



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Eliquis (apiksaban)
we wskazaniu:

„Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.3.2017

Data ukończenia: 24 marca 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	57
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	57

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	58
4.3.	Komentarz Agencji	60
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	64
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	64
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	75
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	75
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	76
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	77
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	78
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	80
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	82
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	83
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	84
5.4.	Komentarz Agencji	84
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	86
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	86
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	87
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	91
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	93
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	94
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	95
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	96
6.4.	Komentarz Agencji	97
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	98
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	99
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	101
10.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	103
10.1.	Opinie ekspertów klinicznych	103
10.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	104
11.	Kluczowe informacje i wnioski	105
12.	Źródła.....	113
13.	Załączniki.....	115

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.01.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2081.2016.MR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Eliquis (apixabanum), tabl. powl., 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909991019396,
 - Eliquis (apixabanum), tabl. powl., 2,5 mg, 20 tabl., kod EAN 5909990861040.
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Eliquis (apixabanum), tabl. powl., 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909991019396 – ████████ PLN,
- Eliquis (apixabanum), tabl. powl., 2,5 mg, 20 tabl., kod EAN 5909990861040 – ████████ PLN.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House,
Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex
UB8 1DH
Wielka Brytania

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.01.2017 r., znak PLR.4600.2081.2016.MR (data wpływu do AOTMiT 11.01.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Eliquis (apixabanum), tabl. powł., 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909991019396,
- Eliquis (apixabanum), tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl., kod EAN 5909990861040.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Eliquis (apixaban) stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, ██████████, Warszawa, 2016;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Eliquis (apixaban) stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, ██████████, Warszawa, 2016;
- Analiza ekonomiczna dla leku Eliquis (apixaban) stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, ██████████, Warszawa, 2016;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Eliquis (apixaban) stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, ██████████, Warszawa, 2016;

Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Eliquis zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.435.3.2017.KSM.2:

- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Eliquis (apixaban) stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, ██████████, Warszawa, 2016; Uzupełnienie, Warszawa grudzień 2016 v1.
- Analiza ekonomiczna dla leku Eliquis (apixaban) stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, ██████████, Warszawa, 2016 v2.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Komentarz AOTMiT
Analiza ekonomiczna	
Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzana w wariantach 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).	Patrz rozdział „5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy”.
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	W ramach analizy wrażliwości nie testowano horyzontu czasowego zgodnego z horyzontem badania klinicznego AMPLIFY i AMPLIFY-EXT (łącznie 18 miesięcy).

Rodzaj niezgodności	Komentarz AOTMiT
AMPLIFY i AMPLIFY-EXT czyli 18 miesięcy. Nie przedstawiono także wyników analizy wrażliwości dla porównania apiksabanu z innymi terapiami oprócz terapii standardowej.	
W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia): 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 (apiksaban) we wskazaniu – leczenie zatorowości płucnej. W związku z powyższym należałoby przeprowadzić analizę wrażliwości uwzględniającą dane dotyczące skuteczności klinicznej rywaroksabanu z wykluczeniem badania EINSTEIN PE.	Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości uwzględniającej dane dotyczące skuteczności klinicznej rywaroksabanu z wykluczeniem badania EINSTEIN PE.
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”. Na przykład zgodnie z danymi OSOZ (Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia) średnia cena rynkowa z ostatnich trzech miesięcy (stan na dzień 31.01.2017 r.) komparatorów 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. W związku z powyższym OSOZ może stanowić źródło rzeczywistych kosztów ponoszonych na leki Xarelto i Pradaxa.	Patrz ograniczenia przedstawione w rozdziale 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.
Analiza wpływu na budżet	
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).	Patrz rozdział 6.4. Komentarz Agencji
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).	Patrz rozdział 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy oraz 6.4. Komentarz Agencji

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Eliquis (apixabanum), tabl. powł., 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909991019396, Eliquis (apixabanum), tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl., kod EAN 5909990861040.
Kod ATC	B01AF02
Substancja czynna	apixaban
Wnioskowane wskazanie	Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.
Dawkowanie*	Zalecana dawka apixabanu do leczenia ostrej ZZG i leczenia ZP wynosi 10 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Zgodnie z dostępnymi, medycznymi wytycznymi, krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie). Zalecana dawka apixabanu w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Jeśli wskazane jest zapobieganie nawrotowej ZZG i ZP, po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia z zastosowaniem apixabanu w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub innego leku przeciwzakrzepowego, należy rozpocząć stosowanie dawki 2,5 mg dwa razy na dobę.
Droga podania	Podanie doustne Eliquis należy przyjmować niezależnie od posiłku, popijając wodą. W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek w całości, można rozkruszyć tabletki Eliquis i sporządzić zawiesinę w wodzie lub 5% wodnym roztworze dekstrozy (D5W), lub w soku jabłkowym bądź wymieszać z musiem jabłkowym i podać natychmiast doustnie. Ewentualnie tabletki Eliquis można rozkruszyć i sporządzić zawiesinę w 60 ml wody lub D5W i podać natychmiast przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Rozkruszone tabletki Eliquis pozostają stabilne w wodzie, D5W, soku jabłkowym i musie jabłkowym przez maksymalnie 4 godziny.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Apixaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apixaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombiny. Apixaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apixaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apixabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żyłnej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

Źródło: ChPL Eliquis (ostatnia aktualizacja 15.04.2016 r.) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

*wnioskodawca założył 48 dniowy czas trwania terapii w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP.

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne opakowania:

- Eliquis (apixabanum) 5 mg :
 - 14 tabl., EAN 5909991019372;
 - 20 tabl., EAN 5909991019389;
 - 28 tabl., EAN 5909991185749;
 - 60 tabl., EAN 5909991019402;
 - 100 tabl. (100 x 1), EAN 5909991019433;
 - 168 tabl., EAN 5909991019440;
 - 200 tabl., EAN 5909991019457.
- Eliquis (apixabanum) 2,5 mg:
 - 10 tabl., EAN 5909990861033;

- 60 tabl. w blistrze, EAN 5909990861057;
- 60 tabl. w blistrze perforowanym, EAN 5909990861071;
- 100 tabl., EAN 5909990861064;
- 168 tabl., EAN 5909991019365;
- 200 tabl., EAN 5909991185756.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	18.05.2011 r. EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. • 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 niedokrwienności (TIA – ang. <i>transient ischaemic attack</i>); wiek \geq 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II). • Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nd.

Źródło: ChPL Eliquis (ostatnia aktualizacja 15.04.2016 r.) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

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

Do tej pory produkt leczniczy Eliquis był oceniany przez Agencję dwukrotnie. Pierwsza ocena w 2012 r. dotyczyła wskazania: „zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego”. W 2013 roku przeprowadzono kolejną ocenę, która odnosiła się do wskazania: „zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na (...) punktów w skali CHADS2”. Dla obu wskazań refundacyjnych stanowiska Agencji były pozytywne (tab. 3).

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska AOTMiT dotyczące produktu leczniczego Eliquis

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Wnioskowane wskazanie: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na (...) punktów w skali CHADS2	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154, 155, 156, 157 z dnia 5 sierpnia 2013 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją leku Eliquis (apiksaban) we wskazaniu zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na (...) punktów w skali CHADS2.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Apiksaban należy do grupy leków antykoagulacyjnych, którego mechanizm działania związany jest z bezpośrednim wpływem hamującym na czynnik Xa. W opublikowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych na dużej populacji pacjentów (łącznie ponad 24 tys. pacjentów) udokumentowano skuteczność apiksabanu w zapobieganiu udaru i zatorowości systemowej w populacji dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. (...) wykazano, że apiksaban w porównaniu do warfaryny istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru niezależnie od przyczyny, zatorowości systemowej, udaru krwotocznego, a także ryzyko śmierci niezależnie od przyczyny. Stwierdzono także istotne statystycznie różnice na korzyść ap ksabanu pod względem ryzyka krwawień.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 98/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na (...) punktów w skali CHADS2.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...)apiksaban jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (...)apiksaban istotnie statystycznie wpływał na redukcję ryzyka udaru mózgu lub zatorowości systemowej, przy mniejszym ryzyku krwawień i zdarzeń niepożądanych. Apiksaban jest technologią efektywną kosztowo, rekomendowaną przez wytyczne kliniczne do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.</p>
<p>Wnioskowane wskazanie: zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo -zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2012 z dnia 7 maja 2012 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie epizodom Żyłnej choroby zakrzepowo -zatorowej (ZChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, jako świadczenia gwarantowanego na okres 2 lat.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Eliquis (apiksaban) jest podobnie lub bardziej skuteczny niż enoksaparyna i ma mniejszą liczbę powikłań krwotocznych (RR 0.82 dla wszystkich krwawień oraz 0.56 dla krwawień dużych). Po protezoplastyce stawu kolanowego obserwowano tendencję do mniejszej skuteczności w zapobieganiu zatorom płucnym. Lek jest podawany doustnie, co ułatwia jego stosowanie.</p>

W tab. 4 przedstawiono stanowiska Agencji dotyczące technologii we wskazaniu tożsamym do wnioskowanego. Dotychczasowe rekomendacje dotyczyły: edoksabanu (Lixiana), dabigatranu (Pradaxa), rywaroksabanu (Xarelto) oraz bemiparyny (Zibor). Zarówno Lixiana jak i Pradaxa otrzymały pozytywną rekomendację Agencji. Xarelto natomiast jest rekomendowane tylko dla pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania VKA i HDCz.

Tabela 4. Rekomendacje AOTMiT dotyczące technologii alternatywnych we wnioskowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Edoksaban (Lixiana®)</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2016, 123/2016 z dnia 28 listopada 2016 r. w sprawie oceny leku Lixiana (edoxabanum)</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lixiana (edoxabanum) we wskazaniu leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, jako leku dostępnego na receptę za odpłatnością w wysokości 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Edoksaban (Lixiana) jest bezpośrednim inhibitorem czynnik X, podobnie jak rywaroksaban (Xarelto) i jest stosowany m.in. jako leczenie przeciwzakrzepowe w żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej. Podobnym lekiem jest bezpośredni inhibitor trombiny - dabigatran (Pradaxa). Dabigatran refundowany jest w Polsce w całym zakresie wnioskowanych wskazań; refundacja rywaroksabanu nie obejmuje leczenia zatorowości płucnej(...) W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie otrzymano istotnych statystycznie różnic w skuteczności edoksabanu i rywaroksabanu oraz edoksabanu i dabigatranu. Zbliżony był też profil bezpieczeństwa edoksabanu względem rywaroksabanu i dabigatranu.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 73/2016 z dnia 2 grudnia 2016 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lixiana, edoxabanum</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lixiana, edoxabanum, tabl.powl. 30 mg, 30 szt.; • Lixiana, edoxabanum, tabl.powl. 60 mg, 30 szt., <p>we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Ocena kliniczna wnioskowanej technologii względem dabigatranu i rywaroksabanu (porównanie przeprowadzono metodą pośrednią) we wnioskowanym wskazaniu wykazała podobny poziom skuteczności i bezpieczeństwa tych interwencji. W zakresie istotnych klinicznie analizowanych punktów końcowych nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.</p>

Dabigatran (Pradaxa®)	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 322/2014, 232/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Pradaxa (dabigatran) we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej, z odpłatnością 30%.</p> <p>Rada uważa że zgodnie z Ustawą o refundacji zasadne jest, aby zarówno Pradaxa jak i Xarelto znalazły się w jednej grupie limitowej z odpłatnością ryczałtową.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Dabigatran, inhibitor trombiny, stosowany doustnie, bez konieczności badań układu krzepnięcia jest lekiem nie mniej skutecznym we wnioskowanym wskazaniu jak antagoniści witaminy K i rywaroksaban, a jego bezpieczeństwo zostało uznane przez EMA. Technologia ta jest tańsza dla płatnika od rywaroksabanu, lecz droższa od leczenia antagonistami witaminy K, którą to technologię będzie wypierać.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 238/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pradaxa (dabigatran etexilate), kapsułki twarde, 110 mg, 30 kapsułek; – Pradaxa (dabigatran etexilate), kapsułki twarde, 150 mg, 30 kapsułek, <p>w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności: 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdziły porównywalną efektywność dabigatranu w porównaniu do antagonistów witaminy K oraz rywaroksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.</p> <p>Dodatkowo, technologia jest kosztowo efektywna względem porównania z antagonistami witaminy K, zaś analiza wpływu na budżet wykazała oszczędności z perspektywy płatnika publicznego z tytułu objęcia refundacją dabigatranu.</p>
Rywaroksaban (Xarelto®)	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 151/2013, 152/2013, 153/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Xarelto (rywaroksaban) u chorych z zatorowością płucną (ZP) oraz w profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia (...)</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Rywaroksaban (Xarelto) jest lekiem podobnie skutecznym do enoksaparyny + VKA w przedmiotowym wskazaniu, więc znacznie większy koszt terapii nie jest uzasadniony. Doustnie stosowany lek przeciwzakrzepowy, nie wymagający kontroli laboratoryjnej, może być atrakcyjną alternatywą do obecnie stosowanych leków, ale wymaga dalszych badań i zmniejszenia kosztów terapii.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 97/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Xarelto (rywaroksaban), tabletki powlekane, 15 mg 14 szt., tabletki powlekane, 15 mg 42 szt., tabletki powlekane, 20 mg 14 szt., we wskazaniu: „Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych”.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją leku Xarelto (rywaroksaban) u chorych z zatorowością płucną (ZP) oraz w profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, przy 30% odpłatności, w ramach grupy limitowej zawierającej heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych można wnioskować o skuteczności rywaroksabanu. Dostępne badanie RCT wykazuje, że u chorych na ostrą, objawową zatorowość płucną leczenie rywaroksabanem jest nie mniej skuteczne niż leczenie enoksaparyną z antagonistą witaminy K (VKA), pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ.</p>

	<p>Pod względem bezpieczeństwa terapii przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się ze statystycznie mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia (w tym krwawień wewnętrznych i krwawień do przestrzeni zaotrzewnowej, w porównaniu z terapią standardową).</p> <p>Przy podobnej skuteczności w przedmiotowym wskazaniu, nieuzasadniony jest znacznie wyższy koszt terapii rywaroksabanem (Xarelto) niż enoksaparyny + VKA. Jednakże lek nie wymaga kontroli laboratoryjnej i stanowi wygodną alternatywę dla chorych dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K.</p> <p>W związku z powyższym zasadne jest finansowanie produktu leczniczego Xarelto pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia w opisanej powyżej, zawężonej populacji chorych z wnioskowanym wskazaniem.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.</p>	<p>Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto® (rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl. i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> lek nie jest bardziej skuteczny niż dotychczas stosowane w wyżej wymienionych stanach, jest mało przebadany, jest bardzo drogi.
Bemiparyna (Zibor®)	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 53/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bemiparyny (Zibor®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez, w trakcie ostrej fazy, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem kosztowo efektywnego sposobu finansowania, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej heparyny drobnocząsteczkowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Bemiparyna jest lekiem z grupy heparyn drobnocząsteczkowych o udowodnionej skuteczności w terapii żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Bemiparyna była porównywana z heparyną niefrakcjonowaną, natomiast brak jest bezpośrednich porównań z innymi heparynami drobnocząsteczkowymi. Rada rekomendowała finansowanie ze środków publicznych bemiparyny we wskazaniu „profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym”. Takie stanowisko Rady jest uzasadnione również w obecnie rozpatrywanym wskazaniu.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eliquis (apixabanum), tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabletek - ██████ PLN, • Eliquis (apixabanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 20 tabletek - ██████ PLN.
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>Lek dostępny w aptece na receptę</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>30%</p>
<p>Grupa limitowa</p>	<p>Istniejąca grupa limitowa 22.00, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych</p>
<p>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</p>	<p>Wnioskodawca zobowiązuje się dokonania na rzecz ██████████</p> <p>Wnioskodawca zobowiązuje się dokonania na rzecz ██████████</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zakrzepica żył głębokich (ZŻG) (ang. *Deep Vein Thrombosis*, DVT) i zatorowość płucna (ZP) (ang. *Pulmonary Embolism*, PE) to dwie postaci kliniczne żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) (ang. *Venous Thromboembolism*, VT).

Zakrzepica żył głębokich polega na powstaniu zakrzepu w układzie żył głębokich (pod powięzią głęboką kończyny), dotyczy najczęściej kończyn dolnych. Tradycyjne określenie ZŻG obejmuje także zakrzepicę w żyłach przeszływających oraz biodrowych.

Zatorowość płucna to zamknięcie lub zwężenie tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy, będący często powikłaniem ZŻG.

[Szczekl k 2015]

Klasyfikacja

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 przypisuje zakrzepicy żył głębokich kody z grupy 180. Natomiast zatorowi płucnemu przypisany jest kod 126.

I00-I99 Choroby układu krążenia

- **I26-I28** Zespół sercowo-płuczny i choroby krążenia płucnego
 - **I26** Zator płuczny
 - **I26.0** Zator płuczny ze wzmianką o ostrym sercu płucnym
 - **I26.9** Zator płuczny bez wzmianki o ostrym sercu płucnym
- **I80** Zapalenie żył i zakrzepowe zapalenie żył
 - **I80.0** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych kończyn dolnych
 - **I80.1** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żyły udowej
 - **I80.2** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył innych naczyń głębokich kończyn dolnych
 - **I80.21** Zakrzep żyły głębokiej bliżej nieokreślonej
 - **I80.3** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył kończyn dolnych, nieokreślone
 - **I80.31** Zator i zakrzep żył kończyny dolnej bliżej nieokreślonej
 - **I80.8** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył o innym umiejscowieniu
 - **I80.9** Zapalenie i zakrzepowe zapalenie żył o nieokreślonym umiejscowieniu

Zakrzepicę żył głębokich dzieli się na ZŻG kończyn dolnych oraz ZŻG kończyn górnych. W obrębie ZŻG dolnych kończyn wyróżnia się postać:

- Dystalną – najczęstsza, dotyczy żył piszczelowych i strzałkowych, zwykle bezobjawowa i ustępuje samoistnie;
- Proksymalną – dotyczy żył: podkolanowej, udowych, biodrowych i głównej dolnej, zazwyczaj objawowa, stwarza ryzyko masywną ZP;
- Obrzęk bolesny – ostra postać masywnej zakrzepicy żyłnej z dużym obrzękiem i bólem; obrzęk może być biały lub siniczy.

Natomiast postaci zatorowości płucnej klasyfikuje się na podstawie ciężkości choroby. Ciężkość choroby ocenia się na podstawie oszacowanego indywidualnie ryzyka wczesnego zgonu. Aby określić ryzyko wczesnego zgonu brane są pod uwagę następujące cechy: wstrząs lub hipotensja, cechy dysfunkcji prawej komory i wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego. W zależności od występowania ww. cech wyróżnia się:

- ZP wysokiego ryzyka – objawy wstrząsu lub hipotensji związane z ZP, śmiertelność wewnątrzszpitalna > 15%;
- ZP niewysokiego ryzyka – chorzy z zachowanym ciśnieniem systemowym i perfuzją narządową
 - ZP pośredniego ryzyka – dysfunkcja prawej komory i/lub zwiększone stężenie wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego;
 - ZP niskiego ryzyka – brak cech dysfunkcji prawej komory i wskaźników uszkodzenia mięśnia sercowego.

[Szczekl k 2015]

Epidemiologia

Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku ~57 000 osób zapada na ŻG, zaś ~36 000 na ZP. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku ≥ 65 lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku > 80 lat sięga 5/1000 rocznie. Ok. 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat. Zapadalność na ŻG zależy od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego. Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, z których około połowa jest obciążona zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (~65% chorych), jak i internistycznych (~42% chorych). Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych jest rzadką chorobą (4-10% przypadków zakrzepicy).

[Źródło: Szczekl k 2015]

Etiologia i patogeneza

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

1. Zwolnienie przepływu krwi (np. w skutek unieruchomienia kończyny lub ucisku żył).
2. Przewaga czynników prozakrzepowych nad inhibitorami krzepnięcia i czynnikami fibrynolitycznymi (trombofilie wrodzone i nabyte).
3. Uszkodzenie ściany naczyniowej (np. w wyniku urazu lub mikrourazów podczas operacji kończyny dolnej).

