokich	13 199 651,24
D16 - Zator płucny	65 286 850,30
Leki	
Dabigatran	4 559 980,02
Rywaroksaban	62 957 611,90
RAZEM	146 004 093,47

4 ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ

Leczenie NOAC we wskazaniu ZZG/ZP wymaga dopłat ze strony pacjentów (odpłatność 30%, limit wyznaczony na preparacie Neoparin). [REDACTED]

Dodatkowa korzyść w porównaniu z preparatem Pradaxa®, polega na braku konieczności stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w okresie inicjacji terapii. Przy inicjacji w warunkach ambulatoryjnych, może to oznaczać oszczędności w obciążeniu pracą personelu pielęgniarskiego w Podstawowej Opiece Zdrowotnej (jeśli pacjent sam nie wykonuje wstrzyknień podskórnych, tylko korzysta z gabinetu zabiegowego POZ).

Eliquis® jest lekiem doustnym i nie wydaje się istnieć ryzyko braku akceptacji terapii ze strony pacjenta, czy też ryzyko ponadprzeciętnego lęku.

Indywidualne preferencje pacjentów powinny być brane pod uwagę przy wyborze konkretnego NOAC (najtańsza opcja terapeutyczna z perspektywy pacjenta vs. lek podawany raz dziennie).

5 Dyskusja wyników i ograniczeń

5.1 Podsumowanie wyników

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie 2 kolejnych lat od momentu wprowadzenia refundacji preparatu Eliquis we wskazaniu leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej żył głębokich i zatorowości płucnej (wskazanie ZZG/ZP). W analizie uwzględniono koszty leków – apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu, a także koszty heparyn drobnocząsteczkowych w fazie inicjacji leczenia dabigatranem. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący najbardziej prawdopodobny, w którym założono, że rynek NOAC będzie się rozwijał z dynamiką [REDACTED]

[REDACTED] oraz scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny, w którym założono, że apiksaban będzie refundowany we wskazaniu ZZG/ZP i przejmie część udziałów dabigatranu i rywaroksabanu. Koszty terapii dabigatranem i rywaroksabanem szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dn. 25.10.2016 oraz dane o wielkości refundacji DGL NFZ obejmujące okres do sierpnia 2016 roku włącznie. Do szacowania poziomu docelowego udziału leku Eliquis® w rynku NOAC we wskazaniu ZZG/ZP wykorzystano dane IMS z państw referencyjnych. W analizie przedstawiono wariant, w którym Eliquis®, we wnioskowanym wskazaniu, będzie refundowany w grupie limitowej 22.0 „Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”, w kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, za odpłatnością pacjenta 30%.

Dla scenariusza **nowego najbardziej prawdopodobnego** [REDACTED]

Dla scenariusza **nowego minimalnego** [REDACTED]

Dla scenariusza **nowego maksymalnego** [REDACTED]

Stosowanie preparatu Eliquis® [REDACTED] zarówno w ujęciu miesięcznych kosztów terapii najczęściej stosowaną prezentacją, jak i całkowitych koszt-

tów terapii liczonych jako średnia ważona udziałami poszczególnych prezentacji w rynku.

5.2 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest niepewność co do dalszej dynamiki rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP. W niniejszym raporcie oparto się na analizie danych DGL NFZ o wielkości refundacji w okresie od lipca 2013 do sierpnia 2016, niemniej pomiędzy ostatnimi dostępnymi danymi, a datą finalizacji raportu miały miejsce dwa ważne zdarzenia, które mogą mieć duży (i przeciwstawny) wpływ na trend rynku NOAC. Po pierwsze od września 2016 wprowadzono program bezpłatnych leków dla seniorów (Program 75+), co może wzmacniać wzrost konsumpcji. Po drugie od listopada 2016, w związku z obniżeniem limitu w grupie limitowej 22.0, znacząco wzrosły dopłaty pacjentów do NOAC, w tym o 48% do miesięcznej terapii najczęściej stosowaną prezentacją Xarelto® (najtańsza opcja z perspektywy pacjenta) i o 41,7% - całkowite koszty terapii Xarelto® ważone udziałem rynkowym poszczególnych prezentacji. Na chwilę obecną, miesięczne dopłaty pacjentów do najtańszej terapii NOAC kształtują się na poziomie ok. 150 zł/miesiąc, co wydaje się być mocnym czynnikiem hamującym rozwój trendu. Oszacowanie wpływu powyższych zdarzeń na realną sytuację na rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP było niemożliwe, ze względu na brak danych z okresu po zaistnieniu tych zmian (ostatnie dostępne dane refundacyjne NFZ dotyczą okresu do sierpnia 2016 r.). W analizie podstawowej założono, że [REDACTED]

[REDACTED] W tym kontekście założenia scenariusza najbardziej prawdopodobnego (zarówno istniejącego najbardziej prawdopodobnego jak i nowego najbardziej prawdopodobnego) - [REDACTED] - są założeniami konserwatywnymi (nie faworyzują ocenianej technologii).

