

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

**Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT
nr OT.435.3.2017.KSM.2**



Warszawa

2017

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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
Tel. +48 22 335 61 40

Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2.07.2017 r. nr OT.435.3.2017.KSM.2 dotyczą analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Uwaga 1

1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych **nie zawiera** wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 2, § 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W toku przeszukiwania baz informacji medycznej zidentyfikowano następujące badanie:

Alotaibi, G., Alsaleh, K., Wu, C., & Mcmurtry, M. S. 2014. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis. *Int.Angiol.*, 33(4): 301-308.

Zgodnie z powyższą sugestią publikacja Alotaibi 2014 została włączona do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zaktualizowanej analizie klinicznej załączonej do niniejsze odpowiedzi na pismo Prezesa Agencji AOTMiT nr OT.435.3.2017.KSM.2. Opis i wyniki z publikacji Alotaibi 2014 przedstawiono w zaktualizowanej analizie klinicznej w rozdziale 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.

W ramach uzupełnienia analizy klinicznej poniżej przedstawiono krótką charakterystykę, wyniki, wnioski oraz ocenę jakości przeglądu systematycznego z metaanalizą Alotaibi 2014.

Przegląd systematyczny Alotaibi 2014 dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Jakość przeglądu oceniono na 8 punktów wg skali AMSTAR (przegląd umiarkowanej jakości, Tab. 2).

Charakterystykę badania, wyniki oraz wnioski autorów przeglądu przedstawiono w Tab. 1. Wyniki porównania pośredniego wskazały na podobną skuteczność apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ. Odnotowano jednak przewagę apiksabanu nad rywaroksabanem i dabigatranem pod względem mniejszej częstości występowania klinicznie istotnych mniejszych krwawień.

Tab. 1 Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej			
<p>Alotaibi 2014 <u>źródło finansowania</u>: Heart and Stroke Foundation</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu w profilaktyce ŻŻGiZP</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (marzec 2015)</p>	<p>Populacja: pacjenci z ŻChZZ, którzy leżeni byli uprzednio przez 6-12 miesięcy z powodu ŻChZZ</p> <p>Porównane interwencje: apiksaban, dabigatran, rywaroksaban</p> <p>Punkty końcowe: nawrót ŻChZZ, poważne krwawienie, poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, ostry zespół wieńcowy, zgon z dowolnej przyczyny</p> <p>Metodyka badań: RCT, czas obserwacji co najmniej 6 miesięcy</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne: 1 badanie apiksabanu (AMPLIFY-EXT), 1 badanie dabigatranu (RE-SONATE) i 1 badanie rywaroksabanu (EINSTEIN-EXT).</p> <p>Kluczowe wyniki: Porównanie pośrednie apiksabanu z rywaroksabanem wskazało na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg oraz 5 mg nad rywaroksabanem pod względem mniejszej częstości występowania klinicznie istotnych mniejszych krwawień (odpowiednio OR=0,23; 95% CI: 0,08; 0,62; p=0,004 oraz OR=0,31; 95% CI: 0,11; 0,82; p=0,019). Porównanie pośrednie apiksabanu z dabigatranem wskazało na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg nad dabigatranem pod względem mniejszej częstości występowania klinicznie istotnych mniejszych krwawień (OR=0,4; 95% CI: 0,16; 0,9; p=0,04) oraz brak istotnych różnic pod względem tego punktu końcowego pomiędzy apiksabanem 5 mg i dabigatranem. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy terapiami pod względem ryzyka: nawrotu ŻChZZ, poważnego krwawienia, zgonu oraz ostrego zespołu wieńcowego.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Porównanie pośrednie apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu nie wykazało istotnych różnic pomiędzy terapiami pod względem zdefiniowanych punktów końcowych, z wyjątkiem klinicznie istotnych mniejszych krwawień, dla których odnotowano przewagę apiksabanu nad rywaroksabanem i dabigatranem.</p>

Tab. 2 Ocena jakości badań wtórnych w g skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Alotaibi 2014
<p>1. Czy badanie zaprojektowano <i>a priori</i>?</p> <p>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdząca – należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>	Nie
<p>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</p> <p>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.</p> <p><i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>	Tak
<p>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępczej literatury?</p> <p>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>	Tak
<p>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</p> <p>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badania niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.</p> <p><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>	Tak
<p>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</p> <p><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>	Nie
<p>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).</p> <p><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o</i></p>	Tak

Ocena jakości badań w tórnych	Alo taibi 2014
<i>ile została opisana jak wyżej.</i>	
<p>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</p> <p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>	Tak
<p>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</p> <p><i>Uwaga: np.: „wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu”, w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>	Tak
<p>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi²). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>	Tak
<p>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. publication bias)?</p> <p>Ocena błędów publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedge sa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>	Nie
<p>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>	Tak
Podsumowanie wyników	8/11

Uwaga 2

2) **Stwierdzono niezgodność** sposobu lub poziomu finansowania w Polsce produktów stanowiących komparatory z ogłoszonymi w obwieszczeniach aktualnych na dzień złożenia wniosku, stanowiących wykazy świadczeń gwarantowanych (§ 2 Rozporządzenia). Wnioskodawca posiłkował się obwieszczeniem MZ z dnia 19 sierpnia 2016 r. natomiast na dzień złożenia wniosku obowiązywało obwieszczenie z 25 października 2016 r. Ponadto nie uwzględniono refundacji preparatu Neoparin (Enoxaparinum natrium), będącego zamiennikiem dla preparatu Clexane (Enoxaparinum natrium).