Zwykle potrzebne są ≥ 2 ww. czynniki, aby doszło do zakrzepicy.

Zakrzepy powstające w żyłach są utworzone głównie z fibryny i erytrocytów (tzw. zakrzep czerwony). W układzie żylnym kończyn dolnych zakrzepy są inicjonowane najczęściej w zatokach żylnych mięśnia płaszczkowatego i kieszonek zastawek żyły podkolanowej; rzadziej w wyniku ucisku lewej żyły biodrowej przez prawą tętnicę biodrową (zespół Maya i Thurnera). W warunkach patologicznych zakrzepy mogą się powiększać aż do zamknięcia światła naczynia i dalej w kierunku żyły o zachowanym przepływie. Rozpuszczanie zakrzepu zachodzi dzięki własnej aktywności fibrynolitycznej silniejszej niż aktywność czynników prozakrzepowych. Jeśli zakrzep powoduje znaczne utrudnienie odpływu krwi z kończyny, wzrasta ciśnienie wewnątrznaczyniowe i rozwija się niewydolność żylna.

Cechy osobnicze i stany kliniczne wiążące się ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ (czynniki ryzyka):

- Wiek > 40 lat (ryzyko zwiększa się z wiekiem);
- Otyłość (BMI > 30 kg/m²);
- Przebyta ŻChZZ

- Urazy (zwłaszcza wielonarządowe lub złamania miednicy, bliższego odcinka kości udowej i innych kości długich kończyn dolnych);
- Długotrwałe unieruchomienie kończyny dolnej (z powodu np. niedowładu, opatrunku gipsowego unieruchamiającego 2 sąsiednie stawy, znieczulenia ogólne (zwłaszcza z użyciem środków zwiotczających));
- Udar mózgu, gdy wiąże się z niedowładem kończyny dolnej;
- Nowotwory złośliwe (ryzyko ŻChZZ zwiększa się wraz z zaawansowaniem nowotworu), zwłaszcza rak trzustki, nowotwory mózgu, rak płuca, rak jajnika i rak nerki;
- ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym;
- Trombofilia wrodzona lub nabyta (szczególnie niedobór antytrombiny i zespół antyfosfolipidowy);
- Sepsa;
- Ostra obłożna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc);
- Niewydolność serca III i IV klasy NYHA;
- Niewydolność oddechowa;
- Choroby autoimmunologiczne (m.in. choroba Leśniowskiego i Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie wielomięśniowe/skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, guzkowe zapalenie tętnic, reumatoidalne zapalenie stawów, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, pierwotna małopłytkowość immunologiczna);
- Zespół nercycowy;
- Zespoły mieloproliferacyjne;
- Nocna napadowa hemoglobinuria;
- Ucisk na naczynia żyłne (np. guz, krwiak, malformacja tętnicza);
- Cięża i połóg;
- Długotrwały (> 6-8 h) lot samolotem w klasie ekonomicznej, zwłaszcza połączony ze snem w pozycji siedzącej;
- Żyłki kończyn dolnych u młodszych osób (< 60 r.ż., zwłaszcza < 45 r.ż.);
- Ostre zakażenia, wysoka gorączka, odwodnienie.

[Źródło: Szczekli k 2013]

Interwencje diagnostyczne, lecznicze i profilaktyczne związane ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ:

- Duże zabiegi operacyjne, szczególnie w obrębie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej;
- Obecność cewnika w dużych żyłach, zwłaszcza wprowadzonego do żyły udowej;
- Leczenie przeciwnowotworowe – chemioterapia, leczenie hormonalne i szczególnie stosowanie inhibitorów angiogenezy;
- Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego;
- Stosowanie leków stymulujących erytropoezę;
- Stosowanie heparyny, zwłaszcza niefrakcjonowanej, w związku z dużym zabiegiem kardiochirurgicznym (ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej heparyną [HIT]).

Część czynników ryzyka ma charakter przemijający (np. operacja, uraz, czasowe unieruchomienie w opatrunku gipsowym), inne zaś są trwałe (np. wrodzone trombofilie). Ocenia się, że ~60% przypadków zakrzepicy żyłnej niezakończonych zgonem wiąże się z przemijającymi czynnikami ryzyka, które można wyeliminować. ŻChZZ związaną z przemijającymi czynnikami ryzyka określa się mianem sprowokowanej. ŻChZZ, w której nie zidentyfikowano czynników ryzyka lub nie są one znane, określa się mianem idiopatycznej (samoistnej).

[Źródło: Szczekli k 2013]

Diagnostyka

Ocena kliniczna chorego z zakrzepicą żył ma ograniczone znaczenie:

- Tylko u około 50% chorych obiektywne metody potwierdzają podejrzenie kliniczne zakrzepicy;
- U prawie 50% chorych zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych przebiega bez istotnych objawów klinicznych;
- O trudnościach diagnostycznych świadczy też i to, że za życia zakrzepica rozpoznawana jest u zaledwie 3% chorych, u których stwierdza się ją w badaniu sekcyjnym.

Obserwacje te przemawiają za prowadzeniem profilaktyki pierwotnej zakrzepicy żyłnej u osób zagrożonych i stosowaniem obiektywnych metod diagnostycznych w celu weryfikacji podejrzenia.

[Źródło: Wielka Interna Kardiologia II 2010]

Ponieważ u większości chorych ŻChZZ przebiega skąpo objawowo lub niecharakterystycznie, rozpoznanie musi się opierać na znajomości czynników ryzyka i czujności w sytuacjach, gdy one występują. Podstawą rozpoznania jest połączenie oceny klinicznego prawdopodobieństwa zakrzepicy, np. za pomocą skali Wellsa (Tabela), z oznaczeniem stężenia dimeru D i/lub CUS (ultrasonograficzny test uciskowy). W przypadku gdy rozpoznanie za pomocą USG budzi wątpliwości, badanie należy powtórzyć.

[Źródło: Szczekiel k 2013]

Tabela 7. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego w skali Wellsa [na podstawie: Wells 1997 (ZŻG), Wells 2000 (ZP)]

Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZŻG w skali Wellsa		
Cecha kliniczna	Liczba punktów	
nowotwór złośliwy (leczony lub rozpoznany w ciągu ostatnich 6 mies.)	+1	
porażenie, niedowład lub niedawne unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym	+1	
niedawne unieruchomienie w łóżku przez >3 dni lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 4 tygodni	+1	
bolesność miejscowa w przebiegu żył głębokich kończyny dolnej ^a	+1	
obrzęk całej kończyny dolnej ^a	+1	
obwód goleni większy o >3 cm w porównaniu z bezobjawową kończyną (pomiar 10 cm poniżej guzowatości piszczeli) ^a	+1	
obrzęk ciastowaty (większy na objawowej kończynie) ^a	+1	
widoczne żyły powierzchowne krążenia obocznego (nieżyłakowe) ^a	+1	
inne rozpoznanie równie lub bardziej prawdopodobne niż ZŻG	-2	
Interpretacja		
Prawdopodobieństwo kliniczne	Suma punktów	
małe	≤0	
pośrednie	1-2	
duże	≥3	
Ocena prawdopodobieństwa klinicznego ZP w skali Wellsa		
Zmienna	Liczba punktów	
czynniki predysponujące		
- przebyta ZŻG lub ZP	+1,5	
- niedawno przebyty zabieg chirurgiczny lub unieruchomienie	+1,5	
- nowotwór złośliwy	+1	
objawy podmiotowe		
- krwioplucie	+1	
objawy przedmiotowe		
- częstotliwość rytmu serca >100/min	+1,5	
- objawy ZŻG	+3	
ocena kliniczna		
- inne rozpoznanie mniej prawdopodobne niż ZP	+3	
Interpretacja		
prawdopodobieństwo kliniczne (3 poziomy)	Suma punktów	
małe	0-1	
pośrednie	2-6	
duże	≥7	
prawdopodobieństwo kliniczne (2 poziomy)		Suma punktów
ZP mało prawdopodobna	0-4	
ZP prawdopodobna	>4	

^a Jeśli występują objawy ze strony obu kończyn dolnych, należy oceniać tę kończynę, w której objawy są bardziej nasilone.

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

Podstawowym badaniem diagnostycznym **zatorowości płucnej wysokiego ryzyka** jest tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (CT, *Computed Tomography*). Stwierdzenie obecności skrzeplin w tętnicach płucnych w badaniu CT wymaga leczenia, natomiast ich brak zmusza do dalszej diagnostyki i poszukiwania innych przyczyn wstrząsu. W przypadku braku dostępności do badania CT oraz u chorych niestabilnych hemodynamicznie rozpoznanie zatorowości płucnej może nastąpić przy łóżku chorego na podstawie badania echokardiograficznego (ECHO, *Echocardiography*). Obecność cech przeciążenia prawej komory (RV, *Right Ventricular*) w badaniu ECHO pozwala, po wykluczeniu innych przyczyn wstrząsu, rozpoznać zatorowość płucną wysokiego ryzyka i zastosować fibrynolizę, bez konieczności wykonywania CT.

Postępowanie diagnostyczne w **zatorowości płucnej niewysokiego ryzyka** zależy od klinicznego prawdopodobieństwa wystąpienia zatorowości płucnej u danego pacjenta. Prawdopodobieństwo to ocenia się za pomocą odpowiednich skal. Powszechnie używa się skali Wellsa (**Tabela 7**) oraz zmodyfikowanej skali genewskiej (**Tabela 8**). Pozwalają one odpowiedzieć na pytanie - czy zator płucny u danego chorego jest wysoce czy też mało prawdopodobny. U chorych z mało prawdopodobnym zatorem płucnym podstawowym badaniem diagnostycznym jest oznaczenie dimeru D (metodą wysoce czułą - ELISA). Wynik dodatni zmusza do pogłębienia diagnostyki o badanie CT. Natomiast wynik ujemny dimeru D pozwala w bezpieczny sposób odstąpić od leczenia takiego chorego, ponieważ ryzyko wystąpienia u niego zatorowości płucnej jest niskie.

Tabela 8. Zasady oceny prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej — zmodyfikowana skala genewska

Parametr	Punkty
Czynniki predysponujące	
Wiek > 65 lat	+1
Przebyta zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna	+3
Operacja chirurgiczna lub złamanie kości w ciągu miesiąca	+2
Aktywny nowotwór złośliwy	+2
Objawy podmiotowe	
Jednostronny ból kończyny	+3
Krwioplucie	+2
Objawy przedmiotowe	
Częstotliwość rytmu serca 75-94/min	+3
Częstotliwość rytmu serca \geq 95/min	+5
Bolesność żył głębokich kończyny dolnej podczas palpacji lub jednostronny obrzęk	+4
Prawdopodobieństwo kliniczne (3 poziomy)	Razem
Niskie	0-3
Pośrednie	4-10
Wysokie	\geq 11

[Źródło: Nowowiejska-Wiewióra 2012]

Obraz kliniczny

ZŻG w ~2/3 przypadków nie powoduje istotnego utrudnienia odpływu krwi z kończyny i przebiega bez objawów lub ze skąpyimi objawami. Objawowa zakrzepica to w 60-90% przypadków zakrzepica proksymalna.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe nie są ani czułe, ani swoiste, i wraz z rutynowymi badaniami laboratoryjnymi nie pozwalają na potwierdzenie albo wykluczenie ostrej ZP; niemniej zwiększają one prawdopodobieństwo ZP. Zasadnicze znaczenie dla oceny prawdopodobieństwa ZP ma ocena czynników ryzyka (p. wyżej).

Najczęstsze objawy:

1. podmiotowe – duszność (u ~80% chorych), ból w klatce piersiowej (~50% chorych), kaszel [zwykle suchy] (20%), omdlenie (14%) i krwioplucie (7%)
2. przedmiotowe – *tachypnea* (\geq 20/min) i tachykardia (>100/min), objawy ZŻG, sinica i gorączka (>38,5°C).

Radiogram klatki piersiowej jest zwykle nieprawidłowy, ale najczęściej spotykane objawy: niedodma okrągła, płyn w jamie opłucnej, uniesienie kopuły przepony – są nieswoiste. Niemniej jest to badanie bardzo przydatne do wykluczenia innych przyczyn duszności i bólu w klatce piersiowej.

W ZP na ogół występuje hipoksemia, ale do 20% chorych ma prawidłowe ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej i prawidłowy gradient pęcherzykowo-tętniczy tlenu.

[Źródło: Szczeklik 2013]

Przebieg naturalny

Samoistne rozpuszczenie zakrzepu zdarza się w ~1/3 przypadków. W większości przypadków dochodzi do tzw. organizacji skrzepliny (zbita sieć fibryny, rozpadłe krwinki, fibroblasty) i częściowej rekanalizacji z kanałem przepływu zlokalizowanym przyściennie lub centralnie. Natomiast małe, bezobjawowe zakrzepy w żyłach goleni zazwyczaj ulegają całkowitemu rozpuszczeniu. Zakrzep może uszkodzić zastawki żyłne, czego następstwem jest refluks żylny, który skutkuje nadciśnieniem żylnym prowadzącym do rozwoju przewlekłej niewydolności żyłnej i zespołu pozakrzepowego.

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

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

W ciągu 5 lat po pierwszym epizodzie zakrzepica nawraca u ~25% chorych.

[Źródło: Szczeklik 2013]

Rokowanie

Wystąpienie zmian zatorowych w płucach jest obarczone dużą śmiertelnością, niezależnie od rokowania w odniesieniu do przewlekłej podstawowej choroby. Za czynniki związane z największym ryzykiem zgonu uważa się zaburzenia hemodynamiczne, nasilone zaburzenia czynności prawej komory serca oraz zwiększone stężenie sercowych troponin we krwi. Śmiertelność w przebiegu nieleczzonego zatoru tętnicy płucnej jest duża i wynosi około 30%. Prawidłowe rozpoznanie oraz szybko rozpoczęte odpowiednie leczenie pozwala ją zmniejszyć do 2-18%. ZP jako powikłanie ZŻG występuje zazwyczaj po 3-7 dniach i w około 10% przypadków kończy się zgonem w ciągu godziny od pojawienia się pierwszych objawów.

U około połowy chorych na ŻChZZ niestosujących terapii przeciwzakrzepowej, choroba powraca w ciągu 3 miesięcy. Bez leczenia ryzyko nawrotu ŻChZZ po pierwszym epizodzie samoistnej ZŻG wynosi w ciągu 2, 5 i 8 lat obserwacji odpowiednio 18%, 25% i 30%. W obecności nowotworu złośliwego lub niektórych postaci trombofilii ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie większe. Jeżeli przyczyną ZŻG był przejściowy czynnik ryzyka (np. ciąża, unieruchomienie), ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie mniejsze. Zwiększone stężenie dimeru D w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu ŻChZZ.

[Szczeklik 2013]

Leczenie i cele leczenia

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

Terapia objawowego i bezobjawowego ZŻG jest takie samo. U chorych z potwierdzoną ZŻG kończyn dolnych zaleca się niezwłocznie zastosowanie jednej z następujących opcji:

1. HDCz (heparyny drobnocząsteczkowe) s.c. [1A]¹
2. HNF (heparyna niefrakcjonowana) i.v. [1A]¹
3. HNF s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego [1A]¹
4. HNF s.c. w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego [1A]¹
5. fondaparynuks s.c. (lek Arixtra - nierefundowany w Polsce) [1A]¹

¹ Siła zalecenia: silne [1]; stopień wiarygodności danych: [A] dane z badań z randomizacją bez istotnych niedociągnięć metodycznych lub dane z badań obserwacyjnych wskazujące na bardzo duży efekt interwencji.

6. rywaroksaban (lek Xarelto) [1B]², apiksaban lub dabigatran.

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

Schemat leczenia przeciwkrzepliwego w przypadku ZŻG i ZP są podobne. Jednak należy rozpatrzyć pewne rozbieżności:

- ryzyko wczesnego zgonu (w ciągu miesiąca) od epizodu ŻChZZ (pierwszego lub nawrotu) jest większe u chorych z ZP niż u chorych z ZŻG, co może uzasadniać w niektórych przypadkach bardziej agresywne początkowe leczenie ZP (np. leczenie trombolityczne, umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej, bardziej intensywne leczenie przeciwkrzepliwie) niż ZŻG;
- ryzyko nawrotu ŻChZZ w postaci ZP po ZP jest 3-krotnie większe niż po ZŻG, co może uzasadniać bardziej agresywne początkowe leczenie ZP lub przedłużone leczenie ZP;
- przewlekłe następstwa ZP to upośledzenie czynności serca i płuc, zwłaszcza z powodu nadciśnienia płucnego, a w przypadku ZŻG – zespół pozakrzepowy kończyn dolnych lub górnych, i ta różnica w znaczeniu klinicznym przewlekłych następstw ma największe znaczenie dla zalecenia procedur usuwania zakrzepu u chorych z ZŻG i chorych z ZP.

U chorych ze świeżą ZŻG kończyny dolnej i ze świeżą ZP zaleca się wczesne rozpoczęcie podawania VKA oraz kontynuację leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo przez minimum 5 dni.

Czas leczenia zależy od sytuacji klinicznej. U chorych ze świeżą ŻChZZ, którzy stosują terapię przeciwkrzepliwą zaleca się leczenia długoterminowe tj. do 3 miesięcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Na potrzeby analizy weryfikacyjnej dla leku Lixiana, AOTMiT uzyskała dane z NFZ na temat liczby pacjentów wg rozpoznania głównego oraz współistniejącego wg kodu ICD10: I26, I80, I82 za wszystkie dostępne lata.

Tabela 3. Liczba pacjentów wg rozpoznania ICD 10

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

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

* Łącznie z podkodami

[^] Brak wskazania jakie miesiące są objęte analizą

Źródło: Dane NFZ/ AWA Lixiana

Powyższe dane wskazują, że liczba chorych z rozpoznaniem głównym: zator płucny (I26), zapalenie żył i zakrzepowe zapalenie żył (I80) oraz inne zatory i zakrzepy żyłne (I82) jest zbliżona we wszystkich analizowanych latach. Liczba pacjentów z zatorami płucnymi waha się między 22 tys. a 30 tys. Natomiast liczba chorych z zapaleniem żył i zakrzepowym zapaleniem żył wynosi ~ 3000.

Komentarz Agencji

Z uwagi na fakt, 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. Biorąc jednak pod uwagę tylko te kody ICD – 10, które w swojej nazwie zawierają zwrot „naczyń głębokich” (I80.2), liczba chorych w analizowanych latach wyniosła od 9 305 (w 2015 r.) do 21 284 (w 2011 r.).