Kolejne ograniczenia dotyczą interpretacji pewnych aspektów danych refundacyjnych DGL NFZ. Po pierwsze preparat Pradaxa® 110 mg 30 kaps. jest refundowany w dwóch wskazaniach - „ortopedycznym” (od stycznia 2012) oraz ZŻG/ZP (od lipca 2013). Udział poszczególnych wskazań w sprzedaży tej prezentacji leku oszacowano zakładając, że sprzedaż we wskazaniu „ortopedycznym” będzie utrzymywała się na poziomie stałym i będzie równa średniej z 6 miesięcy poprzedzających wprowadzenie refundacji we wskazaniu ZŻG/ZP. Wydaje się, że takie założenie w znacznym stopniu przybliży prawdziwy udział poszczególnych wskazań, choć nadal jest to tylko przybliżenie.

Drugi problem interpretacyjny dotyczy funkcji prezentacji Xarelto® 15 mg 14 tabl. Dawka 15 mg jest używana w ciągu pierwszych 21 dni terapii rywaroksabanem we wskazaniu ZZG/ZP (dawkowanie 15 mg x 2/dzień), ale może być również używana do kontynuacji terapii – u osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (dawkowanie 15 mg x 1/dzień). Biorąc pod uwagę uwagi do AWA Lixiana® złożone przez przedstawicieli producenta Xarelto®, przedstawione dane IMS o średnie wielkości recepty oraz dostępne dane z systemu JGP NFZ, zdecydowano, że interpretacja ta może być słuszna (opakowanie to jest wykorzystywane do kontynuacji u osób z niewydolnością nerek), ale równie dobrze, opakowanie to może być wykorzystywane przez pacjentów rozpoczynających leczenie ZZG i/lub ZP w warunkach szpitalnych, gdzie mediana pobytu jest bliska tygodniowi (od 6 do 9 dni, w zależności od kodu JGP) i w której to sytuacji recepta na 2 opakowania 15 mg 14 tabl. idealnie dopełni zapotrzebowanie na lek w okresie inicjacji terapii Xarelto®. Nie mając bardziej precyzyjnych przesłanek, w analizie zdecydowano arbitralnie o podziale empirycznego wolumenu sprzedaży tego opakowania pomiędzy dwie pełnione funkcje – po połowie. W ten sposób, błąd w interpretacji, jest prawdopodobnie najmniejszy.

Samo oparcie analizy na danych refundacyjnych DGL NFZ trudno nazwać ograniczeniem analizy. Jest to, w przypadku omawianego problemu decyzyjnego, z pewnością zdecydowanie lepsze podejście niż szacowanie w oparciu o dane epidemiologiczne, które charakteryzują się większym rozrzutem i mniejszą adekwatnością do rynku polskiego i polskiej sytuacji refundacyjnej (wskazań, odpłatności pacjentów).

Docelowy udział Eliquis® w rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZZG/ZP oszacowano w oparciu o dane IMS z państw referencyjnych. To co rzuciło się w oczy w analizie danych IMS z innych państw, to dominacja leku Xarelto®, który w omawianym wskazaniu jest niekwestionowanym liderem rynku w różnych państwach. Może być to, przynajmniej w części, kwestią wygody stosowania – Xarelto® jest jedynym lekiem podawanym raz dziennie (z trójki starszych NOAC). Docelowy udział Eliquis® w analizowanym rynku i wskazaniu ██████████ oszacowano jako różnicę: 100% minus mediana udziału Xarelto® w rynkach państw referencyjnych minus udział Pradaxa® (który w warunkach polskich jest niewielki, < 5%). W analizie wrażliwości testowano scenariusze wyznaczone głównie przez rozrzut w statystykach opisowych udziału Xarelto® (kwartylach) – docelowy udział Eliquis® w analizowanym rynku i wskazaniu wahał się między ██████████. Jak wspomniano wyżej, objęcie refundacją leku Eliquis® we wnioskowanym wskazaniu ██████████

Pewnym ograniczeniem analizy może być brak uwzględnienia w analizie edoksabanu (Lixiana®). W chwili ukończenia niniejszej analizy, lek ten pomimo pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT był nier refundowany, a włączenie edoksabanu do analizy wiązałoby się z dużą liczbą założeń o charakterze czysto spekulacyjnym, z czego finalnie zrezygnowano.