W ramach uzupełnienia do raportu dokonano niezbędnej korekty danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 25 października 2016 r. Poprawiono tabele dotyczące kosztów heparyn drobnocząsteczkowych (Tab. 22 i Tab. 23 w głównym raporcie analizy ekonomicznej¹) oraz sumarycznego kosztu leczenia CTEPH (Tab. 40, Tab. 52, Tab. 53, Tab. 56 w głównym raporcie AE¹) Pozostałe dane kosztowe nie uległy zmianie. Kopie tabel po korekcie zamieszczono poniżej (Tab. 3 - Tab. 8).

Po poprawieniu odpowiednich danych kosztowych dokonano ponownej ekstrakcji wyników zarówno w ramach analizy podstawowej, jak i analizy wrażliwości. Tabele z wynikami po korekcie zaktualizowano w głównym raporcie analizy ekonomicznej (Tab. 81 - Tab. 92, Tab. 93 - Tab. 102, Tab. 106 - Tab. 113, Tab. 119 - Tab. 126).¹

[Redacted content]

Ze względu na zmianę oszacowania średniego kosztu dawki dziennej heparyn drobnocząsteczkowych (patrz Tab. 4), co wpływa na całkowite koszty leczenia preparatem Pradaxa, konieczna również była aktualizacja założeń analizy BIA (co do kosztów heparyn drobnocząsteczkowych) oraz jej wyników. Wszystkie zmiany zaimplementowano do dokumentu analizy wpływu na budżet płatnika załączonego do niniejszego pisma.² Zmiany w obrębie Analizy wpływu na budżet objęły:

- Streszczenie,
- rozdział 2.6.5 - Koszty heparyn drobnocząsteczkowych,
- rozdział 3 - Wyniki,
- rozdział 5 - Dyskusja wyników i ograniczeń (podrozdział 5.1).

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 3 Koszt za mg HDCz na podstawie danych z obwieszczenia MZ oraz danych refundacyjnych za okres od lipca 2015 do czerwca 2016.^{3,4}

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]
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
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

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]
mg/ml											
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 do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	164,16	172,37	189,18	189,18	ryczałt	5,33	666,67	0,00	-	0,183850	0,189180
Średni ważony koszt za mg [zł]*										0,190844	0,233832
Nadroparyna [DDD=172 j.m./kg]											
Fraxiparine, 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
Fraxiparine, 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
Fraxiparine, 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
Fraxiparine, 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

Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej - UZUPEŁNIENIE

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]
Praxiparine, 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
Praxodi, 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
Praxodi, 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
Praxodi, 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
Średni ważony koszt za mg [zł]										0,001341	0,002045

*Średni ważony koszt obliczony jako średnia arytmetyczna ze średniej ważonej kosztu za mg preparatów, które były refundowane w okresie lipiec 2015 - czerwiec 2016 oraz średniej arytmetycznej kosztów za mg preparatów Neoparin;

Tab. 4 Średni ważony koszt za dawkę dobową HDCz.

Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]	DDD	% udział na podstawie sprzedaży DDD	Koszt za dawkę dzienną (NFZ) [zł]	Koszt za dawkę dzienną (wspólna) [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
Średni ważony koszt za dawkę dzienną w kolejnych miesiącach [zł]				23,14	29,68

Tab. 5 Oszacowanie średniego ważonego kosztu 3-miesięcznego leczenia CTEPH terapią standardową.

Lek	Odsetek pacjentów stosujących leczenie	Dawka dobową [mg]	Koszt 3-miesięcznego cyklu leczenia (p. NFZ) [zł]	Koszt 3-miesięcznego cyklu leczenia (p. wspólna) [zł]
Antagonista witaminy K	57%	3,5	7,72	16,88
Furosemid	50%	80	2,43	21,97
Digoksyna	0%	bd	bd	bd
Średni ważony koszt 3-miesięcznego cyklu leczenia terapią standardową			5,62	20,61

Tab. 6 Koszt dawki dobowej antagonistów witaminy K i furosemidu na podstawie obwieszczenia MZ z 25 października 2016.