² Siła zalecenia: silne [1]; stopień wiarygodności danych: [B] dane z badań z randomizacją z ograniczeniami (niedociągnięcia metodologiczne, wyniki niezgodne lub nieprecyzyjne, lub wątpliwość co do możliwości bezpośredniego odniesienia wyników badań do populacji lub interwencji, której dotyczy zalecenie) lub z badań obserwacyjnych wskazujące na duży efekt interwencji lub silną zależność efektu od dawki.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

25 i 26 stycznia 2017 roku przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę bibliograficzną PubMed,
- GIN (ang. Guidelines International Network) – Niemcy,
- NICE (ang. National Institute for Health and care Excellence) – Anglia i Walia,
- NHMRC (ang. National Health and Medical Research Council) – Australia,
- KCE (ang. Belgian Health Care Knowledge Centre) – Belgia,
- NGC (ang. National Guideline Clearinghouse) przy AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality) – USA,
- NZGG (ang. New Zealand Guidelines Group) – Nowa Zelandia,
- SIGN (ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network) – Szkocja,
- baza Trip (ang. Turning Research Into Practice),
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania,
- European Society of Cardiology, ESC [<http://www.escardio.org/>]
- International Society on Thrombosis and Haemostasis [<https://www.isth.org/>]

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 11 rekomendacji dotyczących wnioskowanych wskazań. Najnowsze pięć rekomendacji odnosi się do stosowania apiksabanu (lek został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu w czerwcu 2014 przez EMA), a 10 do leków z grupy NOAC. Każda rekomendacja wśród opcji terapeutycznych wymienia VKA i HDCz. Leki z grupy NOAC (w tym apiksaban) są wymieniane jako nie mniej skuteczne, w porównaniu do dotychczas stosowanych leków, z potencjalnym mniejszym ryzykiem krwawienia podczas terapii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>MP 2012¹ Polska</p>	<p>W rekomendacji został uwzględniony lek z grupy NOAC- rywaroksaban.</p> <p>Leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) U chorych z potwierdzoną ZŻG kończyn dolnych lub ZP zaleca się niezwłoczne zastosowanie jednej z następujących opcji: HDCz s.c. [1A], HNF i.v. [1A], HNF s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego [1A], HNF s.c. w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego [1A], fondaparynuks s.c. [1A], rywaroksaban (tylko w ZŻG) [1B]. b) U chorych ze świeżą ZŻG kończyn dolnych leczonych VKA oraz u chorych z ZP zaleca się raczej rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo (HDCz, fondaparynuks, HNF i.v., HNF s.c.), niż nierozpoczęcie takiego leczenia [1B]. c) U chorych ze świeżą ZP zaleca się raczej rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo (HDCz, fondaparynuks, HNF i.v., HNF s.c.) niż nierozpoczęcie takiego leczenia [1B]. d) U chorych z ZP wysokiego ryzyka zaleca się niezwłoczne stosowanie HNF [1A]. e) Zaleca się stosowanie raczej HDCz s.c. lub fondaparynuksu niż HNF i.v. [2C dla HDCz, 2B dla fondaparynuksu] lub s.c. [2B dla HDCz, 2C dla fondaparynuksu] u chorych z ZP niewysokiego ryzyka [1A] i u chorych z ZŻG – zarówno w leczeniu szpitalnym, jeżeli jest ono potrzebne [1A], jak i w leczeniu ambulatoryjnym, jeżeli jest ono możliwe [1C]. f) U chorych ze świeżą proksymalną ZŻG kończyn dolnych sugeruje się raczej podanie HDCz lub fondaparynuksu niż HNF i.v. [2C] i niż HNF s.c. [2B dla HDCz, 2C dla fondaparynuksu]. g) U chorych ze świeżą ZŻG kończyny górnej obejmującej żyłę pachową lub żyłę bardziej proksymalną zaleca się raczej niezwłoczne leczenie przeciwkrzepliwie (HDCz, fondaparynuks, HNF i.v., HNF s.c., rywaroksaban) niż niestosowanie takiego leczenia [1B]. h) U chorych ze świeżą ZŻG kończyny górnej obejmującej żyłę pachową lub żyłę bardziej proksymalną sugeruje się raczej stosowanie HDCz i fondaparynuksu niż HNF i.v. [2C] lub HNF s.c.

	<p>[2B].</p> <p>i) U chorych ze świeżą ZŻG kończyny dolnej i ze świeżą ZP zaleca się raczej wczesne rozpoczęcie podawania VKA (tj. w tym samym dniu, w którym rozpoczęto podawanie leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo) niż opóźnione rozpoczęcie podawania VKA, oraz kontynuację leczenia przeciwkrzepliwego pozajelitowo przez co najmniej 5 dni i do czasu uzyskania INR $\geq 2,0$ przez co najmniej 24 godz. [1B].</p> <p>j) U chorych ze świeżą izolowaną dystalną ZŻG kończyny dolnej (żył goleni żył strzałkowej, piszczelowej przedniej lub piszczelowej tylnej] bez zajęcia żyły podkolanowej lub żył bardziej proksymalnych) i bez bardzo nasilonych objawów lub czynników ryzyka narastania zakrzepu sugeruje się raczej powtarzane badania USG żył głębokich przez 2 tygodnie niż niezwłoczne leczenie przeciwkrzepliwie [2C] (Zaleca się leczenie przeciwkrzepliwie, tylko jeśli zakrzep narasta do żył proksymalnych [1B]) a w przypadku silnych objawów lub u pacjentów z czynnikami ryzyka narastania zakrzepu sugeruje się raczej niezwłoczne leczenie przeciwkrzepliwie niż powtarzanie badania USG żył głębokich [2C].</p> <p>Źródło finansowania: wytyczne opublikowane dzięki pomocy finansowej firmy Sanofi. Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> <hr/> <p>¹ Siła zaleceń: 1– silne; członkowie Grupy Roboczej są pewni bilansu korzystnych i niekorzystnych konsekwencji danego postępowania; 2 – słabe; członkowie Grupy Roboczej nie są pewni bilansu korzystnych i niekorzystnych konsekwencji danego postępowania. Jakość danych: A– dane z badań z randomizacją bez istotnych niedociągnięć metodycznych lub dane z badań obserwacyjnych wskazujące na bardzo duży efekt interwencji; B– dane z badań z randomizacją z ograniczeniami (niedociągnięcia metodologiczne, wyniki niezgodne lub nieprecyzyjne, lub wątpliwość co do możliwości bezpośredniego odniesienia wyników badań do populacji lub interwencji, której dotyczy zlecenie) lub z badań obserwacyjnych wskazujące na duży efekt interwencji lub silną zależność efektu od dawki; C– dane z badań obserwacyjnych bez dodatkowych zalet lub z badań z randomizacją ze znacznymi ograniczeniami.</p>
<p>NICE advice 2016 (Aktualizacja 2017) Anglia i Walia</p>	<p>Apiksaban, Dagibatran, Edoksaban, Rywaroksaban są rekomendowane jako opcje terapeutyczne w leczeniu i profilaktyce nawrotów ZP oraz ZŻG.</p>
<p>ACCP 2016² USA</p>	<p>Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia ZŻG i ZP.</p> <p>W rekomendacji wymieniono leki z grupy NOAC, uwzględniając apixaban.</p> <p>1. Dla pacjentów z ZŻG kończyny dolnej lub ZP 3-miesięczna terapia antykoagulantami jest bardziej zalecana niż brak terapii. [1B]</p> <p>2. Jako terapię długoterminową w leczeniu ZŻG kończyny dolnej sugeruje się (poza chorobą nowotworową) 3-miesięczną terapię antykoagulantami tj. dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem i edoksabanem bardziej niż terapię VKA. [2B]</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie są leczeni wymienionymi wyżej antykoagulantami sugeruje się leczenie VKA bardziej niż terapię HDCz.[2C]</p> <p>3. W przypadku pacjentów z ZŻG kończyny dolnej lub ZP z chorobą nowotworową sugerowaną terapią 3-miesięczną jest terapia HDCz bardziej niż VKA, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem i edoksabanem. [2C]</p> <p>4. Pacjentom z ZŻG kończyny dolnej lub ZP, którzy otrzymują rozszerzoną terapię sugeruje się nie zmieniać antykoagulantu po pierwszych trzech miesiącach. [2C]</p> <p>6. U pacjentów z proksymalną ZŻG kończyny dolnej lub ZP spowodowaną nie przez zabieg chirurgiczny, lecz przejściowe czynniki ryzyka, zaleca się leczenie antykoagulantami przez 3 miesiące bardziej niż krótsze lub dłuższe terminowe.[1B] Zwiększa w przypadku małego i umiarkowanego ryzyka krwawień [2B] oraz w przypadku dużego ryzyka krwawień [1B].</p> <p>7. U pacjentów z izolowaną dystalną ZŻG kończyny dolnej spowodowaną chirurgicznie lub niechirurgicznymi przejściowymi czynnikami ryzyka, sugeruje się leczenie antykoagulantami przez 3 miesiące bardziej niż krótsze leczenie [2C] i zaleca się leczenie antykoagulantami przez 3 miesiące bardziej niż leczenie przewlekłe czy leczenie dłuższe terminowe (6,12, 24 mies.) [1B].</p> <p>8. U pacjentów z samoistną ZŻG kończyn dolnych (izolowaną dystalną lub proksymalną) lub ZP zaleca się leczenie antykoagulantami przynajmniej przez 3 miesiące bardziej niż krótszą terapię lub dłuższą terminową. [1B]</p> <p>9. U pacjentów z pierwszym epizodem samoistnej proksymalnej ZŻG kończyny dolnej lub ZP, u których występuje niskie lub umiarkowane ryzyko krwawienia sugeruje się przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [2B], u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się 3-miesięczną terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż przewlekłą. [1B]</p> <p>10. Pacjentom z drugim epizodem samoistnej ZŻG lub ZP, u których występuje niskie ryzyko krwawienia zaleca się przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [1B], umiarkowane ryzyko- sugeruje przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [2B], wysokie ryzyko- sugeruje 3-miesięczną bardziej niż przewlekłą [2B].</p> <p>11. U pacjentów z ZŻG kończyny dolnej lub ZP z chorobą nowotworową, którzy nie charakteryzują się wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [1B], a którzy charakteryzują się wysokim ryzykiem krwawienia sugeruje przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [2B].</p>

	<p>14. Pacjentom z ostrą izolowaną ZŻG kończyny dolnej, którzy są poddawani kuracji przeciwkrzepliwej zaleca się stosowanie tego samego antykoagulantu jak w przypadku pacjentów z ostrą proksymalną ZŻG. [1B]</p> <p>15. Pacjentom z ostrą izolowaną ZŻG kończyny dolnej, którzy są poddawani badaniom obrazowym nie zaleca się terapii przeciwkrzepliwej jeśli skrzeplina się nie rozszerza [1B], sugeruje terapię przeciwkrzepliwą jeśli skrzeplina się rozszerza, ale pozostaje ograniczona do żył dystalnych [2C], zaleca terapię przeciwkrzepliwą jeśli skrzeplina rozszerza się do żył proksymalnych [1B].</p> <p>16. Pacjentom z ostrą proksymalną ZŻG kończyny dolnej sugeruje się samą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż stosowanie leczenia trombolitycznego celowanego (ang. catheter-directed thrombolysis-CDT). [2C]</p> <p>29. Chorym z nawrotem ŻChZZ stosującym terapię VKA w zakresie terapeutycznym lub przyjmującym dabigatran, rywaroksaban, ap ksaban lub edoksaban sugeruje się zmianę leczenia na co najmniej tymczasową terapię HDCz. [2C]</p> <p>30. Chorym z nawrotem ŻChZZ stosującym długoterminową terapię HDCz sugeruje się zwiększenie dawki HDCz o ok. ¼-½. [2C]</p> <p>Autorzy sugerują, aby u pacjentów z niestrawnością i historią krwawień żołądkowo jelitowych stosować VKA lub apixaban.</p> <p>Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Źródło finansowania: środki własne ACCP.</p> <hr/> <p>²Siła rekomendacji GRADE w ACCP: 1A- silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody; 1B- silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody; 1C- silna rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody; 2A- słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody; 2B- słaba rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody; 2C- słaba rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody.</p>
<p>JACC 2016 USA</p>	<p>Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia ZP.</p> <p>W rekomendacji wymieniono leki z grupy NOAC, uwzględniając ap ksaban.</p> <p>Stosowanie pełnych dawek leków fibrynolitycznych jako leczenie początkowe przy średnim ryzyku zatoru płucnego ma niekorzystną ocenę bilansu korzyści i ryzyka. Inwazyjne metody cewnikowania są rekomendowane dla pacjentów ze wskazaniem do leczenia reperfuzyjnego i wysokim ryzykiem krwawienia. Doustne leki przeciwzakrzepowe- rywaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban są wskazane przy leczeniu i profilaktyce, wykazując nie mniejszą skuteczność i lepsze bezpieczeństwo w porównaniu z tradycyjnymi środkami - heparyną i VKA. Nie są jednak wskazane dla pacjentów z chorobą nowotworową, niewydolnością nerek, kobiet w ciąży i karmiących. Stosowanie filtrów żyły głównej jako wspomaganie leczenia antykoagulantami nie wykazuje wpływu na polepszenie wyników leczenia w perspektywie 3 i 6 miesięcy. Długotrwałe leczenie antykoagulantami, w tym apiksabanem jest wskazane także jako wtórna profilaktyka po zatorowości płucnej.</p> <p>Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Nie znaleziono informacji na temat finansowania.</p>
<p>NICE 2012 (Aktualizacja 2015) Anglia i Walia</p>	<p>Rekomendacja dotyczy diagnozowania i postępowania w przypadku ŻChZZ:</p> <ol style="list-style-type: none"> Chory z potwierdzoną proksymalną ZŻG i ZP powinni być leczeni HDCz lub fondaparinuxem. Pacjenci z ZŻG lub ZP i ciężką niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności nerek powinni stosować HNF lub HDCz z dostosowaniem dawki leku. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy rozważyć terapię z użyciem HNF. U pacjentów z ZP i niestabilnością hemodynamiczną zaleca się leczenie z użyciem HNF i rozważenie terapii trombolitycznej. Terapię HDCz należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe i kontynuować przez 5 dni lub do osiągnięcia INR≥2 przez co najmniej 24 godziny. Chorym z aktywnym nowotworem i zdiagnozowaną ZP lub proksymalną ZŻG rekomenduje się terapię HDCz, która powinna być kontynuowana przez 6 miesięcy. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści dalszego leczenia. Chorym ze zdiagnozowaną proksymalną ZŻG należy podać VKA w ciągu 24 godzin od postawienia diagnozy i kontynuować leczenie przez 3 miesiące. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści przedłużenia leczenia. Pacjentom z samoistną ZP lub proksymalną ZŻG należy podawać VKA powyżej 3 miesięcy, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu ZŻG oraz zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć podanie leków trombolitycznych za pomocą cewnika bezpośrednio do żyły u pacjentów z objawową zakrzepicą żył udowych lub biodrowych, których objawy trwają mniej niż 14 dni, mają dobry stan funkcjonalny, przewidywaną długość życia ≥ 1 rok, niskie ryzyko krwawienia. Terapię trombolityczną należy rozważyć u pacjentów z ZP i hemodynamiczną niestabilnością, ale nie należy stosować u pacjentów ze stabilnością hemodynamiczną niezależnie od tego, czy występuje dysfunkcja prawej komory. Należy stosować filtry żyły głównej u pacjentów z proksymalną ZŻG lub ZP, którzy nie mogą przyjmować antykoagulantów i zaprzestać ich używania w sytuacji, gdy przyjmowania antykoagulantów jest możliwe.

	Nie znaleziono informacji na temat konfliktów interesów oraz finansowania.
DGA 2015 Niemcy	<p>Rekomendacja dotyczy diagnostyki i leczenia zakrzepicy żyłnej i ZP u dorosłych. Wśród leków NOAC występuje także apiksaban.</p> <p>Doustne antykoagulanty aktualnie stosowane w przypadku zakrzepicy żyłnej lub ZP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apiksaban – jako początkowe leczenie 10 mg 2 razy dziennie przez 7 dni, następnie 5 mg dwa razy dziennie • Edoksaban - jako początkowe leczenie po przynajmniej 5-ciu dniach leczenia HNF, HDCz, lub fondaparynuksiem, dawkowanie: 60 mg, 1 raz dziennie, • Dabigatran - po przynajmniej 5-ciu dniach leczenia HNF, HDCz, lub fondaparynuksiem, dawkowanie: 150 mg, 2 razy dziennie, • Riwaroksaban – jako początkowe leczenie 15 mg, 2 razy dziennie przez 3 tygodnie, następnie 1 raz dziennie <p>Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów i nie brali udziału w tworzeniu odpowiednich części rekomendacji. Rekomendacja nie jest finansowana ze źródeł komercyjnych.</p>
SIGN 2014 Szkocja	<p>Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia ZŻG i ZP. Wytyczne wymieniają dabigatran i rywaroksaban jako leki stosowane w profilaktyce ŻCHZZ po operacji stawu biodrowego lub kolanowego.</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Pacjentom z podejrzeniem ZP lub ZŻG zaleca się stosowanie terapii z użyciem dawki terapeutycznej HDCz lub fondaparynuksu do czasu, aż diagnoza zostanie uznana za bardzo mało prawdopodobną. b) W przypadku potwierdzenia ZP zaleca się równoległe stosowanie terapii VKA. Kontynuacja terapii z użyciem heparyny lub fondaparynuksu zalecana jest do czasu utrzymania wskaźnika INR $\geq 2,0$ przez co najmniej 5 dni. Nie zaleca się rutynowego leczenia trombolitycznego u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem ZP. c) Filtry żyły głównej powinny być stosowane w przypadku przeciwwskazań do stosowania antykoagulantów. U pacjentów z ZŻG kończyn dolnych stosowanie HNF i.v. może być odpowiednią alternatywą w niektórych przypadkach: gdy rozważane jest leczenie trombolityczne, gdy pacjent jest bezpośrednio po operacji lub gdy istnieje szczególne ryzyko krwawienia. d) Pacjenci z ŻChZZ kończyn dolnych i nowotworem powinni być leczeni HDCz (bardziej preferowana metoda wyboru niż VKA) przez okres od 3 do 6 miesięcy. Po tym okresie należy wykonać bilans korzyści i ryzyka. e) Po pierwszym epizodzie ZŻG kończyn dolnych lub ZP powinno rozpocząć się leczenie VKA. Stosowanie HDCz jest alternatywną terapią, którą należy rozważyć, jeśli terapia VKA jest problematyczna, np. z powodu słabej intensywności koagulacji. f) U pacjentów z nowotworem należy rozważyć terapię z użyciem raczej HDCz niż warfaryny. Po przerwaniu terapii VKA nie zaleca się stosowania aspiryny i statyny w celu zapobiegania nawrotom ŻChZZ. <p>Nie znaleziono informacji na temat konfliktów interesów oraz finansowania.</p>
ESC 2014 Europa	<p>Rekomendacja dotyczy rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej. Rekomendacja wymienia leki z grupy NOAC, w tym apiksaban.</p> <p>W fazie ostrej zaleca się HNF (dożylnie), HDCz (podskórnie) lub fondaparynuks (podskórnie) przez 5-10 dni. Do wstępnej antykoagulacji w ZP bardziej niż HNF preferowane są HDCz lub fondaparynuks, ponieważ ich podanie wiąże się z mniejszym ryzykiem poważnych krwawień i małopłytkowości wywołanej heparyną. HNF zaleca się u pacjentów, u których rozważa się zastosowanie pierwotnej reperuzji, jak również u osób z poważnymi zaburzeniami czynności nerek lub znaczną otyłością. Podawanie VKA powinno się zająć się z podawaniem heparyny pozajelitowo. Alternatywnie można podawać leki z grupy NOAC: dabigatran lub edoksaban. Jeśli zamiast tego podaje się rywaroksaban lub apiksaban; leczenie doustne jednym z tych leków należy rozpocząć bezpośrednio lub 1–2 dni po podawaniu HNF, HDCz lub fondaparynuksu. Leki te wykazują zbliżoną skuteczność, a ponadto są bezpieczniejsze (szczególnie pod względem poważnych krwawień) niż standardowa terapia heparyną lub doustnym VKA.</p> <p>W niektórych przypadkach przedłużone podawanie antykoagulantów będzie potrzebne przez okres powyżej 3 miesięcy lub nawet dożywotnio w ramach prewencji wtórnej. Obecnie leczenie za pomocą NOAC może być postrzegane jako alternatywa dla standardowej terapii.</p> <p>Nie znaleziono informacji na temat konfliktów interesów oraz finansowania.</p>
IUA 2013 Międzynarodowe	<p>Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia ZŻG i ZP. W rekomendacji wymieniono leki z grupy NOAC, dabigatran i rywaroksaban w leczeniu ZŻG.</p> <p>ZŻG</p> <ol style="list-style-type: none"> b) Pacjenci w początkowym leczeniu powinni otrzymywać dożylnie HNF, HDCz lub fondaparynuks przez przynajmniej 5 dni aż do czasu kiedy INR osiągnie wartości z przedziału (2,0-3,0). HDCz jest preferowana u większości pacjentów. c) Do leczenia należy wprowadzić VKA i kontynuować przyjmowanie zgodnie z INR. d) Rywaroksaban lub dabigatran są alternatywnymi środkami leczniczymi. Rywaroksaban może być stosowany jako oddzielna terapia, a dabigatran powinien być poprzedzony tygodniowym leczeniem innym antykoagulantem, HDCz lub fondaparynuksiem. e) U kobiet w ciąży i do 6 miesięcy po porodzie HDCz może być stosowana jako opcja leczenia do