Wreszcie, mylące może być pojawienie się w analizie różnych okresów czasu w jakich analizowano dane o wielkości refundacji przez NFZ:

- od lipca 2013 do sierpnia 2016,
- od stycznia 2016 do sierpnia 2016 oraz
- od lipca 2015 do czerwca 2016.

Okres analizy danych refundacyjnych od lipca 2013 do sierpnia 2016 został przyjęty do analizy trendu na rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP. Kierowano się tu zasadą, że im dłuższy okres bazowy, tym prognoza (w tym przypadku na okres wrzesień 2016 – sierpień 2019), bardziej trafna. Początek tego okresu został wyznaczony przez wprowadzenie wskazania refundacyjnego ZŻG/ZP. Koniec – przez dostępność danych DGL NFZ.

Okres analizy danych refundacyjnych od stycznia 2016 do sierpnia 2016 roku został przyjęty do analizy udziału poszczególnych leków i ich prezentacji w rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP. Kierowano się tu chęcią przedstawienia najbardziej aktualnych udziałów. Jednocześnie nie skrócono okresu do danych np. z jednego miesiąca (np. sierpnia 2016) żeby uniknąć wpływu comiesięcznych wahań na wynik analizy (przykładowo, z reguły sprzedaż w miesiącach wakacyjnych jest znacząco mniejsza niż średnia w roku).

Okres od lipca 2015 do czerwca 2016 został przyjęty do analizy udziałów heparyn drobnocząsteczkowych w rynku i wyliczenia średniego kosztu heparyn drobnocząsteczkowych stosowanych podczas inicjacji terapii dabigtranem (w analizie podstawowej przyjęto okres stosowania - 6 dni). Oszacowanie średnich kosztów heparyn drobnocząsteczkowych zostało zaczerpnięte z analizy ekonomicznej, a okres ten zaakceptowano w analizie BIA by zachować zgodność finalnego oszacowania pomiędzy analizą wpływu na budżet, a analizą ekonomiczną. Przyjęcie okresu do czerwca 2016, a nie do sierpnia 2016, ma niewielki wpływ na oszacowanie średniego kosztu, gdyż udziały poszczególnych heparyn drobnocząsteczkowych nie zmieniły się w tym czasie znacząco. Sam średni koszt heparyn drobnocząsteczkowych ma niewielki wpływ koszty inkrementalne oszacowane w analizie wpływu na budżet.

6 WNIOSKI

Niniejsza analiza wykazała, że wprowadzenie refundacji apiksabanu (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP),

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7 ANEKS

7.1 Opis kalkulatora BIA

Wszystkie obliczenia przeprowadzone w analizie zestawiono w skoroszycie Microsoft Excel – Kalkulatorze BIA. Poszczególne arkusze zawierają:

Nazwa arkusza	Zawartość
Wprowadzenie	Ogólne informacje o kalkulatorze
Dane wejściowe	Arkusz daje możliwość zdefiniowania parametrów scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego, w tym: dynamiki rozwoju rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP, udziałów poszczególnych leków, udziałów poszczególnych prezentacji, długości leczenia HDCz.
Cena Eliquis®	Zawiera nową propozycję cenową Eliquis® przygotowaną przez Wnioskodawcę, wraz z propozycją RSS.
Obwieszczenie 2016_10_25	Zawiera informacje dotyczące refundowanych w listopadzie i grudniu 2016 opakowań apiksabanu oraz refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP opakowań dabigatranu i rywaroksabanu.
Analiza	Zawiera analizę danych historycznych NFZ o wielkości refundacji, znajdujących się na zakładce „Dane NFZ”, w tym analizę dynamiki rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP, udziałów poszczególnych leków oraz prezentacji. Kluczowe źródło założeń dla scenariusza istniejącego.
Prognoza	Zawiera prognozę rozwoju rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP w okresie wrzesień 2016 - sierpień 2019 oraz prognozę sprzedaży opakowań prezentacji Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. we wskazaniu „ortopedycznym” w analogicznym okresie.
Engine	Zawiera kluczowe obliczenia dla scenariusza istniejącego i nowego.
Dopłaty	Zawiera analizę dopłat pacjentów do NOAC w trzech okresach: październik 2016, listopad 2016, sc. nowy.
Sc. istniejący	Wyniki (zużycie zasobów, koszty) dla scenariusza istniejącego.
Sc. nowy	Wyniki (zużycie zasobów, koszty) dla scenariusza nowego.
Sc. inkrementalny	Wyniki inkrementalne (inkrementalne zużycie zasobów, koszty inkrementalne).
Dane NFZ	Zawiera zestawienie danych o wielkości refundacji NOAC od stycznia 2012 do sierpnia 2016 (w oparciu o Komunikaty DGL NFZ).
Dane IMS	Zawiera dane o udziałach leków z grupy NOAC w sprzedaży we wskazaniu ZŻG/ZP w państwach referencyjnych - Portugalii, Grecji, Węgrzech i Słowacji wraz z podstawowymi statystykami opisowymi.
HDCz.	Zawiera kalkulację średniego kosztu heparyn drobnocząsteczkowych w oparciu o Obwieszczenie refundacyjne z 25.10.2016.
Obwieszczenie 2016_08_19	Zawiera informacje dotyczące refundowanych we wrześniu i październiku 2016 opakowań apiksabanu oraz refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP opakowań dabigatranu i rywaroksabanu. Dane wykorzystane w analizie dopłat pacjentów.
Pomocniczy	Zawiera dane do przycisków typu Reset

SPIS TABEL

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	12
Tab. 2. Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego (NFZ, Statystyka JGP).....	15
Tab. 3 Liczba operacji protezoplastyk stawu biodrowego lub kolanowego w statystykach JGP z 2015 roku.	17
Tab. 4 Oszacowanie liczby dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.....	17
Tab. 5 Liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	18
Tab. 6. Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego w 2015 r. (NFZ, Statystyka JGP*).....	19
Tab. 7. 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 ^{1*}).	20
Tab. 8 Informacje wnioskodawcy o liczbie sprzedanych w Polsce w okresie styczeń – listopad 2016 opakowań preparatu Eliquis® oraz oszacowanie odpowiadającej liczby osobolet terapii.	21
Tab. 9 Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	23
Tab. 10 Podsumowanie szacunków liczebności populacji wyróżnionych w rozporządzeniu dot. minimalnych wymagań.....	24
Tab. 11. Dawkowanie apiksabanu w leczeniu ZŻG i ZP oraz zapobieganiu nawrotowej ZŻG i ZP.....	26
Tab. 12. Dawkowanie leku Xarelto® w terapii ostrej ZŻG i ZP oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP.....	31
Tab. 13. Wnioskowane wskazanie oraz wnioskowany sposób finansowania.....	33
Tab. 14 Koszt opakowania apiksabanu refundowanego 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” na podstawie obwieszczenia refundacyjnego z dnia 25.10.2016.....	35
Tab. 15 Proponowany przez Zleceniodawcę koszt opakowań apiksabanu (bez i z uwzględnieniem mechanizmu RSS).....	35
Tab. 16 Koszt dabigatranu i rywaroksabanu na podstawie danych z obwieszczenia MZ z 25.10.2016.....	39
Tab. 17 Koszt za mg HDCz na podstawie danych z obwieszczenia MZ oraz danych refundacyjnych za okres od lipca 2015 do czerwca 2016. ²⁹	40
Tab. 18 Średni ważony koszt za dawkę dobową HDCz.	44
Tab. 19 Zestawienie zdarzeń dot. refundacji NOAC we wskazaniu leczenie i/lub profilaktyka „zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej”.....	46
Tab. 20 Mediana długości hospitalizacji z powodu zakrzepicy żył głębokich oraz zatoru płucnego (Źródło: statystyki JGP 2015).	47