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Udział w sprężadży DDD	Koszt mg NFZ [zł]	Koszt mg wspólna [zł]	
Antagonista witaminy K									
Acenocumarol WZF, tabl. 4 mg	60 szt.	5909990055715	11,86	11,86	5,12	58%	0,028083	0,049417	
Warfin, tabl. 3 mg	100 szt. (1 stoik po 100 szt.)	5909990622368	17,86	9,88	12,25	11%	0,018700	0,059533	
Warfin, tabl. 5 mg	100 szt. (1 stoik po 100 szt.)	5909990622382	28,44	16,47	19,08	31%	0,018720	0,056880	
Średnia ważona udziałem w refundacji od lipca 2015 do czerwca 2016								0,024170	0,052822
Furosemid									
Furosemidum Polfarmex, tabl. 40 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990223794	3,61	3,60	3,21	30%	0,000333	0,003008	
Furosemidum Polpharma, tabl. 40 mg	30 szt.	5909990135028	3,60	3,60	3,20	70%	0,000333	0,003000	
Średnia ważona udziałem w refundacji od lipca 2015 do czerwca 2016								0,000333	0,003002

Tab. 7 Podsumowanie kosztów leczenia CTEPH w pierwszym i kolejnych cyklach.

Kategoria kosztów	Wartość kosztu w 3-mies. cyklu leczenia [zł] (p. NFZ)	Wartość kosztu w 3-mies. cyklu leczenia [zł] (p. wspólna)
Leczeni w PL B74		
Sumaryczny koszt w pierwszy cykl leczenia leczonych w PL [zł]*	14 714,29	14 714,29
Sumaryczny koszt w kolejnych cyklach leczenia leczonych w PL [zł]	14 667,49	14 667,49
Leczeni poza PL B74		
Sumaryczny koszt w pierwszy cykl leczenia leczonych poza PL [zł]*	6 278,31	6 293,30
Sumaryczny koszt w kolejnych cyklach leczenia leczonych poza PL [zł]	6 246,42	6 261,41
Łączny koszt w pierwszym cyklu leczenia	20 992,61	21 007,60
Łączny koszt w kolejnych cyklach leczenia	20 913,91	20 928,90

*Koszt rozpoczęcia leczenia wliczono tylko w pierwszym cyklu.

Tab. 8 Podsumowanie kosztu leczenia poza PL w pierwszym i kolejnych cyklach.

Kategoria kosztów	Wartość kosztu w 3-mies. cyklu leczenia [zł] (p. NFZ)	Wartość kosztu w 3-mies. cyklu leczenia [zł] (p. wspólna)
Koszt rozpoczęcia leczenia	31,90*	31,90*
Koszt monitorowania	47,84	47,84
Koszty terapii standardowej	5,62	20,61
Koszty hospitalizacji	6 191,80	6 191,80
Koszty tlenoterapii	1,16	1,16
Sumaryczny koszt w pierwszym cyklu leczenia z uwzględnieniem odsetka chorych (55%) leczonych poza PL [zł]*	6 278,31	6 293,30
Sumaryczny koszt w kolejnych cyklach leczenia z uwzględnieniem odsetka chorych (55%) leczonych poza PL [zł]	6 246,42	6 261,41

*Koszt rozpoczęcia leczenia uwzględniano wyłącznie w ramach sumarycznego kosztu w pierwszym cyklu leczenia.

Uwaga 2B

Dodatkowo żadna z przedstawionych przez wnioskodawcę analiz nie uwzględnia zapisów art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1) przez co ceny, poziom i sposób finansowania technologii opcjonalnych uwzględnione w analizie wpływu na budżet oraz analizie ekonomicznej nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W ramach analizy wrażliwości można przeanalizować wariant zakładający uwzględnienie zapisów art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych dla leku Eliquis.

W ramach przygotowywania analiz HTA dla preparatu Eliquis® nie analizowano finansowania leków znajdujących się na tzw. liście „S”, czyli bezpłatnych dla osób, które ukończyły 75. rok życia, z uwagi na fakt, że finansowanie w ramach tej listy nie było przedmiotem złożonego wniosku refundacyjnego. Finansowanie preparatu na liście „S” stanowi oddzielną decyzję refundacyjną, o którą wnioskodawca w ramach dotychczasowego wniosku się nie ubiega.

Ponadto nie brano także pod uwagę technologii opcjonalnych znajdujących się na liście „S”. W momencie przygotowywania analiz nie było dostępu do danych o wielkości refundacji preparatów w obrębie tej listy. Tym samym nie uzyskano by wiarygodnych informacji, jaka część wnioskowanej populacji mogła korzystać z leków dostępnych na liście „S” i tym samym, jak wpływałoby to na całkowite koszty poszczególnych leków.