	<p>wyboru.</p> <p>f) HDCz przyjmowana przez 3-6 miesięcy może być traktowana jako alternatywa dla terapii VKA.</p> <p>g) Pacjenci z ZŻG łydki powinni być leczeni antykoagulantami przez 3 miesiące lub poddani 2 razy ultrasonografii jeżeli antykoagulacja jest niewskazana.</p> <p>h) Celowana tromboliza jest rekomendowana pacjentom z ostrą biodrowo-udową ZŻG.</p> <p>i) Trombektomia mechaniczna (bez leczenia trombolitycznego) nie jest zalecana pacjentom z ostrą ZŻG.</p> <p>j) Pacjenci poddawani celowanej lub farmakomechanicznej trombolizie powinni stosować antykoagulanty przez taki sam okres i z taką samą intensywnością.</p> <p>k) Chirurgiczna trombektomia powinna być rozważona u pacjentów z objawową biodrowo-udową ZŻG, którzy nie kwalifikują się do zabiegu trombolizy cewnikowej.</p> <p>ZP</p> <p>a) U pacjentów ZŻG lub ZP i z nowotworem jako leczenie początkowe i długoterminowe należy stosować HDCz przez 3-6 miesięcy.</p> <p>b) Pacjenci z ZP lub proksymalną ZŻG z przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliowego oraz pacjenci z ostrym nawrotem ZP pomimo leczenia przeciwkrzepliowego powinni otrzymać filtr żyły głównej.</p> <p>c) Pacjenci z masywną ZP oraz z ostrą ZP powinni być poddani terapii trombolitycznej, jeżeli nie ma czynników ryzyka powikłań krwawienych.</p> <p>d) Terapia trombolityczna nie jest rekomendowana u pacjentów z niskim ryzykiem ZP.</p> <p>e) U pacjentów z ostrą ZP oraz w przypadku niepowodzenia terapii trombolitycznej alternatywą leczenia jest interwencja cewnikowa lub chirurgiczna embolektomia.</p> <p>f) Najodpowiedniejszą terapią dla pacjentów z ostrą ZP i niskim ryzykiem krwawienia jest terapia przeciwkrzepliwa.</p> <p>g) U pacjentów z ostrą ZP i słabą rezerwą krążeniową należy rozważyć filtr żyły głównej.</p> <p>h) Pacjenci, którym został zaimplementowany filtr żyły głównej z powodu przeciwwskazań do antykoagulacji, powinni powrócić do terapii przeciwkrzepliwej, gdy te przeciwwskazania ustąpią.</p> <p>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</p> <p>Wytyczne powstały dzięki finansowaniu następujących firm: Abbott Laboratories, Advanced Technology Laboratories, AstraZeneca, Aventis, Bayer, Behringwerke/Hoechst AG, Boehringer Ingelheim Ltd, Braun, Covidien, Italfarmaco Spa, Kendall UK, Kendall HealthCare Inc, Knoll AG, Leo Pharmaceutical Products, Lilly Industries Ltd, Novamedix, Novartis, Novo Nordisk Pharmaceutical Ltd, N V Organon, Pentapharm, Pfizer, Pharmacia AB, Porton Products Ltd, Sanofi-Synthelabo, SanofiAventis, Tycos Healthcare, and Wyeth-Ayerst Laboratories.</p>
<p>ICSI 2013 USA</p>	<p>Rekomendacja dotyczy diagnostyki i leczenia ŻCHZZ.</p> <p>W rekomendacji zostały uwzględnione leki z grupy NOAC- rywaroksaban i dabigatran. Nie uwzględniono apixabanu.</p> <p>a) Pacjenci z ZP powinni być początkowo leczeni HNF, HDCz lub fondaparyneksem.</p> <p>b) Większość pacjentów z ZŻG powinna być początkowo leczona HDCz, lub fondaparyneksem.</p> <p>c) Należy stosować HDCz u pacjentów z ŻCHZZ i nowotworem.</p> <p>d) Rywaroksaban może zostać rozważony w początkowym leczeniu zarówno ZP, jak i ZŻG bez dodatkowych antykoagulantów.</p> <p>e) Należy stosować warfarynę w celu przedłużenia terapii przeciwkrzepliwej.</p> <p>f) Można rozważyć stosowanie rywaroksabanu w celu kontynuacji terapii przeciwkrzepliwej.</p> <p>g) Przyjmowanie heparyny, fondaparyneksu i warfaryny należy rozpocząć w tym samym czasie.</p> <p>h) HNF lub HDCz lub fondaparyneksu powinny być stosowane przez co najmniej 5 dni i kontynuowane do czasu gdy INR $\geq 2,0$ przez 2 kolejne dni.</p> <p>i) Czas terapii przeciwkrzepliwej powinien być dobierany indywidualnie.</p> <p>Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Źródło finansowania: rekomendacja finansowana ze środków ICSI oraz częściowo z grantu przyznanego przez Robert Wood Johnson Foundation.</p>
<p>AHA 2011³ USA</p>	<p>Rekomendacja dotyczy diagnostyki i leczenia masywnej i submasywnej ZP, biodrowo-udowej ZŻG oraz chronicznego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Rekomendacje uwzględniają możliwość leczenia dabigatranem jako opcję terapeutyczną w przewlekłej terapii przeciwzakrzepowej.</p> <p>a) Terapia przeciwkrzepliwa HDCz [I A], HNF (i.v) [I A], HNF(s.c.) [I B] lub fondaparyneksem [I A] jest terapią odpowiednią dla pacjentów ze zdiagnozowaną ZP (z umiarkowanym lub wysokim prawdopodobieństwem choroby [IC]), którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania antykoagulantów.</p> <p>b) Stosowanie leków trombolitycznych jest uzasadnione w przypadku pacjentów z ciężką ostrą ZP z akceptowalnym ryzykiem krwawienia [IIa.B]; ale nie są rekomendowane dla pacjentów z niskim ryzykiem ZP lub submasywną ostrą ZP z lekką dysfunkcją RV, lekką martwicą mięśnia sercowego i niepogarszającym się stanem klinicznym. [III B]</p> <p>c) Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną ostrą ZP lub proksymalną ZŻG mający przeciwwskazania do leczenia antykoagulantami lub z krwawieniem powinni mieć zaimplementowany filtr żyły głównej (IVC). [I C]</p>

	<p>ZŻG:</p> <ol style="list-style-type: none"> Antykoagulanty powinny zostać przywrócone w przypadku pacjentów z zaimplementowanym filtrem żyły głównej, gdy ustąpią przeciwwskazania do stosowania antykoagulantów lub krwawienie. [I B] W przypadku braku podejrzenia lub potwierdzonej małopłytkowości poheparynowej pacjenci z biodrowo-udową ZŻG powinni otrzymywać terapię antykoagulantami - dożylną HNF [I A], podskórnymi szczepionkami HNF [I B], HDCz [I A], fondaparynuksem [I A]. Pacjenci z małopłytkowością poheparynową powinni otrzymać inhibitor trombiny. [I B] Pacjenci z ZŻG, którzy otrzymują doustną warfarynę jako początkowe długoterminowe leczenie przeciwkrzepliwe powinni równolegle przyjmować leki stosowane w terapii początkowej przez co najmniej 5 dni, do momentu uzyskania wskaźnika INR $\geq 2,0$ przez co najmniej 24 godz., a następnie do utrzymania INR w zakresie 2,0-3,0. [I A] Pacjenci z pierwszym epizodem ZŻG związanym z odwracalnym głównym czynnikiem ryzyka powinni przerwać terapię antykoagulantami po 3 miesiącach. [I A] Pacjentom z nawracającą lub samoistną ZŻG zaleca się terapię antykoagulantami przez co najmniej 6 miesięcy oraz przeprowadzenie bilansu korzyści i ryzyka wynikających z kontynuacji terapii antykoagulantami. [IA] Pacjenci z nowotworem i ZŻG powinni stosować HDCz przez 3 do 6 miesięcy lub do czasu występowania lub leczenia nowotworu. [I A] U dzieci może zostać rozważona monoterapia HDCz. [IIb. C] <p>Nie znaleziono informacji na temat konfliktów interesów oraz finansowania.</p> <p>³Siła rekomendacji: I A- opcja terapeutyczna jest rekomendowana, wskazana, użyteczna i efektywna; I B- opcja terapeutyczna jest uzasadniona, może być rekomendowana i wskazana, może być użyteczna i efektywna; II A- opcja terapeutyczna może być rozważona, uzasadniona, użyteczność i efektywność nie jest pewna; III- opcja terapeutyczna nie jest rekomendowana, nie powinna być stosowana.</p>
--	---

ZŻG– zakrzepica żył głębokich; ZP– zatorowość płucna; ŻChZZ– żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; HDCz– heparyna drobnocząsteczkowa; HNF– heparyna niefrakcjonowana; VKA– antagoniści witaminy K; NOAC– nowe doustne antykoagulanty; RV– prawa komora serca; i.v. – dożylnie; s.c. – podskórnice [Źródło: AWA Lixiana 190/2016 <http://bipold.aotm.gov.pl/>]

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Ireneusz Nawrot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Angiologii	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba osób w Polsce ze wnioskowanym wskazaniem i liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku	<p>Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej</p> <p>Rywaroksaban, Ap ksaban – ok. 20%.</p> <p>Zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych</p> <p>rywaroksaban i apiksaban – ok. 40%</p> <p>Częstość jej występowania w ogólnej populacji oceniana jest na 70–160 przypadków rocznie na 100 tys. mieszkańców. Z danych statystycznych wynika, że roczna zapadalność na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową wynosi 1–2/1000 osób populacji ogólnej. W Polsce zapada rocznie ok. 50-70 tys. Są to dane szacunkowe ze względu na skąpą i nietypową,</p>	<p>Badania przeprowadzone w Europie Zachodniej, USA, Australii i Ameryce Południowej wykazały, że roczna zachorowalność na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową waha się od 0,75 do 2,69/1000 osób ogólnej populacji. Zachorowalność wzrasta a wiekiem i w grupie wiekowej ≥ 70 wynosi 2 – 7/1000, a wśród osób w wieku ≥ 80 – 3 – 12/1000. W związku ze starzeniem się populacji problem zachorowań na tę chorobę będzie narastał. Na podstawie danych z USA i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku około 56 000 osób zapada na objawową zakrzepicę żył głębokich, a około 35 000 doznaje objawowej zatorowości płucnej (dane szacunkowe).</p> <p>Nie mam możliwości oszacowania ilości pacjentów</p>	<p>Zgodnie z danymi zawartymi w mapach potrzeb zdrowotnych w 2014 rku, zapadalność rejestrowana dla rozpoznania " Zakrzepica i/lub zatorowaść płucna" wynosiła 88700 przypadków (...). Należy przypuszczać, że liczba nowych zachorowań w ciągu każdego roku jest zbliżona do tych wartości. Liczba chorych leczonych przewlekle nowymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (w tym apiksabanem) jest trudna do ustalenia, trudno bowiem określić odsetkowy udział poszczególnych leków w leczeniu chorych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.</p>

	często mylącą symptomatologię	kwalfikujących się do leczenia apiksabanem, gdyż nie znam charakterystyki grupy osób chorującej na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową w Polsce. Nie wiadomo także, jaki odsetek zachorowań dotyczy niesprowokowanej zakrzepicy, w której jest wskazane stosowanie przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego.	
Wszystkie inne wskazania, w których jest możliwe (klinicznie akceptowalne) stosowanie wnioskowanej technologii medycznej	Profilaktyka udaru mózgu i zatorowości ogólnoustrojowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Chociaż apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną, może mieć zastosowanie w profilaktyce udaru u chorych z migotaniem przedsionków i przewlekłym niedokrwieniem kończyn (PAD). Biorąc pod uwagę, że u ok. 1-2% populacji dorosłych występuje migotanie przedsionków to w tych wskazaniach odsetek chorych, którym będzie ordynowany apiksaban wg mojej opinii nie powinien przekroczyć 10.	Ap ksaban jest lekiem stosowanym w wielu krajach, z dobrymi wynikami, w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym w niezastawkowym migotaniu przedsionków. Dane z zachorowalności w gestii kardiologów.	Zgodnie z ChPL wskazania do stosowania apiksabanu są następujące: 1. Zapobieganie epizodom ZChZZ u dorosłych pacjentów po planowanej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. 2. Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieniny, wiek > 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca objawowa, niewydolność serca. 3. Leczenie ZZG i ZP oraz zapobieganie ZZG i ZP u dorosłych. Zapadalność rejestrowanych zastosowań leków przeciwzakrzepowych ze wskazań wymienionych w punktach 1 i 2 znają z pewnością specjaliści krajowi w dziedzinie ortopedii i traumatologii oraz kardiologii. Zapadalność rejestrowana dla rozpoznań „Zakrzepica i ZP w 2014 roku wynosiła 88700 przypadków, natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100000 ludności wyniósł 233,4.
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej Heparyna niefrakcjonowana (HNF) – ok. 8% Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) – ok. 90% Antagoniści wit. K – raczej jako kontynuacja rozpoczętego leczenia HNF/HDCz – ok. 90% Fondaparynuks szczególnie w sytuacjach powikłanych małopłytkowością indukowaną heparyną (HIT) – ok. 2% Zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych acenokumarol i warfaryna - ok. 90%	W Polsce stosuje się następujące leki przeciwkrzepliwie w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej: Heparyna niefrakcjonowana, Heparyny drobnocząsteczkowe, Fondaparynuks, Warfaryna, Acenokumarol, Dabigatran, Rywaroksaban, Ap ksaban Nie potrafię określić, jaki odsetek pacjentów otrzymuje poszczególny lek.	
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej	Antagoniści wit. K – jako kontynuacja rozpoczętego leczenia HNF/HDCz i w zapobieganiu nawrotowej	Refundacja ap ksabanu przyczyni się do częściowego zmniejszenia zużycia pozostałych leków	Zastosowanie nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (w tym apiksabanu) może spowodować zmniejszenie

<p>najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją</p>	<p>zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.</p>	<p>przeciwniępliwych. Nie potrafię określić w jakim stopniu.</p>	<p>stosowanych antagonistów witaminy K (acenokumarolu, warfaryny) oraz heparyn drobnocząsteczkowych.</p>
<p>Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>Heparyna niefrakcjonowana (HNF) Heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) Antagoniści wit. K – jako kontynuacja rozpoczętego leczenia HNF/HDCz i w zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.</p> <p>Najtańszą technologią jest oczywiście stosowanie niefrakcjonowanej heparyny, ale biorąc pod uwagę koszt związany z hospitalizacją, oznaczaniem wskaźnika aPTT to zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w połączeniu z leczeniem w trybie ambulatoryjnym generuje najniższe koszty leczenia.</p>	<p>Heparyna standardowa + warfaryna albo acenokumarol w leczeniu początkowym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, warfaryna albo acenokumarol w leczeniu długoterminowym i przewlekłym.</p>	<p>Najtańszą metodą leczenia jest stosowanie jest heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej. Kontynuacja leczenia oraz metody zapobiegania nawrotowej ZZG jest stosowanie doustnych leków przeciwniępliwych z grupy antagonistów witaminy K(...). Niedogodnością tej metody jest konieczność kontroli wskaźników krzepnięcia (INR).</p>
<p>Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>W początkowej fazie tj. do ok. 7 dni heparyna niefrakcjonowana (HNF) /heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz)/fondaparynuks szczególnie w sytuacjach powikłanych małopłytkowością indukowaną heparyną (HIT). Antagoniści wit. K jako kontynuacja rozpoczętego leczenia HNF/HDCz.</p>	<p>Bezpośrednio działające doustne antykoagulanty (DOAC) - apiksaban, rywaroksaban i dabigatran wykazują podobną skuteczność w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jak leczenie standardowe (heparyna standardowa albo drobnocząsteczkowa plus warfaryna)</p>	<p>Leki stosowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe) oraz doustne leki przeciwniępliwie (antagoniści witaminy K oraz nowe doustne leki przeciwniępliwie) charakteryzują się podobną skutecznością(...).</p>
<p>Technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych/stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>W początkowej fazie tj. do ok. 7 dni heparyna niefrakcjonowana (HNF) /heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz)/fondaparynuks szczególnie w sytuacjach powikłanych małopłytkowością indukowaną heparyną (HIT). Antagoniści wit. K jako kontynuacja rozpoczętego leczenia HNF/HDCz. W wybranych sytuacjach można od samego początku zastosować doustne leki przeciwniępliwie nie będące antagonistami wit.K.</p>	<p>Wg 10. wytycznych profilaktyki i leczenia ŻChZZ, opracowanych w 2016 r. przez ekspertów American College of Chest Physicians i zaakceptowanych przez ISTH (Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy) bezpośrednio działające doustne antykoagulanty (DOAC) - apiksaban, rywaroksaban i dabigatran – są lekami preferowanymi w pierwszych 3 miesiącach leczenia ŻChZZ u pacjentów bez choroby nowotworowej. Uzasadnieniem tego zalecenia jest podobna skuteczność w porównaniu z VKA, a zmniejszone ryzyko poważnych krwawień, w tym krwawień śródczaszkowych i krwotocznych udarów mózgu oraz większy komfort leczenia.</p>	<p>Leki stosowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (heparyna niefrakcjonowana, heparyny drobnocząsteczkowe) oraz doustne leki przeciwniępliwie (antagoniści witaminy K oraz nowe doustne leki przeciwniępliwie) charakteryzują się podobną skutecznością. Zalecenia dotyczące ich stosowania znajdują się w zaleceniach American College of Chest Physicians z 2012 roku oraz w najnowszej aktualizacji wytycznych dotyczących profilaktyki i leczenia dokonanej przez American College of Chest Physicians w 2016 roku.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. Z 2016 r. poz. 133), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach są: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w formie roztworu do wstrzykiwań, dabigatranum etexilatium w formie kapsułek twardych, acenocoumarolum, warfarinum w formie tabletek oraz rivaroxabanum w formie tabletek powlekanych. Wymienione leki dostępne są za odpłatnością ryczałtową, a dabigatranum etexilatium i rivaroxabanum za odpłatnością 30%.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela . Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K								
Acenocoumarolum	Acenocoumarol WZF, tabl., 4 mg	60 szt.	5909990055715	8,32	8,74	11,86	Ryczałt	5,12
Warfarinum	Warfin, tabl., 3 mg	100 szt. (1 stoik po 100 szt.)	5909990622368	14,47	15,19	9,88	Ryczałt	12,25
	Warfin, tabl., 5 mg	100 szt. (1 stoik po 100 szt.)	5909990622382	23,33	24,5	16,47	Ryczałt	19,08
22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych								
Dabigatranum etexilatium	Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	5909990641260	135	141,75	60,25	30%	109,25
	Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg	30 kaps.	5909990887453	135,84	142,63	82,14	30%	96,67
Dalteparinum natricum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776412	44,38	46,6	40,17	Ryczałt	17,30
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990776511	92,01	96,61	80,33	Ryczałt	30,87
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990949410	137,89	144,78	120,5	Ryczałt	41,15
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990949519	113,38	119,05	100,41	Ryczałt	34,65
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990949618	137,89	144,78	120,5	Ryczałt	41,15
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717	156,11	163,92	144,59	Ryczałt	37,87
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990958818	82,95	87,1	80,33	Ryczałt	21,36
	Enoxaparinum natricum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990048328	47,97	50,37	40,17	Ryczałt
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990048427	96,41	101,23	80,33	Ryczałt	35,49
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990774821	135,53	142,31	120,5	Ryczałt	38,68
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990774920	265,39	278,66	200,83	Ryczałt	99,97
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990775026	175,12	183,88	160,66	Ryczałt	42,88
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990891429	292,08	306,68	240,99	Ryczałt	89,76