Tab. 21 Podstawy limitu w grupie limitowej 22.0 „Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych” według Obwieszczeń refundacyjnych z dnia 19.08.2016 oraz 25.10.2016.....	52
Tab. 22 Zestawienie założeń scenariusza istniejącego analizy.....	56
Tab. 23 Zestawienie założeń scenariusza nowego (najbardziej prawdopodobnego).....	60
Tab. 24 Zestawienie założeń scenariuszy nowego minimalnego i nowego maksymalnego.....	61
Tab. 25 Scenariusz istniejący (najbardziej prawdopodobny): zużycie zasobów.....	64
Tab. 26 Scenariusz istniejący (najbardziej prawdopodobny): koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP.....	65
Tab. 27 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): zużycie zasobów.....	67
Tab. 28 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (wariant bez RSS).....	68
Tab. 29 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (wariant z RSS).....	69
Tab. 30 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): inkrementalne zużycie zasobów.....	70
Tab. 31 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): koszty inkrementalne (wariant bez RSS).....	71
Tab. 32 Scenariusz nowy (najbardziej prawdopodobny): koszty inkrementalne (wariant z RSS).....	72
Tab. 33 Scenariusz istniejący (minimalny): zużycie zasobów.....	74
Tab. 34 Scenariusz istniejący (minimalny): koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP.....	75
Tab. 35 Scenariusz nowy minimalny: zużycie zasobów.....	76
Tab. 36 Scenariusz nowy minimalny: koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (wariant bez RSS).....	77
Tab. 37 Scenariusz nowy minimalny: koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (wariant z RSS).....	78
Tab. 38 Scenariusz nowy minimalny: inkrementalne zużycie zasobów.....	79
Tab. 39 Scenariusz nowy minimalny: koszty inkrementalne (wariant bez RSS).....	80
Tab. 40 Scenariusz nowy minimalny: koszty inkrementalne (wariant z RSS).....	81
Tab. 41 Scenariusz istniejący (maksymalny): zużycie zasobów.....	83
Tab. 42 Scenariusz istniejący (maksymalny): koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP.....	84
Tab. 43 Scenariusz nowy maksymalny: zużycie zasobów.....	85
Tab. 44 Scenariusz nowy maksymalny: koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (wariant bez RSS).....	86
Tab. 45 Scenariusz nowy maksymalny: koszty NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (wariant z RSS).....	87
Tab. 46 Scenariusz nowy maksymalny: inkrementalne zużycie zasobów.....	88
Tab. 47 Scenariusz nowy maksymalny: koszty inkrementalne (wariant bez RSS).....	89
Tab. 48 Scenariusz nowy maksymalny: koszty inkrementalne (wariant z RSS).....	90
Tab. 49 Wyniki analizy wrażliwości: długość i koszty terapii heparynami drobnocząsteczkowymi w trakcie inicjacji leczenia Pradaxa®.....	92
Tab. 50 Hospitalizacje, których główną przyczyną była zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna według danych ze statystyk JGP z 2015 roku.....	96
Tab. 51 Podsumowanie wydatków refundacyjnych NFZ na leki refundowane we wskazaniu zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w okresie styczeń – sierpień 2016 wraz z korektą do 12 miesięcy (/8*12).....	96

Tab. 52 Podsumowania aktualnych wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów z zakrzepicą żył głębokich i zatorowością płucną..... 97

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Dynamika wzrostu rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP wyrażona w osobomiesiącach terapii (Źródło: oszacowanie własne na podstawie danych o wielkości refundacji pochodzących z komunikatów DGL NFZ).....	49
Ryc. 2 Dynamika wzrostu miesięcznej refundacji opakowań preparatu Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. refundowanego we wskazaniu „Żylna 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” od momentu wprowadzenia refundacji 1.07.2014 roku (Źródło: oszacowanie własne na podstawie danych o wielkości refundacji pochodzących z komunikatów DGL NFZ).....	50
Ryc. 3 Porównanie całkowitych kosztów terapii ([REDACTED]) we wskazaniu ZŻG/ZP z perspektywy pacjenta (zł; średnia ważona udziałem poszczególnych prezentacji), przy zastosowaniu dabigatranu i rywaroksabanu, przed i po zmianie limitu w grupie limitowej 22.0.	53
Ryc. 4 Porównanie miesięcznych kosztów z perspektywy pacjenta (zł) kontynuacji terapii we wskazaniu ZŻG/ZP najczęściej stosowaną prezentacją dabigatranu i rywaroksabanu, przed i po zmianie limitu w grupie limitowej 22.0.	53
Ryc. 5 Prognoza wzrostu rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP wyrażona w osobomiesiącach* terapii, na podstawie danych empirycznych z okresu 1.07.2013 – 31.08.2016 (Źródło: oszacowanie własne na podstawie danych o wielkości refundacji pochodzących z komunikatów DGL NFZ). Prognoza skorygowana uwzględnia 50%-owy spadek dynamiki wzrostu, pod wpływem wzrostu wielkości dopłat pacjentów.....	54
Ryc. 6 Prognoza wzrostu miesięcznej sprzedaży opakowań preparatu Eliquis® 2,5 mg, 20 tabl. refundowanego we wskazaniu „Żylna 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”, oparta na danych empirycznych z okresu 1.07.2014 – 31.08.2016 (Źródło: oszacowanie własne na podstawie danych o wielkości refundacji pochodzących z komunikatów DGL NFZ).....	55
Ryc. 7 Porównanie miesięcznych kosztów z perspektywy pacjenta (zł) kontynuacji terapii we wskazaniu ZŻG/ZP najczęściej stosowaną prezentacją dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu w scenariuszu nowym.....	94
Ryc. 8 Porównanie całkowitych kosztów terapii we wskazaniu ZŻG/ZP z perspektywy pacjenta (zł; średnia ważona udziałem poszczególnych prezentacji), przy zastosowaniu dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu w scenariuszu nowym.....	94