Warto także zaznaczyć, że analitycy Agencji AOTMiT przygotowujący aktualizację analizy ekonomicznej w ramach analizy weryfikacyjnej preparatu Lixiana® (wnioskowane to samo wskazanie co dla preparatu Eliquis®) również nie analizowali zapisów przytoczonej ustawy i nie uwzględniali finansowania leków w ramach listy „S”.⁵

Autorzy raportu uznali, że rozpatrywanie wariantu analizy wrażliwości z uwzględnieniem zapisów ustawy o finansowaniu świadczeń w populacji powyżej 75 r.ż. będzie niezasadne i nie poparte rzetelnymi danymi statystycznymi, przez co także niewiarygodne.

Uwaga 3

3) Analiza kliniczna **nie zawiera** opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust.1 pkt 2 Rozporządzenia). Należałoby rozważyć lek Neoparin (*Enoxaparinum natriicum*) – refundowany odpowiednik preparatu Clexane, jako technologię opcjonalną do ocenianej.

Opis technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania został szczegółowo przedstawiony w dokumencie Analiza problemu decyzyjnego, z uwzględnieniem leku Neoparin (rozdział 3.2.4 Refundowane technologie medyczne).⁶

Jako technologię opcjonalną w analizie klinicznej uwzględniono heparyny drobnocząsteczkowe, w tym enoksaparynę. Na potrzeby analizy klinicznej nie wprowadzono rozróżnienia preparatów enoksaparyny (Neoparin, Clexane), a w ramach przeglądu systematycznego wyszukiwano badań pierwotnych dla enoksaparyny ogółem.

Biorąc pod uwagę powyższe należy stwierdzić, że analiza kliniczna spełnia wymóg zawarty w § 4 ust. 1 pkt. 2 Rozporządzenia.

Uwaga 4

4) Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej **nie zawiera zestawienia założeń, na podstawie których oszacowano cenę progową (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia), a także oszacowania ceny progowej (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia).**

Analiza ekonomiczna została uzupełniona o zestawienie założeń (Rozdz. 2.11), na podstawie których dokonano obliczeń ceny progowej. Wyniki analizy progowej zamieszczono w głównym raporcie AE w Rozdz. 3.3 (Tab. 132, Tab. 133).

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie PKB wynosi 43 334 zł.⁷ Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 130 002 zł/QALY.

Z uwagi na fakt, że żadne z opakowań preparatu Eliquis® nie będzie stanowiło podstawy limitu koszt NFZ nie będzie zależał od ceny opakowań, a stanowił 70% stałego limitu finansowania ustalonego w oparciu o cenę hurtową brutto preparatu Neoparin® w przeliczeniu na DDD. W związku z tym nie liczono cen progowych z perspektywy NFZ.

W ramach oszacowania cen progowych zbytu netto za opakowanie z perspektywy wspólnej przyjęto założenie o proporcjonalności kosztów za mg substancji czynnej dla opakowań Eliquisu zawierającego dawki 5 mg i 2,5 mg zgodnie ze stosunkiem ich kosztów za mg w wariancie analizy podstawowej bez uwzględniania mechanizmu podziału ryzyka (RSS).

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie powyższych wyjaśnień należy uznać, iż analiza progowa spełnia wymogi zawarte w § 5 ust. 2 pkt 6 i § 5 ust. 5 Rozporządzenia.

Uwaga 5

5) Analiza ekonomiczna **nie jest przeprowadzana** w wariancie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (§ 5. ust. 10 pkt 1). Wnioskodawca nie uwzględnił finansowania świadczeń z perspektywy, o której mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.1).

Jak opisano powyżej (por. Uwaga 2B) niniejsza analiza nie stanowi wniosku o finansowanie preparatu Eliquis® w ramach tzw. listy „S”, tj. leków przysługujących osobom powyżej 75 r.ż., wymagającej osobnej decyzji refundacyjnej. W ramach szacowania kosztów poszczególnych preparatów nie uwzględniano leków znajdujących się na wspomnianej liście z uwagi na brak danych o wielkości ich refundacji, co mogłoby istotnie wpłynąć na wiarygodność oszacowania w analizach. Warto także zaznaczyć, że analitycy Agencji AOTMiT przygotowujący aktualizację analizy ekonomicznej w ramach analizy weryfikacyjnej preparatu Lixiana® (wnioskowane to samo wskazanie co dla preparatu Eliquis®) również nie analizowali zapisów przytoczanej ustawy i nie uwzględniali finansowania leków w ramach listy „S”.⁵

Uwaga 6a

6) W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia):

- W ramach analizy wrażliwości nie testowano horyzontu czasowego zgodnego z horyzontem badania klinicznego AMPLIFY i AMPLIFY-EXT czyli 18 miesięcy. Nie przedstawiono także wyników analizy wrażliwości dla porównania apiksabanu z innymi terapiami oprócz terapii standardowej.