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990891528	345,84	363,13	301,24	Ryczałt	88,85
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	5906395161010	32,83	34,47	40,17	Ryczałt	5,17
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5906395161034	65,66	68,94	80,33	Ryczałt	3,2
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5906395161058	98,5	103,43	117,1	Ryczałt	3,2
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5906395161072	131,33	137,9	153,3	Ryczałt	4,27
	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5906395161096	164,16	172,37	189,18	Ryczałt	5,33
Nadroparinum calcium	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990075621	47,97	50,37	40,17	Ryczałt	21,07
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990075720	103,47	108,64	80,33	Ryczałt	42,9
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990075829	160,54	168,57	133,88	Ryczałt	52,49
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990716821	64,39	67,61	53,55	Ryczałt	26,36
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990716920	128	134,4	107,11	Ryczałt	43,59
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990836932	183,88	193,07	160,66	Ryczałt	52,07
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	5909990837038	263	276,15	214,21	Ryczałt	84,73
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	5909990837137	307,17	322,53	267,77	Ryczałt	80,11
Rivaroxabanum	Xarelto, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	5909990910601	128,82	135,26	84,35	30%	87,96
	Xarelto, tabl. powł., 15 mg	42 szt.	5909990910663	386,47	405,79	253,04	30%	246,59
	Xarelto, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	5909990910700	128,82	135,26	112,46	30%	69,87

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. Z 2016 r. poz. 133)

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Eliquis (apiksaban) we wnioskowanym wskazaniu wskazał: 2 preparaty z grupy nowych doustnych antykoagulantów (NOAC), mianowicie rywaroksaban i dabigatran, heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, nadroparyna) – jako jeden komparator oraz antagonistów witaminy K (warfarynę i acenokumarol) również jako jeden komparator. Ponadto, na potrzeby przeprowadzenia porównań pośrednich dodatkowym komparatorem w profilaktyce wtórnej ZZG i/lub ZP, wnioskodawca wybrał placebo. W poniższej tabeli zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy		Ocena wyboru wg analityków Agencji
rywaroksaban (Xarelto)		„W wytycznych ACCP z 2016 r. w przypadku ŻChZZ u pacjentów bez choroby nowotworowej jako leki pierwszego wyboru w długoterminowym leczeniu przeciwzakrzepowym	
dabigatran (Pradaxa)	„Wszystkie powyższe leki są rekomendowane do stosowania w terapii ŻChZZ przez najnowsze wytyczne ACCP z 2016 r. (które są zwykle podstawą dla opracowywania wytycznych krajowych, w tym polskich)	rekomendowane są leki z grupy NOAC, czyli dabigatran, rywaroksaban, apiksaban i edoksaban. W dalszej kolejności zalecane są leki z grupy VKA, a następnie HDCz.”	- zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej,
Heparyny drobnocząsteczkowe: – dalteparyna (Fragmin), – enoksaparyna (Clexane, Clexane forte), – nadroparyna (Fraxiparine, Fraxodi)	(...) Powyższe leki stanowią wszystkie refundowane w Polsce substancje czynne, które można zastosować w analizowanym wskazaniu. Ponadto wybrane komparatory są zalecane we wnioskowanym wskazaniu przez aktualne wytyczne kliniczne.”	„W przedstawionych w niniejszym dokumencie zaleceniach nie wyróżniono żadnej z heparyn drobnocząsteczkowych, co wskazuje na ich porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo. Zasadnym więc jest traktowanie ich jako jednego komparatora”	- stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce - finansowane w Polsce ze środków publicznych,
Antagoniści witaminy K: – warfarinum (Warfin), – acenokumarol (Acenocumarol WZF)		Analogicznie jak w przypadku heparyn drobnocząsteczkowych, antagonistów wit. K traktuje się jako jeden komparator.	

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 28 grudnia 2016 r. Xarelto nie jest refundowany w leczeniu ZP. Wskazanie refundacyjne dla tego produktu leczniczego to *Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia*. Jest to wskazanie węższe niż to dla analizowanego wniosku leku Eliquis.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną lub dorośli z ryzykiem nawrotu zakrzepicy żył głębokich i/lub zatorowości płucnej	niespełnienie kryteriów włączenia	Populacja docelowa zgodna z wnioskiem refundacyjnym, zarejestrowanym wskazaniem
Interwencja	Produktu leczniczy apiksaban	-	Dawkowanie zgodne z ChPL Eliquis.
Komparatory	leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: - terapia standardowa (heparyny drobnocząsteczkowe/antagoniści witaminy K) - dabigatran - rywaroksaban - heparyny drobnocząsteczkowe profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich: - dabigatran - rywaroksaban - heparyny drobnocząsteczkowe - antagoniści witaminy K - placebo (komparator na użytek porównania pośredniego) heparyny drobnocząsteczkowe obejmowały refundowane w Polsce: dalteparynę, enoksaparynę i nadroparynę; natomiast do antagonistów witaminy K należała warfaryna i acenokumarol	inne niż definiowane w kryteriach włączenia, dawkowanie niezgodne z ChPL	-
Punkty końcowe	skuteczność: - nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ, - objawowa zakrzepica żył głębokich, - objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem, - zgon związany z ŻChZZ bezpieczeństwo: - poważne krwawienie, - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie, - klinicznie istotne mniejsze krwawienie, - zgon z dowolnej przyczyny, - zdarzenie niepożądane, - ciężkie zdarzenie niepożądane, - zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak uwag
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	badania kliniczne bez randomizacji,	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe	
Inne kryteria	- badania opublikowane w formie pełnotekstowej - publikacje w języku angielskim, polskim	- badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2010 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) - raporty badań klinicznych - listy do redakcji - publikacje w językach innych niż angielski, polski	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Library, Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), European Medicines Agency (EMA), Health Canada). Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono w dniach 3.08.2016, (aktualizację 12.12.2016).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w tym:

- **jedno badanie dla apiksabanu – AMPLIFY,**
- dwa badania dla dabigatranu – RE-COVER, RE-COVER II,
- dwa badania dla rywaroksabanu – EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE,
- trzy badania dla heparyn drobnocząsteczkowych – Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005.

Ponadto do analizy włączono 7 randomizowanych badań klinicznych dotyczących profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, w tym:

- **jedno badanie dla apiksabanu – AMPLIFY-EXT,**
- jedno badanie dla dabigatranu – RE-SONATE,
- jedno badanie dla rywaroksabanu – EINSTEIN-EXT,
- cztery badania dla antagonistów witaminy K – WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999.

W analizie klinicznej Wnioskodawca opisał porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu z terapią standardową (LMWH/VKA) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej na podstawie badania AMPLIFY. Przeprowadzono także porównania pośrednie apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz monoterapią LMWH przez wspólny komparator, jakim była terapia standardowa. W porównaniu pośrednim dane dla apiksabanu pochodziły z badania AMPLIFY, dla dabigatranu z badań RE-COVER i RE-COVER II, dla rywaroksabanu z badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE, a dla monoterapii LMWH z badań Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005.

Do analizy włączono jedno randomizowane badanie apiksabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej AMPLIFY-EXT, które zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Do badania AMPLIFY-EXT kwalifikowano pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną), którzy byli leczeni przez 6-12 miesięcy standardową terapią przeciwzakrzepową lub brali udział w badaniu AMPLIFY. Do analizy zakwalifikowano także jedno badanie

dabigatranu w porównaniu z placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby: RE-SONATE, jedno podwójnie zaślepienie badania rywaroksabanu 20 w porównaniu z placebo: EIN-STEIN-EXT i 4 badania, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo antagonistów witaminy K (warfaryny lub acenokumarolu) z brakiem terapii VKA lub z placebo: WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999.

Wszystkie badania zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badania AMPLIFY, AM-PLIFY-EXT, RE-COVER, RE-COVER II, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT, PADIS PE i Kearon 1999 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, badania EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Lopaciuk 1999 i Lopez-Beret 2011, WODIT DVT i WODIT PE charakteryzowały się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, a badanie Kucher 2005 wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane.

Dodatkowo włączono 4 badania wtórne dotyczące leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2015, Mantha 2015, Kang 2014, Castelluci 2014 oraz 5 badań wtórnych dotyczących profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2016, Sindet-Pedersen 2015, Sobieraj 2015 i Rollins 2014 i Alotaibi 2014. We wszystkich odnalezionych przeglądach systematycznych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Badania bezpośrednie

➤ Badanie AMPLIFY

Badanie AMPLIFY to randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej. Do badania kwalifikowano pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną). Zakwalifikowani pacjenci przydzielani byli w wyniku randomizacji do 2 grup: apiksabanu w dawce 10 mg BID przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg BID lub do grupy standardowej terapii, która obejmowała enoksaparynę w dawce 1 mg/kg m.c. co 12 godzin przez co najmniej 5 dni oraz warfarynę (docelowy INR 2,0-3,0). Terapię enoksaparyną przerywano, gdy osiągnięto poziom INR > 2,0. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu AMPLIFY był nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ. Czas obserwacji w badaniu wyniósł 6 miesięcy.

Badania pośrednie

Ponadto do analizy klinicznej włączono:

- 2 badania dabigatranu w leczeniu ZZG i ZP: RE-COVER i RE-COVER II, które zostały przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Do obu badań kwalifikowano pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. W obu badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu w dawce 150 mg BID z warfaryną (docelowy INR 2,0-3,0). Wszyscy pacjenci włączeni do badania przyjmowali leczenie wstępne, które obejmowało niefrakcjonowane heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowe. Czas obserwacji w badaniach wyniósł 6 miesięcy.

- 2 badania rywaroksabanu: EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE, które miały charakter próby otwartej. Do pierwszego z nich kwalifikowano pacjentów z zakrzepicą żył głębokich, a do drugiego z zatorowością płucną. W obu badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu w dawce 15 mg BID przez 3 tyg., a następnie 20 mg/d z terapią standardową, która obejmowała enoksaparynę w dawce 1 mg/kg m.c. BID oraz warfarynę lub acenokumarol (docelowy INR 2,0-3,0). Terapię enoksaparyną przerywano, gdy osiągnięto poziom INR > 2,0, a leczenie trwało co naj-mniej 5 dni. Czas obserwacji w badaniach wyniósł od 3 do 12 miesięcy.

- 3 badania porównujące monoterapię heparynami drobnocząsteczkowymi z terapią LMWH/VKA: Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005. Wszystkie badania miały charakter próby otwartej. Do badań Lopaciuk 1999 i Lopez-Beret 2001 kwalifikowano pacjentów z zakrzepicą żył głębokich, natomiast do badania Kucher 2005 - pacjentów z zatorowością płucną. We wszystkich badaniach pacjenci przyjmowali wstępne leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi. Następnie pacjenci z jednego ramienia badania kontynuowali przyjmowanie LMWH, a z drugiej ramienia badania rozpoczęli terapię VKA (acenokumarol lub warfaryna). We wszystkich badaniach podstawowy czas leczenia wyniósł 3 miesiące.

Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Badania bezpośrednie

➤ Badanie AMPLIFY-EXT

Badanie AMPLIFY-EXT to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie apiksabanu w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej. Do badania kwalifikowano pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną), którzy byli leczeni przez 6-12 miesięcy standardową terapią przeciwzakrzepową lub brali udział w badaniu AMPLIFY. Pacjenci przydzielani byli w wyniku randomizacji do 3 grup: apiksabanu w dawce 2,5 mg BID, apiksabanu w dawce 5 mg BID lub placebo. Czas obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy.

Badania pośrednie

Ponadto do analizy klinicznej włączono:

- jedno badanie dabigatranu w dawce 150 mg BID w porównaniu z placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby: RE-SONATE. Do badania włączano pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, którzy byli leczeni przez 6-18 miesięcy terapią przeciwzakrzepową. Czas obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy.

- jedno podwójnie zaślepienie badanie rywaroksabanu 20 mg/dzień w porównaniu z placebo: EINSTEIN-EXT. Do badania włączano pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, którzy byli leczeni przez 6-12 miesięcy antagonistami witaminy K lub rywaroksabanem (w ramach badań EINSTEIN-DVT lub EINSTEIN-PE). Czas obserwacji w badaniu wynosił 6-12 miesięcy.

- 4 badania, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo antagonistów witaminy K (warfaryny lub acenokumarolu) z brakiem terapii VKA lub z placebo (w analizie założono, iż brak terapii VKA odpowiadał będzie grupie placebo): WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999. Dwa pierwsze badania przeprowadzone zostały metodą próby otwartej, a dwa kolejne metodą podwójnie ślepej próby. Do badania WODIT DVT kwalifikowano pacjentów z zakrzepicą żył głębokich, do badań WODIT PE i PADIS PE – pacjentów z zatorowością płucną, a do badania Kearon 1999 pacjentów z ZZG lub ZP. Wszyscy pacjenci musieli być uprzednio leczeni przez co najmniej 3 lub 6 miesięcy terapią przeciwzakrzepową. Czas obserwacji w badaniach był różny i wynosił od 3 do 18 miesięcy.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej			
AMPLIFY Źródło finansowania: Pfizer oraz Bristol-Myers Squibb.	Typ badania: wieloośrodkowe (358), międzynarodowe (28) badanie RCT, podwójnie zaślepienie. Badanie opublikowane. Ocena w skali Jadad: 5. Typ hipotezy: noninferiority/superiority, gdy wykazano noninferiority Interwencja: apiksaban 10 mg BID przez 7 dni, następnie 5 mg BID (2691 pacjentów) Okres obserwacji: 6 miesięcy	pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną) Liczebność grup: N=2691 Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat, - potwierdzona objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna (z/bez ZZG) Kryteria wykluczenia: - czynne krwawienie, wysokie ryzyko krwawienia lub inne przeciwwskazania do stosowania enoksaparyny lub warfaryny, - nowotwór i zaplanowane długotrwale leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi, - spowodowana ZZG lub ZP w przypadku braku stałego czynnika ryzyka nawrotu, - zaplanowane leczenie przeciwzakrzepowe krótsze niż 6	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - potwierdzony nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ* - poważne krwawienie** Drugorzędowe punkty końcowe: - składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, - zgon z powodów sercowo-naczyniowych, - zgon z dowolnej przyczyny, - nawrót objawowej ŻChZZ i zgon z powodów sercowo-naczyniowych, z dowolnej przyczyny lub związanych z ŻChZZ i poważnym krwawieniem - poważne krwawienie i klinicznie istotne mniejsze krwawienie**, - zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej			
		miesiące, - inne wskazanie do długotrwałego leczenia przeciwzakrzepowego, podwójnego leczenia przeciwplatekowego, leczenia aspiryną w dawce większej niż 165 mg/d lub leczenia inhibitorami cytochromu P-450 3A4, - przyjmowanie więcej niż 2 dawek heparyny drobnocząsteczkowej stosowanej raz dziennie, fondaparinuxu lub antagonistów witaminy K; przyjmowanie więcej niż 3 dawek heparyny drobnocząsteczkowej stosowanej 2 razy dziennie lub więcej niż 36 godzin ciągłego podawania heparyny do-żylnie, - poziom hemoglobiny < 9 mg/dl, - liczba płytek krwi < 100000/mm ² , - stężenie kreatyniny w surowicy > 2,5 mg/dl, - obliczony klirens kreatyniny < 25 ml/min	

*nawrót objawowej ŻChZZ obejmował ZP i ŻŻG zakończone/nie zakończone zgonem, zgon określano jako zgon związany z ŻChZZ, z chorobą sercowo-naczyniową, spowodowany krwawieniem lub z innych powodów; ZP uznawana była za przyczynę zgonu, jeżeli dostępna była obiektywna dokumentacja lub jeśli nie udokumentowano innej przyczyny zgonu i nie można było wykluczyć ZP

**krwawienie określone jako poważne, jeżeli związane było ze spadkiem poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl, wymagało transfuzji ≥ 2 jednostek krwi, wystąpiło w krytycznym miejscu lub przyczyniło się do zgonu; klinicznie istotne mniejsze krwawienie zdefiniowano jako krwawienie nie spełniające kryteriów poważnego krwawienia, ale związane z interwencją medyczną, kontaktem z lekarzem, przerwą w przyjmowaniu leku, dyskomfortem lub upośledzeniem w codziennych czynnościach

Tabela 9 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Profilaktyka wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej			
Badanie AMPLIFY-EXT Źródło finansowania: Pfizer oraz Bristol-Myers Squibb	Typ badania: wieloośrodkowe (328), międzynarodowe (28), badanie RCT, podwójnie zaślepienie. Interwencja: apiksaban 2,5 mg BID (840 pacjentów) vs apiksaban 5 mg BID (813 pacjentów) vs placebo (829 pacjentów) Okres obserwacji: 12 miesięcy Badanie opublikowane. Typ hipotezy: superiority Ocena w skali Jadad: 5/5. Opis utraty chorych z badania: 2486 (z analizy wykluczono 4 pacjentów ze względu na braki w dokumentacji)	pacjenci z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową (objawową zakrzepicą żył głębokich i/lub zatorowością płucną), którzy byli leczeni przez 6-12 miesięcy standardową terapią przeciwzakrzepową Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat, - potwierdzona objawowa proksymalna zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna (z/bez ŻŻG), - uprzednie stosowanie standardowego leczenia przeciwzakrzepowego przez okres 6-12 miesięcy lub zakończone leczenie apiksabanem lub enoksaparyną/warfariną w ramach badania AMPLIFY, - brak objawowego nawrotu choroby w czasie terapii przeciwzakrzepowej, - zachowana zasada równowagi klinicznej (clinical equi-poise)	Pierwszorzędowe punkty końcowe: - nawrót objawowej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z dowolnej przyczyny* - poważne krwawienie Drugorzędowe punkty końcowe: - nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ, - nawrót objawowej ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ, zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych# - poważne krwawienie i klinicznie istotne mniejsze krwawienie†, - zdarzenia niepożądane

		<p>dotycząca kontynuowania lub zaprzestania leczenia przeciwzakrzepowego</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania do kontynuacji leczenia przeciwzakrzepowego lub konieczność stosowania trwającej terapii przeciwzakrzepowej, podwójnej terapii przeciwplatekowej lub aspiryny w dawce >165 mg/d, - poziom hemoglobiny < 9 mg/dl, - liczba płytek krwi < 100000/mm², - stężenie kreatyniny w surowicy > 2,5 mg/dl, - obliczony klirens kreatyniny < 25 ml/min, - aktywność ALT lub AST > 2 ULN, - poziom bilirubiny całkowitej > 1,5 ULN 	
--	--	---	--

*nawrót objawowej ŻChZZ obejmował ZP i ZŻG zakończone/nie zakończone zgonem, zgon określano jako zgon związany z ŻChZZ, z chorobą sercowo-naczyniową, spowodowany krwawieniem lub z innych powodów

ten złożony punkt końcowy dodano po rozpoczęciu badania, ale przed zablokowaniem bazy danych i ujawnieniu danych

†krwawienie określone jako poważne, jeżeli związane było ze spadkiem poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl, wymagało transfuzji ≥ 2 jednostek krwi, wystąpiło w krytycznym miejscu lub przyczyniło się do zgonu; klinicznie istotne mniejsze krwawienie zdefiniowano jako krwawienie nie spełniające kryteriów poważnego krwawienia, ale związane z interwencją medyczną, kontaktem z lekarzem, przerwą w przyjmowaniu leku, dyskomfortem lub upośledzeniem w codziennych czynnościach.

4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wiarygodność badań włączonych została oceniona przez Wnioskodawcę przy za pomocą skali Jadad. Ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych 2016, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*.

Wszystkie badania dotyczące leczenia ZŻG i ZP, a także profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badanie AMPLIFY charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego i uzyskało maksymalną ocenę w skali Jadad. Badania AMPLIFY-EXT charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane i otrzymało maksymalną ocenę w skali Jadad.

Tabela 10. Wyniki oceny jakości badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej Eliquis według narzędzia „risk of bias” Cochrane Collaboration według autorów AKL wnioskodawcy.