PIŚMIENNICTWO

¹ 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]

² 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]

³ 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.

⁴ Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> [dostęp: 29.08.2016]

⁵ 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.

⁶ Główny Urząd Statystyczny. Ludność w tys. na 31 marca 2016 r. <http://stat.gov.pl/podstawowe-dane/> [dostęp 21.06.2016]

⁷ Migotanie przedsionków stanowi najczęstsze utrwalone zaburzenie rytmu serca, występujące u 1-2% populacji ogólnej. (AOTM nr 5/2012 z dnia 27 lutego 2012)

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/protokoly/2012_RP/Protokol_RP_5_2012.pdf (dostęp 18.01.2013)

⁸ „AF affects 1-2% of the population, and this figure is likely to increase in the next 50 years.” Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

<http://europace.oxfordjournals.org/content/12/10/1360.full.pdf+html> (dostęp 18.01.2013)

⁹ Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516-521.

¹⁰ Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.

¹¹ AWA Eliquis.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/120/AWA/120_AWA_4350_11_Eliquis_migotanie_przedsionkow_2013.07.26.pdf [dostęp 15.12.2016]

¹² Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, Brignoli O, D'Ambrosio G, Maglia G, Grimaldi M, Ermini G. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *Am J Cardiol.* 2013 Mar 1;111(5):705-11.

¹³ <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> [dostęp 15.12.2016]

¹⁴ 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.]

¹⁵ 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]

¹⁶ 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]

¹⁷ 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]

¹⁸ 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]

¹⁹ 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]

²⁰ 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]

²¹ ██████████ Apiksaban (Eliquis) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej; analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2016.

²² WHO Dane o zmianie wartości DDD dla dabigatranu, ryw aroksabanu oraz apiksabanu.

http://www.whocc.no/atc_ddd_index/updates_included_in_the_atc_ddd_index/atc_ddd_alterations_2016/ [dostęp: 9.11.2016]

²³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia 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.

²⁴ Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-772.

²⁵ ██████████
██████████
██████████

²⁶ AWA Pradaxa® http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/226/AWA/226_AWA_OT-4350-37_PRADAXA_zakrzepica_zatorowosc_2014.11.07.pdf [dostęp 15.12.2016]

²⁷ Xarelto®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf [dostęp: 8.11.2016]

²⁸ [REDACTED] Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, Warszawa 2016.

²⁹ Komunikat DGL dotyczący refundacji: od stycznia do grudnia 2015 r., od stycznia do czerwca 2015 r. oraz od stycznia do czerwca 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6839.html>, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6918.html> [dostęp: 7.11.2016]

³⁰ Wyniki badania klinicznego AMPLIFY zamieszczone na stronie clinicaltrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00643201> [dostęp: 21.11.2016]

³¹ Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN w okresie styczeń - sierpień 2016.

<http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6938.ht> [dostęp: 16.12.2016]

³² Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - sierpień 2016). http://nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/370/6938/1/refundacja_sty_sierp_2016.xlsx [dostęp: 16.12.2016]

³³ http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/189/UW/UW_189_01_Bayer.pdf [dostęp 18.12.2016]

³⁴ <https://prog.nfz.gov.pl/app-igp/Grupa.aspx?id=f7A4iZPxDX8%3d> [dostęp 18.12.2016]

³⁵ <https://prog.nfz.gov.pl/app-igp/Grupa.aspx?id=9x4Zfyj2D0M%3d> [dostęp 18.12.2016]

³⁶ <http://www.mz.gov.pl/aktualnosci/projekt-75-bezplatne-leki-dla-seniorow/> [dostęp 18.12.2016]

³⁷ IMS, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

³⁸ Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-772.