W ramach analizy wrażliwości nie testowano horyzontu czasowego zgodnego z horyzontem badania klinicznego (18 miesięcy). Efekt uniknięcia zgonu, stanowiący o większej skuteczności apiksabanu w porównaniu z analizowanymi komparatorami, jest obserwowany w perspektywie długoterminowej, stąd założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym przyjętym w modelu. Ograniczenie w postaci założenia o horyzoncie czasowym trwającym 1,5 roku byłoby sztuczne i nienaturalne (koniec badania klinicznego nie powoduje śmierci pacjenta, który wcześniej uniknął zgonu z powodu choroby ostrej, takiej jak np. zatorowość płucna), a w konsekwencji nie oddawałoby prawdziwych korzyści odnoszonych z leczenia i istotnie obniżałoby wiarygodność przeprowadzonej analizy. Ponadto, zgodnie z wytycznymi Agencji AOTMiT, w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, a tak jest w tym przypadku, przyjęty horyzont czasowy powinien być dożywotni.

W raporcie przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania apiksabanu z terapią standardową LMWH/VKA oraz z rywaroksabanem i dabigatranem, czyli wszystkimi uwzględnianymi we wniosku komparatorami (por. Tab. 93 - Tab. 131 w dokumencie analizy ekonomicznej¹).

Na podstawie powyższych wyjaśnień należy uznać, iż analiza wrażliwości spełnia wymóg z § 5 ust. 9 pkt. 1 Rozporządzenia.

Uwaga 6b

- Zgodnie z obowiązującymi przepisami zawartymi w art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, lek Eliquis kwalifikuje się do poziomu odpłatności – ryczałt, co nie zostało uwzględnienie w obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy wrażliwości AE. Ponadto uwzględnienie dodatkowego wariantu z przyjęciem odpłatności ryczałtowej po zakwalifikowaniu do istniejącej grupy limitowej nr 22.0 powinno znaleźć swoje odzwierciedlenie w analizie wrażliwości.

W ramach przygotowanej analizy HTA Wnioskodawca zakłada objęcie leku Eliquis® refundacją w ramach grupy limitowej 22.0 z odpłatnością 30%. Proponowany przez Wnioskodawcę poziom odpłatności został oparty na poziomie odpłatności przyjętym dla innych leków z grupy NOAC (ATC: B01AE i B01AF) w grupie limitowej 22.0.³ Podobną strategię finansowania przyjęto we wniosku o finansowanie leku Lixiana® ocenianym przez AOTMiT. Wniosek otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.⁵ Wydaje się, iż nie ma przesłanek, dla których lek Eliquis® miałby być potraktowany przez Ministerstwo Zdrowia preferencyjnie i przez to w odmienny sposób niż pozostałe leki z grupy NOAC finansowany.

Ponieważ jednak, zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji lek w Eliquis® kwalifikuje się do poziomu odpłatności – ryczałt, zdecydowano się uzupełnić analizę wrażliwości o dodatkowy – choć nieprawdopodobny - wariant związany ze zmianą sposobu finansowania (Rozdz. 2.12.6 w AE, kopię tabeli z ceną wg odpłatności ryczałt zamieszczono w poniższej Tab. 9). Wyniki analizy z perspektywy NFZ przedstawiono w Tab. 103, Tab. 114, Tab. 127 w głównym raporcie AE. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej nie uległy zmianie przy zmianie sposobu finansowania na ryczałt, dlatego nie zamieszczano ich wyników.



Na podstawie powyższego należy uznać, że analiza wrażliwości spełnia wymóg § 5 ust. 9 pkt. 1 Rozporządzenia

Tab. 9 Koszt opakowań apiksabanu (bez i z uwzględnieniem mechanizmu RSS) na podstawie danych przekazanych przez zleceńodawcę (odpłatność – ryczałt).

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.	Koszt za mg (NFZ) [zł]	Koszt za mg (wspólna) [zł]
Bez RSS											
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Z RSS											
Eliquis® tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Eliquis® tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Uwaga 6c

- W analizie ekonomicznej skuteczność kliniczną rywaroksabanu ustalono między innymi w oparciu o badanie pierwotne EINSTEIN PE, dotyczące leczenia zatorowości płucnej rywaroksabanem. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. aktualnym na dzień złożenia wniosku Xarelto (rywaroksaban) jest refundowany we wskazaniu „Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył

głębokich u osób powyżej 18 roku życia”, a więc nie jest komparatorem dla preparatu Eliquis (apiksban) we wskazaniu – leczenie zatorowości płucnej. W związku z powyższym należałoby przeprowadzić analizę wrażliwości uwzględniającą dane dotyczące skuteczności klinicznej rywaroksabanu z wykluczeniem badania EINSTEIN PE.