Element oceny		AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
Procedura randomizacji	Ryzyko błędu	niskie	niskie
Utajnienie procesu randomizacji	Ryzyko błędu	niskie	niskie
Zaślepienie chorych i personelu medycznego	Ryzyko błędu	niskie	niskie
Zaślepienie oceny punktów końcowych	Ryzyko błędu	niskie	niskie
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych	Ryzyko błędu	niskie	niskie

Selektywna prezentacja wyników	Ryzyko błędu	niskie	niskie
Inne czynniki	Ryzyko błędu	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

(...)”Wszystkie badania zakwalifikowane do analizy klinicznej były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badania AMPLIFY, AM-PLIFY-EXT, RE-COVER, RE-COVER II, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT, PADIS PE i Kearon 1999 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, badania EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Lopaciuk 1999 i Lopez-Beret 2011, WODIT DVT i WODIT PE charakteryzowały się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, a badanie Kucher 2005 wysokim ryzykiem błędu systematycznego wg skali Cochrane.

Badania dotyczące leczenie ZZG i ZP różniły się pod względem metodyki: badania AM-PLIFY, RE-COVER i RE-COVER II były przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, natomiast badania EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005 miały charakter próby otwartej. Badania różniły się nieznacznie pod względem średniego wieku pacjentów oraz rozkładu populacji pod względem płci, a także pod względem odsetka pacjentów ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną. Metaanalizy danych z badań RE-COVER i RE-COVER II dla dabigatranu, EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE dla rywaroksabanu oraz z badań Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005 dla heparyn drobnocząsteczkowych pozwoliły jednak na uzyskanie wyników dla populacji zbliżonych do populacji z badania AMPLIFY.

Badania dotyczące profilaktyki wtórnej ZZG i ZP również różniły się pod względem metodyki – większość badań przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, jedynie badania WODIT DVT i WODIT PE przeprowadzono metodą próby otwartej. Badania różniły się nieznacznie pod względem średniego wieku pacjentów oraz rozkładu populacji pod względem płci, a także pod względem odsetka pacjentów ze zdiagnozowaną zakrzepicą żył głębokich oraz zatorowością płucną. Ponadto stwierdzono różnice pod względem długości uprzedniej terapii przeciwzakrzepowej, która wynosiła od 3 do 18 miesięcy w zależności od badania:

- 3 miesiące – WODIT DVT, WODIT PE, Kearon 1999,
- 6 miesięcy – PADIS PE,
- 6-12 miesięcy – AMPLIFY-EXT, EINSTEIN-EXT,
- 6-18 miesięcy – RE-SONATE.

Różnice w długości terapii mogły mieć wpływ na wyjściowe ryzyko zdarzeń związanych z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.(...)”

4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

(...)”Głównym ograniczeniem analizy jest niewielka liczba badań (AMPLIY, AMPLIFY-EXT) dotyczących apiksabanu w leczeniu i profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. W badaniu AMPLIFY skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu porównano z terapią standardową (LMWH/VKA), a w badaniu AMPLIFY-EXT z placebo. Brak badań porównujących bezpośrednio apiksaban z pozostałymi komparatorami zdefiniowanymi w niniejszej analizie wymusił konieczność wykonania porównania pośredniego metodą Buchera. Porównanie pośrednie jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody, zgodnie z którymi badania włączone do porównania powinny być podobne pod względem metodyki, oceny efektów oraz charakterystyki włączonych populacji.

Ograniczeniem analizy jest także niewielka liczebność populacji w badaniach dotyczących heparyn drobnocząsteczkowych (Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005) oraz w badaniach antagonistów witaminy K (WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999) w porównaniu z badaniami apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu.

Ograniczeniem przeprowadzonych porównań pośrednich są także różnice w czasie obserwacji w poszczególnych badaniach: w przypadku leczenia ZZG i ZP czas obserwacji wahał się od 3 do 12 miesięcy, natomiast w

badaniach dotyczących profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP czas obserwacji wynosił od 6 do 41 miesięcy (wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego raportowane były po 6-18 miesiącach).

Porównanie pośrednie apiksabanu z LMWH w leczeniu ZŻG i ZP oraz apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz VKA w profilaktyce wtórnej ZŻG i ZP dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych nie było możliwe ze względu na brak oceny niektórych punktów końcowych w badaniach, w tym przede wszystkim dotyczących zdarzeń niepożądanych.

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dalteparyny kwalifikujących się do przeglądu systematycznego."

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Brak badań przedstawiających wpływ produktu leczniczego Eliquis na przeżycie całkowite (OS). W badaniu AMPLIY i AMPLIFY-EXT oceniano jedynie złożony punkt końcowy tj. nawrót objawowej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon oraz poważne krwawienie.
2. Brak badań typu head to head bezpośrednio porównujących apiksaban z dabigatranem i rywaroksabanem.
3. Brak badań wykazujących na wpływ leczenia apiksabanem na jakość życia. Nie odnaleziono badań wykazujących na dodatkową korzyść w ocenie jakości życia wynikającą ze stosowania apiksabanu w porównaniu z dabigatranem, rywaroksabanem warfaryną czy enoksaparyną.
4. Ze względu na wykorzystanie placebo jako komparatora w badaniu AMPLIFY-EXT skuteczność terapeutyczna apiksabanu w porównaniu do innych leków stosowanych w tym samym wskazaniu jest nieznana.
5. Do badania AMPLIFY-EXT kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy nie wymagali dalszego stosowania trwałej terapii przeciwzakrzepowej (określani jako "clinical equipoise"). Pacjenci, którzy definitywnie wymagali wydłużonego czasu stosowania terapii zostali wykluczeni z badania, dlatego brak jest danych na temat skuteczności apiksabanu w części populacji wnioskowanej, tj. „zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”. Powyższe potwierdzają eksperci ERG w ramach komentarza do analizy wnioskodawcy.
6. Brak badań wykazujących na skuteczność apiksabanu w długotrwałej (czas dłuższy niż dwanaście miesięcy) profilaktyce nawrotu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.
7. Z powodu braku badań bezpośrednich, Wnioskodawca przedstawił porównania pośrednie dla apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz monoterapią LMWH. W związku z tym wyniki uzyskane z porównań pośrednich dostarczają większej niepewności niż z bezpośredniego porównania, zwłaszcza wyniki dotyczące zdarzeń takich jak np.: krwawienia, w związku z czym należy je traktować z ostrożnością.
8. Populacja analizowana w badaniach nie odpowiada w pełni populacji obserwowanej w praktyce klinicznej w zakresie wieku. Średni wiek pacjentów włączonych do badania AMPLIY i AMPLIFY-EXT wynosił 57,2 i 56,6 odpowiednio i był niższy niż obserwowany w praktyce klinicznej (ok. 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat, Szczeklik 2015). Ponadto w badaniach stosunkowo niewiele osób było w wieku powyżej 75 lat (14,3% AMPLIY i 13,3% AMPLIFY-EXT), a ryzyko krwawień i rozwoju ŻChZZ wzrasta wraz z wiekiem.
9. Wyniki z metaanalizy sieciowej dot. leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej obarczone są dużą niepewnością. Badania włączone do metaanalizy różniły się czasem obserwacji (od 3 do 12 miesięcy). Wraz z czasem trwania badania wzrasta prawdopodobieństwo obserwacji u pacjenta działań niepożądanych takich jak: krwawienia. Dlatego wyniki z przedstawionej metaanalizy należy interpretować z ostrożnością.
10. Badania wchodzące w skład metaanalizy dot. profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej różniły się istotnie czasem obserwacji (od 6 miesięcy w RE-Sonate do 37,2 miesięcy w ASPIRE), a także okresem follow up (od 10 miesięcy w LAFIT do 37,2 miesięcy w ASPIRE). Dlatego też głównie bezpośrednie dowody na skuteczność kliniczną apiksabanu z badania AMPLIFY-EXT powinny być brane pod uwagę w ocenie skuteczności klinicznej apiksabanu w prewencji wtórnej ŻChZZ, co zostało także podkreślone w raporcie NICE 2015 dotyczącego oceny apiksabanu.
11. Istnieje niespójność w kryteriach włączenia/wykluczenia do badania AMPLIFY. Mianowicie kryteria wyłączenia zawierają pacjentów z chorobą nowotworową. Jednocześnie w charakterystyce populacji do badania AMPLIFY widnieje grupa pacjentów z aktywną chorobą nowotworową (2,5% dla leku apiksaban i 2,8% dla terapii standardowej w stosunku do populacji ogólnej).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Porównanie bezpośrednio- apiksaban vs LMWH/VKA

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z terapią standardową heparynami drobnocząsteczkowymi oraz antagonistami witaminy K (LMWH/VKA) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono w oparciu o badanie AMPLIFY.

1) Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu AMPLIFY był nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ. Wystąpienie pierwszorzędownego punktu końcowego stwierdzono u 2,3% pacjentów leczonych apiksabanem oraz 2,7% pacjentów leczonych LMWH/VKA. Analiza wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ pomiędzy pacjentami z grupy apiksabanu a pacjentami z grupy LMWH/VKA (RR=0,84; 95% CI: 0,60; 1,18; p=0,3939).

Tabela 11. Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ (AMPLIFY)

Populacja	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%		
Ogółem	59	2609	2,3	71	2635	2,7	0,313	0,84 (0,60; 1,18) p=0,3139
Pacjenci z ŻŻG	38	1698	2,2	47	1736	2,7	0,376	0,83 (0,54; 1,26) p=0,3768
Pacjenci z ŻP	21	900	2,3	23	886	2,6	0,762	0,90 (0,50; 1,61) p=0,7205

W badaniu AMPLIFY analizowano także występowanie nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ w różnych horyzontach czasowych: po 7, 21, 90 dniach oraz po 6 miesiącach. Wyniki w każdym punkcie czasowym były zgodne z główną analizą po 6 miesiącach leczenia.

2) Objawowa zakrzepica żył głębokich

Objawową zakrzepicę żył głębokich stwierdzono u 0,8% pacjentów leczonych apiksabanem oraz 1,3% pacjentów z grupy LMWH/VKA. Analiza wykazała brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia objawowej ŻŻG wśród chorych leczonych apiksabanem w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,61; 95% CI: 0,35; 1,06; p=0,0818).

Tabela 12. Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: objawowa zakrzepica żył głębokich

Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value
n	N	%	n	N	%		
20	2609	0,8	33	2635	1,3	0,079	0,61 (0,35; 1,06) p=0,0818

3) Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Wystąpienie objawowej zatorowości płucnej z lub bez zakrzepicy żył głębokich niezakończony zgonem stwierdzono u 27 pacjentów leczonych apiksabanem i 23 pacjentów przyjmujących LMWH/VKA. Analiza wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy stosowanymi lekami (RR=1,19; 95% CI: 0,68; 2,06; p=0,5466).

Tabela 13. Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płuc-na niezakończona zgonem

Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value
n	N	%	n	N	%		
27	2609	1,0	23	2635	0,9	0,546	1,19 (0,68; 2,06) p=0,5466

4) Objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem

W badaniu AMPLIFY raportowano objawową zatorowość płucną zakończoną zgonem oraz zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny. Sumę tych zdarzeń, na potrzeby dalszych porównań pośrednich określono jako zgon związany z ŻChZZ. W żadnym z wymienionych punktów końcowych nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem ryzyka jego wystąpienia pomiędzy pacjentami leczonymi apiksabanem, a LMWH/VKA.

Tabela 14. Porównanie skuteczności apiksabanu z LMWH/VKA: objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem (AMPLIFY)

Punkt końcowy	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%		
Objawowa ZP zakończona zgonem	1	2609	<0,1	2	2635	0,1	0,569	0,50 (0,05; 5,57) p=0,5768
Zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny	11	2609	0,4	13	2635	0,5	0,7	0,85 (0,38; 1,90) p=0,7006
Objawowa ZP zakończona zgonem lub zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny*	12	2609	0,5	15	2635	0,6	0,580	0,81 (0,38; 1,72) p=0,5810

*obliczone na potrzeby porównań pośrednich wykonanych w dalszej części analizy

Drugorzędowe złożone punkty końcowe

Do drugorzędowych złożonych punktów końcowych ocenianych w badaniu AMPLIFY należały:

- nawrót objawowej ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ lub poważne krwawienie;
- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny.

Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia nawrotu objawowej ŻChZZ, zgonu z powodu ŻChZZ lub poważnego krwawienia (RR=0,62; 95% CI: 0,47; 0,83; p=0,0013) w grupie pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu do pacjentów stosujących LMWH/VKA. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnej różnicy w prawdopodobieństwie ich wystąpienia pomiędzy badanymi grupami pacjentów.

Nawrót objawowej ŻChZZ w okresie 30 dni obserwacji po założonym okresie leczenia

W czasie 30 dni po założonym okresie leczenia nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wystąpił u 0,2% pacjentów z grupy apiksabanu oraz 0,3% pacjentów z grupy LMWH/VKA (RR=0,67; 95% CI: 0,24; 1,89; p=0,4528). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy porównywanymi grupami.

Porównanie pośrednie -apiksaban vs dabigatran

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z dabigatranem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej Wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie metodą Buchera przez wspólny komparator – terapię LMWH/VKA. Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY dla apiksabanu,

- RE-COVER i RE-COVER II dla dabigatranu

1) Skuteczność

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

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

Wyniki porównania pośredniego apiksabanu z dabigatranem wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem wszystkich wymienionych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Tabela 15. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z dabigatranem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	apiksaban vs LMWH/VKA	dabigatran vs LMWH/VKA	apiksaban vs dabigatran
poważne krwawienie	0,31 (0,17; 0,55) N=5365	0,76 (0,49; 1,18) N=5107	0,41 (0,2; 0,84)
poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,44 (0,36; 0,55) N=5365	0,63 (0,51; 0,78) N=5107	0,70 (0,51; 0,95)
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,48 (0,38; 0,61) N=5365	0,60 (0,47; 0,87) N=5107	0,8 (0,51; 1,24)
zgon z dowolnej przyczyny	0,79 (0,53; 1,19) N=5365	1,00 (0,67; 1,50) N=5107	0,79 (0,44; 1,41)
zdarzenie niepożądane	0,94 (0,91; 0,97) N=5365	0,95 (0,91; 0,99) N=5008	0,99 (0,94; 1,04)
ciężkie zdarzenie niepożądane	1,02 (0,90; 1,16) N=5365	1,06 (0,91; 1,23) N=5008	0,96 (0,79; 1,17)

Porównanie pośrednie- apiksaban vs rywaroksaban

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z rywaroksabanem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej Wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie przeprowadzone metodą Buchera przez wspólny komparator – terapię LMWH/VKA. Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY dla apiksabanu,
- EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE dla rywaroksabanu

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

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

Wyniki porównania pośredniego apiksabanu z rywaroksabanem wskazały na **brak istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem wszystkich wymienionych punktów końcowych dotyczących skuteczności.**

Porównanie pośrednie- apiksaban vs LMWH

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z monoterapią LMWH w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej Wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie przeprowadzone metodą Buchera przez wspólny komparator – terapię LMWH/VKA. Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY dla apiksabanu,
- Kucher 2005, Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 dla LMWH

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

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

Wyniki porównania pośredniego wykazały **brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem, a monoterapią LMWH pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności.**

Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z placebo w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono w oparciu o badanie AMPLIFY-EXT. Porównanie oparto o wszystkie punkty końcowe przedstawione w badaniu apiksabanu.

Wnioskodawca przedstawił także porównanie metodą pośrednią Buchera apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz VKA. W porównaniu w miarę dostępności danych, uwzględniono następujące punkty końcowe:

- dotyczące skuteczności
 - nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
 - objawowa zakrzepica żył głębokich,
 - objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
 - zgon związany z ŻChZZ,
- dotyczące bezpieczeństwa
 - poważne krwawienie,
 - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - zdarzenie niepożądane,
 - ciężkie zdarzenie niepożądane,
 - zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

W niektórych badaniach raportowano objawową zatorowość płucną zakończoną zgonem oraz zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny. Sumę tych zdarzeń, na potrzeby dalszych porównań pośrednich określono jako zgon związany z ŻChZZ, zgodnie z definicjami dotyczącymi pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawionymi w badaniu AMPLIFY-EXT.

Porównanie bezpośrednie- apiksaban vs placebo

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w dwóch dawkach (2,5 mg BID i 5 mg BID) w porównaniu z placebo w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono w oparciu o badanie AMPLIFY-EXT.

1) Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu AMPLIFY-EXT był nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z dowolnej przyczyny. Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych zarówno apiksabanem w dawce 2,5 mg BID, jak i apiksabanem w dawce 5 mg BID w porównaniu z placebo (odpowiednio RR=0,33; 95% CI: 0,22; 0,49; p<0,0001 oraz RR=0,36; 95% CI: 0,25; 0,53; p<0,0001). Dodatkowo przedstawiono analizę dotyczącą pierwszorzędowego punktu końcowego w subpopulacjach (pacjenci z ZZG i ZP, podział ze względu na płeć, wiek, poziom

niewydolności nerek, masę ciała). Analiza w zdefiniowanych subpopulacjach była zgodna z wynikami w całkowitej populacji z badania.

Tabela 16. Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny (AMPLIFY-EXT).

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	32	840	3,8	96	829	11,6	<0,001	0,33 (0,22; 0,49) p<0,0001	-0,08 (-0,10; -0,05) p<0,0001	12,87 (9,70; 19,10)
5 mg	34	813	4,2	96	829	11,6	<0,001	0,36 (0,25; 0,53) p<0,0001	-0,07 (-0,10; -0,5) p<0,0001	13,52 (10,03; 20,74)

2) Nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ

Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych zarówno apiksabanem w dawce 2,5 mg BID, jak i apiksabanem w dawce 5 mg BID w porównaniu z placebo (odpowiednio RR=0,19; 95% CI: 0,11; 0,33; p<0,0001 oraz RR=0,20; 95% CI: 0,11; 0,34; p<0,0001). Dodatkowo przedstawiono analizę dotyczącą nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ w subpopulacjach (pacjenci z ŻG i ZP, podział ze względu na płeć, wiek, poziom niewydolności nerek, masę ciała). Analiza w zdefiniowanych subpopulacjach była zgodna z wynikami w całkowitej populacji z badania.

Tabela 17. Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ.

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	14	840	1,7	73	829	8,8	<0,001	0,19 (0,11; 0,33) p<0,0001	-0,07 (-0,09; -0,05) p<0,0001	14,01 (10,81; 19,90)
5 mg	14	813	1,7	73	829	8,8	<0,001	0,20 (0,11; 0,34) p<0,0001	-0,07 (-0,09; -0,05) p<0,0001	14,12 (10,86; 20,17)

3) Objawowa zakrzepica żył głębokich

Objawową zakrzepicę żył głębokich stwierdzono u 0,7% pacjentów z grupy apiksabanu 2,5 mg, 1,0% pacjentów z grupy apiksabanu 5 mg oraz 6,4% pacjentów z grupy placebo. Ryzyko wystąpienia objawowej zakrzepicy żył głębokich było istotnie mniejsze w obu grupach apiksabanu w porównaniu z placebo (RR=0,11; 95% CI: 0,05; 0,26; p<0,0001 dla niższej dawki oraz RR=0,15; 95% CI: 0,07; 0,32 dla wyższej dawki apiksabanu).

Tabela 18. Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: objawowa zakrzepica żył głębokich.

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	6	840	0,7	53	829	6,4	<0,001	0,11 (0,05; 0,26) p<0,0001	-0,06 (-0,07; -0,04) p<0,0001	17,61 (13,44; 25,52)
5 mg	8	813	1,0	53	829	6,4	<0,001	0,15 (0,07; 0,32) p<0,0001	-0,05 (-0,07; -0,04) p<0,0001	18,49 (13,87; 27,69)

4) Objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem

Objawową zatorowość płucną niezakończoną zgonem odnotowano u 1,0% chorych leczonych niższą dawką apiksabanu, 0,5% chorych z grupy wyższej dawki apiksabanu oraz 1,8% chorych przyjmujących placebo. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem 2,5 mg a placebo pod względem ryzyka wystąpienia objawowej ZP niezakończoną zgonem (RR=0,53; 95% CI: 0,22; 1,23; p=0,1402). Stwierdzono natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wśród chorych leczonych apiksabanem 5 mg w porównaniu z placebo (RR=0,27; 95% CI: 0,09; 0,82; p=0,0202).

Tabela 19. Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem.

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
2,5 mg	2,5 mg	8	840	1,0	15	829	1,8	0,146	0,53 (0,22; 1,23) p=0,1402	-
5 mg	5	4	813	0,5	15	829	1,8	0,019	0,27 (0,09; 0,82)	-0,01 (-0,02; 0,00)

mg								p=0,0202	p=0,01
----	--	--	--	--	--	--	--	----------	--------

5) Objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem

W żadnej z badanych grup nie odnotowano objawowej zatorowości zakończonej zgonem. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupą apiksabanu 2,5 mg lub apiksabanu 5 mg a placebo pod względem ryzyka wystąpienia zgonu, dla którego nie można było wykluczyć ZP jako przyczyny.

Tabela 20. Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem.

Punkt końcowy	Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value
		n	N	%	n	N	%		
Objawowa ZP zakończona zgonem	2,5 mg	0	840	0	0	829	0	-	-
	5 mg	0	813	0	0	829	0	-	-
Zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny	2,5 mg	2	840	0,2	7	829	0,8	0,106	0,28 (0,06; 1,35) p=0,1137
	5 mg	3	813	0,4	7	829	0,8	0,342	0,44 (0,11; 1,68) p=0,2291
Objawowa ZP zakończona zgonem lub zgon, dla którego nie można było wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny*	2,5 mg	2	840	0,2	7	829	0,8	0,106	0,28 (0,06; 1,35) p=0,1137
	5 mg	3	813	0,4	7	829	0,8	0,342	0,44 (0,11; 1,68) p=0,2291

Drugorzędowe złożone punkty końcowe

W badaniu AMPLIFY-EXT raportowano następujące drugorzędowe złożone punkty końcowe:

- zgon z powodów sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar niezwiązane z ŻChZZ,
- nawrót objawowej ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ, zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych,
- ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ, zawał serca, udar, zgon z powodów sercowo-naczyniowych lub poważne krwawienie (zdefiniowane jako zysk kliniczny netto).

Analiza danych wykazała brak znamiennej różnicy pomiędzy grupami apiksabanu 2,5 mg oraz apiksabanu 5 mg a placebo pod względem ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru niezwiązanego z ŻChZZ.

Zaobserwowano istotną przewagę zarówno apiksabanu 2,5 mg, jak i apiksabanu 5 mg nad placebo pod względem ryzyka wystąpienia pozostałych drugorzędowych złożonych punktów końcowych.

Tabela 21. Porównanie skuteczności apiksabanu z placebo: drugorzędowe złożone punkty końcowe.

Punkt końcowy	Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
		n	N	%	n	N	%				
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar niezwiązane z ŻChZZ	2,5 mg	4	840	0,5	11	829	1,3	0,074	0,36 (0,11; 1,12) p=0,0782	-	-
	5 mg	5	813	0,6	11	829	1,3	0,208	0,46 (0,16; 1,33) p=0,1522	-	-
Nawrót objawowej ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ, zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych	2,5 mg	18	840	2,1	83	829	10	<0,001	0,21 (0,13; 0,35) p<0,0001	-0,08 (-0,10;-0,06) p<0,0001	12,71 (9,87; 17,85)
	5 mg	19	813	2,3	83	829	10	<0,001	0,23 (0,14; 0,38) p<0,0001	-0,08 (-0,10;-0,05) p<0,0001	13,03 (10,03;18,5)
ŻChZZ, zgon z powodu ŻChZZ, zawał serca, udar, zgon z powodów sercowo-naczyniowych lub	2,5 mg	20	840	2,4	86	829	10,4	<0,001	0,23 (0,14; 0,37) p<0,0001	-0,08 (-0,10;-0,06) p<0,0001	12,51 (9,70; 17,62)
	5 mg	20	813	2,5	86	829	10,4	<0,001	0,24 (0,15; 0,38)	-0,08 (-0,10;-0,06)	12,64 (9,76;

poważne krwawienie*									p<0,0001	p<0,0001	17,92)
---------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	----------	----------	--------

*zdefiniowane jako zysk kliniczny netto

1) Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy grupami apiksabanu (zarówno w niższej, jak i wyższej dawce) a placebo pod względem ryzyka wystąpienia zawału serca i ryzyka wystąpienia udaru (Tab. 55). Odnotowano natomiast istotnie mniejsze ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w grupie apiksabanu 2,5 mg w porównaniu z placebo (RR=0,20; 95% CI: 0,04; 0,90; p=0,0358).

2) Nawrót objawowej ŻChZZ w okresie 30 dni obserwacji po założonym czasie leczenia

Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy grupami apiksabanu a placebo pod względem występowania nawrotu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej w okresie 30 dni obserwacji po założonym czasie leczenia.

3) Zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych w okresie 30 dni obserwacji po założonym czasie leczenia

Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy grupami apiksabanu a placebo pod względem wystąpienia zawału serca, udaru lub zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w okresie 30 dni obserwacji po założonym czasie leczenia.

Porównanie pośrednie -apiksaban vs dabigatran

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z dabigatranem w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej Wnioskodawca przedstawił wyniki pochodzące z porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólny komparator – placebo. Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY-EXT dla apiksabanu w dwóch dawkach (2,5 mg BID oraz 5 mg BID),
- RE-SONATE dla rywaroksabanu

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

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

Wyniki porównania pośredniego apiksabanu w dawce 2,5 mg BID oraz apiksabanu w dawce 5 mg BID z dabigatranem wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia: nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończony zgonem. W przypadku zgonu związanego z ŻChZZ nie wykonano porównania pośredniego, gdyż w badaniu dabigatranu nie odnotowano żadnego zgonu związanego z ŻChZZ, w związku z czym nie wyznaczono wartości RR.

Porównanie pośrednie- apiksaban vs rywaroksaban

Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY-EXT dla apiksabanu w dwóch dawkach (2,5 mg BID oraz 5 mg BID),
- EINSTEIN-EXT dla rywaroksabanu,

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

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

Wyniki porównania pośredniego apiksabanu w dawce 2,5 mg BID oraz 5 mg BID z rywaroksabanem wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami pod względem wszystkich wymienionych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Porównanie pośrednie- apiksaban vs VKA

Analizę wykonano w oparciu o wyniki następujących badań:

- AMPLIFY-EXT dla apiksabanu w dwóch dawkach (2,5 mg BID oraz 5 mg BID),
- Kearon 1999, PADIS PE, WODIT DVT i WODIT PE dla VKA.

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

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

Wyniki porównania pośredniego wskazały na istotnie większe ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej niezakończonych zgonem w grupie apiksabanu w dawce 2,5 mg BID w porównaniu z VKA (RR=4,42; 95% CI: 1,04; 18,8). Odnotowano brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem w dawce 2,5 mg BID oraz apiksabanem w dawce 5 mg BID w porównaniu z VKA pod względem pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Metaanaliza sieciowa

Wnioskodawca przedstawił wyniki dwóch metaanaliz sieciowych dotyczących: (1) leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz (2) profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Wyniki metaanalizy 2 (przedstawione w analizie wnioskodawcy na str. 132) nie zostały przedstawione w niniejszej AWA, gdyż badania włączone do metaanalizy znacznie różniły się czasem leczenia i okresem follow up (od 6 miesięcy w badaniu RE-SONATE do 37,2 miesiąca w badaniu ASPIRE). Istnieje większe prawdopodobieństwo, że więcej zdarzeń w badaniach z dłuższymi okresami leczenia i follow-up zostanie zaobserwowanych aniżeli w badaniach trwających krócej.

W raporcie NICE 2015 dotyczącego oceny apiksabanu także uznano, że wyniki z wyżej wymienionej metaanalizy nie powinny być brane pod uwagę nadmienając, że tylko bezpośrednie dowody na skuteczność kliniczną apiksabanu z badania ASPIRE EXT powinny zostać wykorzystane do oceny skuteczności klinicznej apiksabanu w prewencji wtórnej ŻChZZ.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Wyniki metaanalizy sieciowej dot. leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przedstawiono na podstawie publikacji Cohen 2015.

Do analizy włączono 6 badań, w tym:

- dla apiksabanu – AMPLIFY,
- dla dabigatranu – RE-COVER i RE-COVER II,
- dla rywaroksabanu – EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE (wyniki zaczerpnięto z publikacji Prins 2013 zawierającej łączne wyniki z obu badań, a nie z publikacji pierwotnych),
- dla edoksabanu – Hokusai-VTE.

Wspólnym komparatorem dla analizowanych interwencji była terapia standardowa heparynami drobnocząsteczkowymi i antagonistami witaminy K lub terapia heparyną niefrakcjonowaną. Analizowano następujące punkty końcowe:

- główne punkty końcowe
 - ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ,
 - poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - poważne krwawienie,
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
- dodatkowe punkty końcowe:
 - zatorowość płucna niezakończona zgonem,
 - zakrzepica żył głębokich,
 - zgon związany z ŻChZZ,

- krwawienie wewnątrzczaszkowe,
- inne poważne krwawienie (zdefiniowane jako różnica liczby poważnych krwawień i liczby krwawień wewnątrzczaszkowych),
- inny zgon (zdefiniowany jako różnica liczby zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów związanych z ŻChZZ i zgonów z powodu krwawienia),
- zaprzestanie leczenia.

Wyniki metaanalizy sieciowej wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem, edoksabanem i UFH lub LMWH/VKA pod względem ryzyka wystąpienia nawrotu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zgonu związanego z ŻChZZ.

Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia w grupie apiksabanu w porównaniu z dabigatranem (RR=0,69; 95% CI: 0,51; 0,94), rywaroksabanem (RR=0,47; 95% CrI: 0,36; 0,61), edoksabanem (RR=0,54; 95% CrI: 0,41; 0,69), a także w porównaniu z UFH lub LMWH/VKA (RR=0,44; 95% CrI: 0,35; 0,55).

Wykazano przewagę apiksabanu nad dabigatranem, edoksabanem oraz UFH lub LMWH/VKA pod względem ryzyka poważnego krwawienia (odpowiednio RR=0,40; 95% CrI: 0,19; 0,81; RR=0,36; 95% CrI: 0,18; 0,69 oraz RR=0,30; 95% CrI: 0,16; 0,53). Nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a rywaroksabanem pod względem ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego.

Wyniki metaanalizy wskazały na istotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień w grupie apiksabanu w porównaniu z rywaroksabanem (RR=0,47; 95% CrI: 0,36; 0,62), edoksabanem (RR=0,59; 95% CrI: 0,45; 0,78) oraz UFH lub LMWH/VKA (RR=0,48; 95% CrI: 0,38; 0,60). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem pod względem ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień.

Odnotowano, iż ryzyko wystąpienia innych poważnych krwawień zdefiniowanych jako różnica liczby poważnych krwawień i liczby krwawień wewnątrzczaszkowych, było istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z dabigatranem (RR=0,34; 95% CrI: 0,15; 0,74), rywaroksabanem (RR=0,46; 95% CrI: 0,21; 0,97), edoksabanem (RR=0,26; 95% CrI: 0,12; 0,54), a także UFH lub LMWH/VKA (RR=0,27; 95% CrI: 0,14; 0,51).

Dla pozostałych punktów końcowych (zgon z dowolnej przyczyny, ZP niezakończona zgonem, ZŻG, zgon związany z ŻChZZ, inny zgon, krwawienie wewnątrzczaszkowe, zaprzestanie leczenia) nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem, edoksabanem i UFH lub LMWH/VKA pod względem ryzyka ich wystąpienia.

Tabela 22. Wyniki głównej części metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej – miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi.

Porównanie	ŻChZZ i zgon związany z ŻChZZ	Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	Poważne krwawienie	Klinicznie istotne mniejsze krwawienie	Zgon z dowolnej przyczyny
apiksaban vs dabigatran	0,76 (0,47; 1,27)	0,69 (0,51; 0,94)	0,40 (0,19; 0,81)	0,80 (0,57; 1,12)	0,79 (0,44; 1,41)
apiksaban vs rywaroksaban	0,93 (0,59; 1,46)	0,47 (0,36; 0,61)	0,55 (0,27; 1,09)	0,47 (0,36; 0,62)	0,82 (0,50; 1,34)
apiksaban vs edoksaban	1,01 (0,63; 1,63)	0,54 (0,41; 0,69)	0,36 (0,18; 0,69)	0,59 (0,45; 0,78)	0,75 (0,47; 1,21)
apiksaban vs UFH lub LMWH/VKA	0,83 (0,59; 1,18)	0,44 (0,35; 0,55)	0,30 (0,16; 0,53)	0,48 (0,38; 0,60)	0,79 (0,52; 1,19)

Tabela 23. Wyniki metaanalizy sieciowej dodatkowych punktów końcowych dot. apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej – miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi

Porównanie	Zatorowość płucna niezakończona a zgonem	Zakrzepic a żył głębokich	Zgon związany z ŻChZZ	Krwawienie wewnątrzczaszkowe	Inne poważne krwawienie*	Inny zgon**	Zaprzestanie leczenia
------------	--	---------------------------	-----------------------	------------------------------	--------------------------	-------------	-----------------------

apiksaban vs dabigatran	1,18 (0,51; 2,75)	0,51 (0,25; 1,05)	0,58 (0,09; 3,35)	1,02 (0,11; 9,79)	0,34 (0,15; 0,74)	0,80 (0,41; 1,55)	0,85 (0,71; 1,03)
apiksaban vs rywaroksaban	1,08 (0,53; 2,18)	0,86 (0,41; 1,76)	0,80 (0,26; 2,46)	1,40 (0,21; 8,29)	0,46 (0,21; 0,97)	0,78 (0,44; 1,41)	1,10 (0,92; 1,31)
apiksaban vs edoksaban	1,43 (0,73; 2,80)	0,67 (0,34; 1,29)	0,80 (0,30; 2,06)	1,83 (0,28; 10,70)	0,26 (0,12; 0,54)	0,71 (0,40; 1,27)	0,85 (0,67; 1,07)
apiksaban vs UFH lub LMWH/VKA	1,18 (0,68; 2,06)	0,60 (0,34; 1,05)	0,80 (0,37; 1,71)	0,47 (0,09; 1,85)	0,27 (0,14; 0,51)	0,80 (0,49; 1,32)	0,92 (0,80; 1,04)

*inne poważne krwawienie zdefiniowane jako różnica liczby poważnych krwawień i liczby krwawień wewnętrznych

**inny zgon zdefiniowany jako różnica liczby zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów związanych z ŻChZZ i zgonów z powodu krwawienia

Wyniki analizy wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono z zastosowaniem danych z łącznej analizy badań RE-COVER i RE-COVER II, zamiast danych z badań pierwotnych. Łączna analiza została przeprowadzona po opublikowaniu wyników z obu badań i była oparta na dalszej ocenie zdarzeń raportowanych po opublikowaniu badania RE-COVER.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości metaanalizy sieciowej dot. apiksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej – miara RR (95% CrI), model z efektami stałymi.

Punkt końcowy	Apiksaban vs. dabigatran	Apiksaban vs. rywaroksaban	Apiksaban vs. edoksaban	Apiksaban vs. UFH lub LMWH/VKA
ŻChZZ i zgon z powodu ŻChZZ	0,76 (0,46; 1,26)	0,92 (0,59; 1,45)	1,01 (0,63; 1,63)	0,83 (0,59; 1,17)
Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,70 (0,52; 0,95)	0,47 (0,36; 0,61)	0,54 (0,41; 0,69)	0,44 (0,35; 0,55)
Poważne krwawienie	0,42 (0,20; 0,84)	0,55 (0,27; 1,09)	0,35 (0,18; 0,69)	0,30 (0,16; 0,53)
Klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,80 (0,57; 1,12)	0,47 (0,36; 0,62)	0,59 (0,45; 0,78)	0,48 (0,38; 0,60)
Zgon z dowolnej przyczyny	0,79 (0,44; 1,40)	0,82 (0,50; 1,34)	0,75 (0,47; 1,21)	0,79 (0,52; 1,18)
Zatorowość płucna niezakończona zgonem	1,18 (0,50; 2,80)	1,08 (0,53; 2,20)	1,43 (0,73; 2,83)	1,19 (0,68; 2,08)
Zakrzepica żył głębokich	0,51 (0,25; 1,04)	0,86 (0,41; 1,76)	0,67 (0,34; 1,29)	0,61 (0,34; 1,05)
Zgon związany z ŻChZZ	1,28 (0,17; 12,29)	0,80 (0,26; 2,48)	0,80 (0,30; 2,08)	0,80 (0,36; 1,72)
Krwawienie wewnętrzne	1,33 (0,14; 15,45)	1,40 (0,21; 8,35)	1,83 (0,28; 10,70)	0,47 (0,09; 1,87)
Inne poważne krwawienie*	0,36 (0,16; 0,77)	0,46 (0,21; 0,97)	0,26 (0,12; 0,53)	0,27 (0,14; 0,51)
Inny zgon**	0,76 (0,40; 1,47)	0,78 (0,44; 1,41)	0,71 (0,39; 1,25)	0,80 (0,48; 1,31)

*inne poważne krwawienie zdefiniowane jako różnica liczby poważnych krwawień i liczby krwawień wewnętrznych

**inny zgon zdefiniowany jako różnica liczby zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów związanych z ŻChZZ i zgonów z powodu krwawienia

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Porównanie bezpośrednie- apiksaban vs LMWH/VKA

Analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badania: AMPLIFY.

1) Zgon

W badaniu AMPLIFY raportowano wszystkie zgony, które nastąpiły w trakcie trwania badania. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem ryzyka zgonu pomiędzy pacjentami przyjmującymi apiksaban a pacjentami leczonymi LMWH/VKA (RR=0,79; 95% CI: 0,53; 1,19; p=0,2608).

Tabela 25. Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: zgon w czasie trwania badania (AMPLIFY).

Przyczyna zgonu	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%		
Zgon ogółem	41	2676	1,5	52	2689	1,9	0,26	0,79 (0,53; 1,19) p=0,2608
zgon z powodu ZP lub brak możliwości wykluczenia ZP jako przyczyny	12	2676	0,4	16	2689	0,6	0,456	0,75 (0,36; 1,59) p=0,4578
zgon z powodów sercowo-naczyniowych	3	2676	0,1	7	2689	0,3	0,208	0,43 (0,11; 1,66) p=0,2218
zgon z powodu krwawienie	2	2676	0,1	3	2689	0,1	0,658	0,67 (0,11; 4,01) p=0,6606
zgon związany z nowotworem	14	2676	0,5	14	2689	0,5	0,99	1,00 (0,48; 2,10) p=0,9897
zgon z powodu choroby zakaźnej	9	2676	0,3	7	2689	0,3	0,61	1,29 (0,48; 3,46) p=0,6107
inna przyczyna zgonu	1	2676	<0,1	5	2689	0,2	0,104	0,20 (0,02; 1,72) p=0,1429

2) Poważne krwawienie

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa w badaniu AMPLIFY było wystąpienie poważnego krwawienia. Poważne krwawienie odnotowano u 0,6% pacjentów leczonych apiksabanem oraz 1,8% pacjentów przyjmujących LMWH/VKA, a ryzyko jego wystąpienia było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,31; 95% CI: 0,17; 0,55; p=0,0001).

Tabela 26. Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie.

Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
n	N	%	n	N	%				
15	2676	0,6	49	2689	1,8	<0,001	0,31 (0,17; 0,55) p=0,0001	-0,01 (-0,02; -0,01) p<0,0001	79,26 (54,32; 146,54)

3) Poważne krwawienie zakończone zgonem

Poważne krwawienie zakończone zgonem wystąpiło u jednego pacjenta leczonego apiksabanem oraz dwóch pacjentów leczonych LMWH/VKA. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia nie różniło się istotnie pomiędzy grupami (RR=0,50; 95% CI: 0,05; 5,54; p=0,5740).