W analizie ekonomicznej skuteczność kliniczną zarówno rywaroksabanu, jak i dabigatranu ustalono w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej (ang. *network meta-analysis*, NMA), której metodykę opisano w analizie klinicznej.⁸ W ramach oceny skuteczności rywaroksabanu do metaanalizy włączono dane z publikacji Prins 2013 zawierającej łączne wyniki z obu badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE.⁹ Kryterium włączenia populacji w NMA stanowili bowiem dorośli pacjenci z objawową potwierdzoną chorobą zakrzepowo-zatorową (ZŻG i/lub ZP). Dane kliniczne dla rywaroksabanu odnoszą się zatem do populacji docelowej zgodnej z wnioskowanym wskazaniem i tym samym pozwalają wyciągnąć wnioski o skuteczności apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem w ramach wnioskowanej populacji docelowej.

Zgodnie z charakterystyką problemu zdrowotnego, szczegółowo opisaną w ramach analizy problemu decyzyjnego, zatorowość płucna jest najczęstszym powikłaniem zakrzepicy żył głębokich.^{6,10} Zakrzepica dystalna stanowi 10-20% przypadków objawowej ZŻG; w 20-30% przypadków potwierdzonych badaniami obrazowymi wiąże się z ZP. Nieleczona zakrzepica proksymalna wiąże się z wystąpieniem ZP u 40-50% chorych, często pomimo niewystępowania objawów klinicznych zakrzepicy. U ok. 8% chorych z ZŻG kończyn górnych występuje objawowa ZP, a u ok. 35% - bezobjawowa ZP.¹⁰ Istotnie dużo przypadków ZP jest więc poprzedzona ZŻG, zatem pacjenci chorujący na zakrzepicę mogą otrzymać rywaroksaban w ramach wskazania ZŻG. W takim przypadku zasadne wydaje się uwzględnienie wyników z badania EINSTEIN-PE.

Na podstawie powyższych wyjaśnień należy uznać, iż analiza wrażliwości spełnia wymóg z § 5 ust. 9 pkt. 1 Rozporządzenia.

Uwaga 6d

- Według najnowszych wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) z sierpnia 2016 "W przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienneści statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu." W związku z powyższym proszę o przedstawienie w analizie wrażliwości oszacowań, w których wykorzystane zostaną tylko parametry statystycznie znamienne.

Przygotowano dodatkowy wariant analizy wrażliwości (Rozdz. 2.12.7 w głównym raporcie AE), w którym parametry kliniczne, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, zostały wykluczone z modelowania. W przypadku parametrów RR zaimplementowano wartość „1,00”, natomiast dla odsetków wprowadzono te same wartości dla komparatora, jakie uzyskano dla apiksabanu. W Tab. 80 w głównym raporcie AR zestawiono wprowadzone zmiany w parametrach modelu (kopie tabeli z AE zamieszczono poniżej – Tab. 10), a w tabelach Tab. 104, Tab. 105, Tab. 115, Tab. 116, Tab. 128, Tab. 129 w głównym raporcie AE zamieszczono oszacowane wyniki odpowiednio dla porównania z terapią standardową LMWH/VKA, rywaroksabanem i dabigatranem.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Na podstawie powyższych wyjaśnień należy uznać, iż analiza wrażliwości spełnia wymóg z § 5 ust. 9 pkt. 1 Rozporządzenia.

Tab. 10 Zestawienie parametrów zmienionych dla nowego wariantu analizy wrażliwości.

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości
LMWH/VKA			
Nawrót objawowej żChZZ lub zgon z powodu żChZZ: leczenie	0-3 miesiące	[REDACTED]	[REDACTED]
	3-6 miesięcy	[REDACTED]	[REDACTED]
Nawrót objawowej żChZZ lub zgon z powodu żChZZ: profilaktyka	15-18 miesięcy	[REDACTED]	[REDACTED]
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): leczenie	3-6 miesięcy	[REDACTED]	[REDACTED]
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): profilaktyka	>6 miesięcy	[REDACTED]	[REDACTED]
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: leczenie	3-6 miesięcy	[REDACTED]	[REDACTED]
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: profilaktyka	>6 miesięcy	[REDACTED]	[REDACTED]

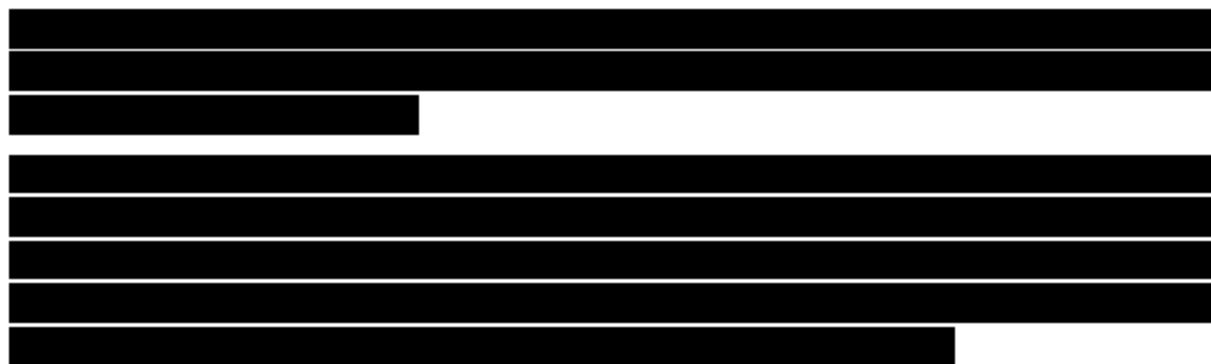
Apixaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej - UZUPEŁNIENIE

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wzajemności
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Leczenie	██████████	██████████
Rivaroksaban			
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	Leczenie	RR=1,08 (0,69-1,70)	1,00
	Profilaktyka	RR=0,99 (0,37-2,52)	
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): leczenie	Leczenie	RR=1,82 (0,92-3,77)	1,00
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Leczenie	RR=0,91 (0,76-1,09)	1,00
	Profilaktyka	RR=1,38 (0,97-1,97)	
Dabigatran			
Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	Leczenie	RR=1,31 (0,79-2,17)	1,00
	Profilaktyka	RR=0,56 (0,21-1,44)	
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe): leczenie	Profilaktyka	RR=4,21 (0,55-44,26)	1,00
Klinicznie istotne mniejsze krwawienia: leczenie	Leczenie	RR=1,25 (0,89-1,75)	1,00
	Profilaktyka	RR=2,13 (0,89-5,13)	
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Leczenie	RR=1,18 (0,97-1,43)	1,00
	Profilaktyka	RR=1,27 (0,92-1,76)	

Uwaga 6e

- W związku z brakiem badań RCT porównujących preparat apiksaban z rywaroksabanem i dabigatranem w ramach analizy wrażliwości należałoby przetestować wariant zrównujący skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo oraz przeprowadzenie porównania samych kosztów zastosowania ww. preparatów.

W ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości (Rozdz. 2.12.8 w głównym raporcie AE) zrównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo apiksabanu oraz rywaroksabanu i dabigatranu (zaimplementowano wartość „1,00” dla parametrów RR). W głównym raporcie AE (Tab. 117, Tab. 118, Tab. 130, Tab. 131) zestawiono oszacowane wyniki końcowe.



Na podstawie powyższych wyjaśnień należy uznać, iż analiza wrażliwości spełnia wymóg z § 5 ust. 9 pkt. 1 Rozporządzenia.

Uwaga 7

7) Analiza wpływu na budżet **nie zawiera** oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (Eliquis stosowany we wskazaniu „leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”) (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).

Oszacowanie rocznej liczebności, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana zostało przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet, w rozdziale 2.3.4 (str. 21).

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 doro-

słych") 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.

Na podstawie powyższych wyjaśnień należy uznać, analiza wpływa na budżet spełnia wymogi z § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c Rozporządzenia.

Uwaga 8

8) Wnioskodawca **nie uwzględnił** pacjentów leczonych heparynami drobnocząsteczkowymi we wskazaniu „zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych” w scenariuszu istniejącym, nowym i inkrementalnym (§ 6. ust. 1 pkt 4, 5, 6 Rozporządzenia).

Faktycznie, pacjenci leczeni heparynami drobnocząsteczkowymi we wskazaniu „zakrzepica żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych” nie zostali wyróżnieni w scenariuszach istniejącym, nowym i inkrementalnym analizy wpływu na budżet, gdyż:

- heparyny drobnocząsteczkowe posiadają szereg różnych wskazań do stosowania i nie wiadomo jaka część z obserwowanej sprzedaży dotyczy wnioskowanego wskazania (jakiegokolwiek założenia oparte by były na słabych przesłankach i obciążone niską wiarygodnością),
- leki z grupy NOAC (preparaty Xarelto oraz Pradaxa) są na tyle długo refundowane we wnioskowanym wskazaniu, że wprowadzenie trzeciego preparatu z dużym prawdopodobieństwem nie spowoduje zwiększenia dynamiki przejmowania rynku przez leki z grupy NOAC. Tym bardziej, że wraz z wprowadzeniem do refundacji preparatu Neoparin (listopad 2016), limit w grupie uległ znacznemu obniżeniu, a dopłaty pacjentów do preparatów NOAC zasadniczym wzrostem, co będzie znacznym czynnikiem hamującym.

Przejmowanie przez leki z grupy NOAC części pacjentów leczonych do tej pory heparynami drobnocząsteczkowymi zostało uwzględnione we wszystkich scenariuszach poprzez estymację przedłużenia trendu wzrostowego sprzedaży NOAC.

Zatem analiza wpływu na budżet spełnia wymagania § 6 ust. 1 pkt. 4,5,6 Rozporządzenia.

Uwaga 9

9) Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). Między innymi nie wskazano w oparciu o opinie jakiego eksperta klinicznego wybrano warfarynę, jako opcję leczenia w analizie podstawowej.

Tabelę zawierającą wyniki ankiety dotyczącej leczenia chorych z żylną chorobą zakrzepowo zatorową, przeprowadzonej wśród czterech ekspertów klinicznych, zamieszczono na dodatkowym arkuszu modelu ekonomicznego. W tabeli umieszczono też daną, którą na podstawie opinii ekspertów użyto w analizie. Kierowano się zasadą, by była to wartość średnia (w przypadku wskazań liczbowych) lub najczęściej pojawiająca się wśród wskazań ekspertów.

W związku z uzupełnieniem analiza ekonomiczna spełnia wymagania § 8 pkt. 2 Rozporządzenia.

Uwaga 10



Uwaga 11

11) Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „w ramach analizy ekonomicznej konieczne jest przeprowadzenie przynajmniej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości. Analiza probabilistyczna powinna testować co najmniej parametry mające największy wpływ na wyniki. Decyzję o braku uwzględniania probabilistycznej analizy wrażliwości należy poprzeć odpowiednią argumentacją (...)”. W związku z powyższym proszę o przedstawienie probabilistycznej analizy wrażliwości ewentualnie uzasadnienie braku jej wykonania.

W ramach uzupełnienia raportu przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowe założenia oraz wyniki analizy zamieszczono w głównym raporcie analizy ekonomicznej (dodano rozdział 2.13 „Analiza probabilistyczna”, w którym opisano założenia oraz rozdz. 3.4 „Wyniki analizy probabilistycznej”, w którym zestawiono wyniki).¹

Uwaga 12

12) Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet „dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka”. W przypadku przyjętych w analizach wnioskodawcy komparatorów dla wnioskowanej technologii – tj. rywaroksaban i dabigatran, część produktów leczniczych zawierających te substancje czynne nie jest objętych refundacją, co nie znaczy, że leki te nie są stosowane we wnioskowanym wskazaniu. Uwagę zwraca fakt, że cena produktów leczniczych Xarelto i Pradaxa w opakowaniach o wielkości odpowiednio 28 tabl. i 60 kaps. jest niższa od cen zawartych w obwieszczeniu MZ w sprawie leków refundowanych zaimplementowanych do analiz wnioskodawcy, o czym można wnioskować na podstawie np. danych OSOZ (Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia) średnia cena rynkowa z ostatnich trzech miesięcy (stan na dzień 31.01.2017 r.).

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz wytycznymi AOTMiT 2016 wnioskowany preparat powinien być porównywany z refundowaną technologią alternatywną.^{11,12} Część preparatów sprzedawanych poza refundacją nie stanowi zatem komparatora w świetle treści zawartej w Rozporządzeniu MZ oraz w wytycznych, co zostało uwzględnione w ramach przygotowywania niniejszego raportu HTA (analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet).

Przedmiotem wniosku o finansowanie preparatu Eliquis® jest umieszczenie go na liście refundacyjnej w ramach grupy 22.0, w związku z tym autorzy raportu przyjęli założenie, w którym odnoszą się do kosztów poszczególnych preparatów z listy, stanowiących technologię alternatywną dla apiksabanu, zgodnych z zapisem Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 1 listopada 2016 r.³ Opierając się na danych Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia ceny opakowań preparatów refundowanych pokrywają się z cenami zamieszczonymi w ww. Obwieszczeniu MZ, zatem przyjęcie wyżej opisanego założenia jest zasadne. Nie ma danych dotyczących proporcji sprzedaży poszczególnych opakowań w ramach refundacji oraz poza refundacją zatem przyjęcie średniej ceny rynkowej byłoby założeniem nie popartym wiarygodnymi danymi. Ponadto byłoby to błędnym rozwiązaniem w ramach szacowania kosztów z perspektywy NFZ, bowiem koszt NFZ nie zależy od ceny poszczególnych opakowań preparatów NOAC, a od zawartości DDD w opakowaniu i ceny preparatu stanowiącego podstawę limitu w grupie.

Piśmiennictwo

¹ [redacted] Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2016.

² [redacted] Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2016.

³ 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.

⁴ 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: 13.02.2017]

⁵ Wniosek o objęcie refundacją leku Lixiana (edoksaban) we wskazaniu: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych” Analiza weryfikacyjna. Zlecenie 190/2016. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materiały-2016/4748-190-2016-zlc> [dostęp: 13.02.2017]

⁶ [redacted] Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2016.

⁷ Komunikat Prezesa GUS nt. wartości szacunków Produktu Krajowego Brutto. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-w-województw-nts2-i-podregionow-nts3.281.3.html> [dostęp: 13.02.2017]

⁸ [redacted] Apiksaban (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Analiza kliniczna. Warszawa 2016.

⁹ Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis Journal*. 2013; 11(1):21

¹⁰ Niżankowski R, Pruszczyk P, Torbicki A, Zawilska K, Undas A. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa [w:] *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnątrznych 2015*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.

¹¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

¹² Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.