4) Poważne krwawienie niezakończony zgonem

Poważne krwawienia niezakończony zgonem raportowano w podziale na poważne krwawienie w krytycznym miejscu oraz inne poważne krwawienie. Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zarówno poważnego krwawienia w krytycznym miejscu, jak i innego poważnego krwawienia wśród pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z LMWH/VKA (odpowiednio RR=0,29; 95% CI 0,09; 0,87; p=0,0275 oraz RR=0,30; 95% CI: 0,15; 0,62; p=0,0010).

Tabela 27. Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z LMWH/VKA: poważne krwawienie niezakończony zgonem (AMPLIFY)

Lokalizacja	Apiksaban			LMWH/VKA			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				

Poważne krwawienie w krytycznym miejscu niezakończone zgonem	4	2676	0,1	14	2689	0,5	0,019	0,29 (0,09; 0,87) p=0,0275	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,02	269,42 (147,05; 1606,11)
wewnątrzczaszkowe	3	2676	0,1	6	2689	0,2	0,32	0,50 (0,13; 2,01) p=0,3300	-	-
zaotrzewnowe	1	2676	<0,1	3	2689	0,1	0,319	0,33 (0,03; 3,22) p=0,3434	-	-
w klatce piersiowej	0	2676	0,0	1	2689	<0,1	0,318	0,33 (0,01; 8,22) p=0,5029	-	-
wewnątrzgałkowe	0	2676	0,0	2	2689	0,1	0,158	0,20 (0,01; 4,18) p=0,3002	-	-
dostawowe	0	2676	0,0	2	2689	0,1	0,158	0,20 (0,01; 4,18) p=0,3002	-	-
Inne poważne krwawienie niezakończone zgonem	10	2676	0,4	33	2689	1,2	<0,001	0,30 (0,15; 0,62) p=0,0010	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,0004	117,16 (75,21; 264,91)
w układzie pokarmowym	7	2676	0,3	18	2689	0,7	0,028	0,39 (0,16; 0,93) p=0,0346	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,03	245,21 (129,58; 2279,04)
domięśniowe	0	2676	0,0	5	2689	0,2	0,026	0,09 (0,01; 1,65) p=0,1052	-	-
z nosa	1	2676	<0,1	1	2689	<0,1	0,997	1,00 (0,06; 16,06) p=0,9973	-	-
w układzie moczowo-płciowym	1	2676	<0,1	3	2689	0,1	0,319	0,33 (0,03; 3,22) p=0,3434	-	-
krwiak podskórny	1	2376	<0,1	6	2689	0,2	0,059	0,17 (0,02; 1,39) p=0,0979	-	-

5) Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Stwierdzono znamiennie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia w populacji pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi LMWH/VKA (RR=0,44; 95% CI: 0,36; 0,55; p<0,0001).

6) Klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Klinicznie istotne mniejsze krwawienie stwierdzono u 3,8% pacjentów leczonych apiksabanem oraz 8,0% pacjentów leczonych LMWH/VKA. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,48; 95% CI: 0,38; 0,61; p<0,0001).

7) Występowanie krwawienia w różnych horyzontach czasowych

W badaniu AMPLIFY analizowano także występowanie poważnego krwawienia, klinicznie istotnego mniejszego krwawienia oraz złożonego punktu końcowego, jakim było poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie w różnych horyzontach czasowych: po 7, 21, 90 dniach oraz po 6 miesiącach.

Wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia tych zdarzeń w większości punktów czasowych były zgodne z główną analizą po 6 miesiącach leczenia i wskazały na przewagę apiksabanu nad LMWH/VKA. Wyjątek stanowiła analiza ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego mniejszego krwawienia po 7 dniach leczenia, w której nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami.

8) Krwawienie

Krwawienie ogółem wystąpiło u 15,5% pacjentów leczonych apiksabanem oraz 25,8% pacjentów z grupy LMWH/VKA. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia było znamiennie mniejsze wśród chorych przyjmujących apiksaban w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,60; 95% CI: 0,54; 0,67; p<0,0001).

9) Zdarzenie niepożądane

Stwierdzono wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u 67,1% pacjentów z grupy apiksabanu oraz 71,5% pacjentów z grupy LMWH/VKA. Ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego było istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,94; 95% CI: 0,91; 0,97; p=0,0004).

10) Ciężkie zdarzenie niepożądane

Wykazano brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi apiksabanem a pacjentami z grupy LMWH/VKA pod względem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,02; 95% CI: 0,90; 1,16; p=0,7335).

11) Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia

Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia odnotowano u 6,1% pacjentów leczonych apiksabanem oraz 7,4% pacjentów przyjmujących LMWH/VKA. Ryzyko wystąpienie takiego zdarzenia niepożądanego było istotnie mniejsze w grupie apiksabanu w porównaniu z LMWH/VKA (RR=0,82; 95% CI: 0,67; 1,00; p=0,0495).

12) Zdarzenie sercowo-naczyniowe

Stwierdzono brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia wszystkich wymienionych zdarzeń sercowo-naczyniowych pomiędzy pacjentami przyjmującymi apiksaban a pacjentami z grupy LMWH/VKA.

13) Wskaźniki wątrobowe

W badaniu AMPLIFY analizowano poziom wskaźników wątrobowych: aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej oraz stężenie bilirubiny całkowitej. Aktywność aminotransferazy alaninowej była istotnie mniejsza w grupie apiksabanu w porównaniu z LMWH/VKA.

Porównanie pośrednie -apiksaban vs dabigatran

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- zdarzenie niepożądane,
- ciężkie zdarzenie niepożądane,
- zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

Wyniki porównania pośredniego dotyczącego bezpieczeństwa wskazały na przewagę apiksabanu nad dabigatranem pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia poważnych krwawień (RR=0,41; 95% CI: 0,2; 0,84), poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień (RR=0,70; 95% CI: 0,51; 0,95) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia (RR=0,75; 95% CI: 0,56; 0,99).

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem pod względem pozostałych analizowanych punktów końcowych.

Tabela 28. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa apiksabanu z dabigatranem w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	apiksaban vs LMWH/VKA	dabigatran vs LMWH/VKA	apiksaban vs dabigatran
poważne krwawienie	0,31 (0,17; 0,55) N=5365	0,76 (0,49; 1,18) N=5107	0,41 (0,2; 0,84)
poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze	0,44 (0,36; 0,55) N=5365	0,63 (0,51; 0,78) N=5107	0,70 (0,51; 0,95)

krwawienie			
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,48 (0,38; 0,61) N=5365	0,60 (0,47; 0,87) N=5107	0,8 (0,51; 1,24)
zgon z dowolnej przyczyny	0,79 (0,53; 1,19) N=5365	1,00 (0,67; 1,50) N=5107	0,79 (0,44; 1,41)
zdarzenie niepożądane	0,94 (0,91; 0,97) N=5365	0,95 (0,91; 0,99) N=5008	0,99 (0,94; 1,04)
ciężkie zdarzenie niepożądane	1,02 (0,90; 1,16) N=5365	1,06 (0,91; 1,23) N=5008	0,96 (0,79; 1,17)
zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	0,82 (0,67; 1,00) N=5365	1,10 (0,91; 1,34) N=5008	0,75 (0,56; 0,99)

Porównanie pośrednie- apiksaban vs rywaroksaban

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- zdarzenie niepożądane,
- ciężkie zdarzenie niepożądane,
- zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

Wyniki porównania pośredniego wykazały przewagę apiksabanu nad rywaroksabanem pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień (RR=0,47; 95% CI: 0,36; 0,61), klinicznie istotnych mniejszych krwawień (RR=0,48; 95% CI: 0,36; 0,63), zdarzenia niepożądanego (RR=0,93; 95% CI: 0,89; 0,97) oraz zdarzenia niepożądanego prowadzącego do trwałego zaprzestania leczenia (RR=0,71; 95% CI: 0,54; 0,94).

W przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych różnic pod względem ryzyka ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Porównanie pośrednie- apiksaban vs LMWH

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny.

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a monoterapią LMWH pod względem wymienionych punktów końcowych.

Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Analiza profilu bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badania: AMPLIFY-EXT.

1) Poważne krwawienie

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym bezpieczeństwa w badaniu AM-PLIFY-EXT było wystąpienie poważnego krwawienia. Poważne krwawienie stwierdzono u 0,2% pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 2,5 mg, 0,1% pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 5 mg oraz u 0,5% chorych z grupy placebo. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem ryzyka poważnego krwawienia pomiędzy grupami apiksabanu a placebo (odpowiednio RR=0,49; 95% CI: 0,09; 2,69; p=0,4140 oraz RR=0,25; 95% CI: 0,03; 2,28; p=0,2211).

W żadnej z badanych grup nie stwierdzono wystąpienia poważnego krwawienia prowadzącego do zgonu.

Analiza wykazała także brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi apiksabanem a pacjentami z grupy placebo pod względem ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia w krytycznym miejscu oraz poważnego krwawienia związanego ze spadkiem poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl i/lub transfuzją ≥ 2 jednostek krwi.

Tabela 29. Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: poważne krwawienie (AM-PLIFY-EXT,*dane pochodzą z załącznika do badania)

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value
	n	N	%	n	N	%		
Ogółem								
2,5 mg	2	840	0,2	4	829	0,5	0,449	0,49 (0,09; 2,69) p=0,4140
5 mg	1	813	0,1	4	829	0,5	0,374	0,25 (0,03; 2,28) p=0,2211
Poważne krwawienie prowadzące do zgonu*								
2,5 mg	0	840	0,0	0	829	0,0	-	-
5 mg	0	813	0,0	0	829	0,0	-	-
Poważne krwawienie w krytycznym miejscu*								
2,5 mg	2	840	0,2	2	829	0,2	1	0,99 (0,14; 6,99) p=0,9895
5 mg	0	813	0,0	2	829	0,2	0,5	0,20 (0,01; 4,24) p=0,3045
Poważne krwawienie związane ze spadkiem poziomu hemoglobiny o ≥ 2 g/dl i/lub transfuzją ≥ 2 j. krwi*								
2,5 mg	0	840	0,0	2	829	0,2	0,247	0,20 (0,01; 4,11) p=0,2947
5 mg	1	813	0,1	2	829	0,2	1	0,51 (0,05; 5,61) p=0,5820

2) Zgon

W badaniu AMPLIFY-EXT raportowano wszystkie zgony w czasie trwania badania. W grupie apiksabanu 2,5 mg BID zgon odnotowano u 0,8% pacjentów, w grupie apiksabanu 5 mg BID u 0,5%, a w grupie placebo u 1,7% pacjentów. Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy grupą apiksabanu w niższej dawce a placebo pod względem ryzyka zgonu (RR=0,49; 95% CI: 0,20; 1,22; p=0,1249). Jednocześnie zaobserwowano istotnie mniejsze ryzyko zgonu w grupie apiksabanu w wyższej dawce w porównaniu z placebo (RR=0,29; 95% CI: 0,10; 0,88; p=0,0290).

W badaniu AMPLIFY-EXT nie odnotowano żadnego przypadku zgonu z powodu: zatorowości płucnej, krwawienia, zawału serca oraz z powodu udaru. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy chorymi leczonym apiksabanem w obu dawkach a placebo pod względem ryzyka zgonu z powodu nowotworu, choroby zakaźnej, z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z nieznanego przyczyny, dla której nie można wykluczyć ZP jako przyczyny, oraz zgonu z innej przyczyny.

Tabela 30. Porównanie bezpieczeństwa apiksabanu z placebo: zgon w czasie trwania badania

Dawka	Apiksaban			Placebo			p-value	RR (95% CI) p-value	RD (95% CI) p-value	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Ogółem										
2,5 mg	7	840	0,8	14	829	1,7	0,129	0,49 (0,20; 1,22) p=0,1249	-	-
5 mg	4	813	0,5	14	829	1,7	0,03	0,29 (0,10; 0,88) p=0,0290	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,02	83,56 (45,51; 509,10)
Zgon z powodu zatorowości płucnej										
2,5 mg	0	840	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
5 mg	0	813	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
Nieznaną przyczyną zgonu, nie można wykluczyć zatorowości płucnej jako przyczyny										
2,5 mg	2	840	0,2	7	829	0,8	0,106	0,28 (0,06; 1,35) p=0,1137	-	-
5 mg	3	813	0,4	7	829	0,8	0,342	0,44 (0,11; 1,68) p=0,2291	-	-
Zgon z powodu krwawienia										
2,5 mg	0	840	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
5 mg	0	813	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
Zgon z powodu nowotworu										
2,5 mg	3	840	0,4	1	829	0,1	0,625	2,96 (0,31; 28,41) p=0,3468	-	-
5 mg	1	813	0,1	1	829	0,1	1	1,02 (0,06; 16,28) p=0,9890	-	-
Zgon z powodu zawału serca										
2,5 mg	0	840	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
5 mg	0	813	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
Zgon z powodu udaru										
2,5 mg	0	840	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-

5 mg	0	813	0,0	0	829	0,0	-	-	-	-
Zgon z powodu choroby zakaźnej										
2,5 mg	0	840	0,0	2	829	0,2	0,247	0,20 (0,01; 4,11)	-	-
5 mg	0	813	0,0	2	829	0,2	0,5	0,20 (0,01; 4,24)	-	-
Zgon z innej przyczyny sercowo-naczyniowej										
2,5 mg	0	840	0,0	3	829	0,4	0,122	0,14 (0,01; 2,73)	-	-
5 mg	0	813	0,0	3	829	0,4	0,25	0,15 (0,01; 2,82)	-	-
Zgon z innej przyczyny										
2,5 mg	2	840	0,2	1	829	0,1	1	1,97 (0,18; 21,73)	-	-
5 mg	0	813	0,0	1	829	0,1	1	0,34 (0,01; 8,33)	-	-

3) Poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy terapią apiksabanem w dawce 2,5 i 5 mg BID a placebo pod względem ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego (RR=1,21; 95% CI: 0,70; 2,11; p=0,4984).

4) Klinicznie istotne mniejsze krwawienie

Klinicznie istotne mniejsze krwawienie wystąpiło u 3,0% pacjentów przyjmujących apiksaban w dawce 2,5 mg BID, 4,2% pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 5 mg BID oraz 2,3% chorych z grupy placebo. Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi niższą dawką apiksabanu a placebo pod względem ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego mniejszego krwawienia (RR=1,30; 95% CI: 0,72; 2,34; p=0,3845) oraz istotnie większe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupie przyjmującej apiksaban w wyższej dawce w porównaniu z placebo (RR=1,82; 95% CI: 1,05; 3,17; p=0,0330).

5) Ciężkie zdarzenie niepożądane

Ciężkie zdarzenie niepożądane raportowano u 13,3%, 13,2% oraz 19,1% pacjentów odpowiednio z grupy apiksabanu 2,5 mg BID, apiksabanu 5 mg BID oraz placebo. Ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego było istotnie mniejsze w obu grupach apiksabanu w porównaniu z placebo (RR=0,70; 95% CI: 0,56; 0,87; p=0,0015 oraz RR=0,69; 95% CI: 0,55; 0,86; p=0,0012).

6) Zdarzenie niepożądane

W badaniu AMPLIFY-EXT stwierdzono występowanie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego u 71,0% chorych z grupy apiksabanu 2,5 mg BID, 66,8% pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 5 mg BID oraz u 73,4% chorych z grupy placebo. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem w niższej dawce a placebo pod względem ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego. Stwierdzono natomiast istotnie mniejsze prawdopodobieństwo zdarzenia niepożądanego w grupie apiksabanu w wyższej dawce w porównaniu z placebo (RR=0,91; 95% CI: 0,85; 0,97; p=0,004).

7) Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia

Zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia odnotowano u 8,0% chorych z grupy apiksabanu 2,5 mg BID, 7,5% pacjentów z grupy apiksabanu 5 mg BID oraz 16,2% chorych przyjmujących placebo. Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zaprzestania leczenia było istotnie mniejsze zarówno u pacjentów przyjmujących niższą dawkę apiksabanu (RR=0,49; 95% CI: 0,37; 0,65; p<0,0001), jak i u pacjentów z grupy apiksabanu w wyższej dawce (RR=0,46; 95% CI: 0,35; 0,62; p<0,0001) w porównaniu z placebo.

8) Wskaźniki wątrobowe

Stwierdzono brak istotnej różnicy pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia aktywności ALT lub AST > 3xULN oraz stężenia bilirubiny > 2xULN wśród pacjentów z obu grup apiksabanu w porównaniu z placebo.

Porównanie pośrednie -apiksaban vs dabigatran

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- zdarzenie niepożądane,

- ciężkie zdarzenie niepożądane,
- zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

Wyniki porównania pośredniego dotyczącego bezpieczeństwa wskazały na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg BID nad dabigatranem pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia (RR=0,42; 95% CI: 0,18; 0,98). W przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Porównanie pośrednie- apiksaban vs rywaroksaban

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny.

Porównanie pośrednie wskazało na istotną przewagę apiksabanu zarówno w dawce 2,5 mg BID, jak i 5 mg BID nad rywaroksabanem pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia (odpowiednio RR=0,24; 95% CI: 0,09; 0,63 oraz RR=0,32; 95% CI: 0,12; 0,83). Ponadto stwierdzono znamienne mniejsze ryzyko klinicznie istotnego mniejszego krwawienia wśród pacjentów leczonych apiksabanem w dawce 2,5 mg BID w porównaniu z rywaroksabanem (RR=0,29; 95% CI: 0,11; 0,78). Dla pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Porównanie pośrednie- apiksaban vs VKA

W porównaniu pośrednim uwzględniono następujące punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:

- poważne krwawienie,
- zgon z dowolnej przyczyny.

Stwierdzono istotną przewagę apiksabanu 5 mg BID nad placebo pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia u leczonych pacjentów (RR=0,08; 95% CI: 0,01; 0,89). Dla pozostałych analiz nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy badanymi interwencjami.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył 4 badania wtórne dotyczące leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2015, Mantha 2015, Kang 2014, Castelluci 2014 oraz 4 badania wtórne dotyczące profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej: Cohen 2016, Sindet-Pedersen 2015, Sobieraj 2015 i Rollins 2014. We wszystkich odnalezionych przeglądach systematycznych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych u pacjentów z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową.

W przeglądach systematycznych dotyczących leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej wykazano podobną skuteczność apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu i edoksabanu pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ oraz zgonu. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa, a w tym poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia wskazały na przewagę apiksabanu nad pozostałymi terapiami. W badaniach wtórnych dotyczących profilaktyki wtórnej ŻŻG i ZP analizowano skuteczność i bezpieczeństwo m.in apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu, VKA i aspiryny. Wykazano podobną skuteczność apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu. Najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa stwierdzono w przypadku apiksabanu w porównaniu zarówno z dabigatranem i rywaroksabanem, jak i aspiryną i warfaryną.

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

Wnioskodawca przeprowadził poszerzoną analizę bezpieczeństwa na podstawie ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa publikowanych przez:

- Europejską Agencję do spraw Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane. Reakcje niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją częstości występowania oraz układów i narządów: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. Częstymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość, krwawienie, wylew podskórny i nudności. Działania niepożądane wymieniono w Tabeli 28. Zostały one pogrupowane pod względem klasyfikacji narządów i układów (MedDRA) oraz częstości występowania.

Tabela 31. Działania niepożądane zgłaszane dla produktu Eliquis.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość (w tym niedokrwistość pooperacyjna i pokrwotoczna oraz odpowiednie parametry laboratoryjne)	Często
Małopłytkowość (w tym zmniejszenie liczby płytek krwi)	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość	Rzadko
Zaburzenia oka	
Krwawienie do oka (w tym krwawienie spojówkowe)	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Krwawienie (w tym krwawk i krwawienie z pochwy i cewki moczowej)	Często
Krwawienie (w tym krwawk i krwawienie z pochwy i cewki moczowej)	Często
Hipotonia (w tym hipotonia okołozabiegowa)	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Krwawienie z nosa	Niezbyt często
Krwioplucie	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Często
Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawe wymioty i smoliste stolce), krwawe stolce	Niezbyt często
Krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	

Zwiększenie aktywności aminotransferaz (w tym zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Krwawienie w obrębie mięśni	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Krwimocz (w tym odpowiednie parametry laboratoryjne)	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powłknięcia po zabiegach	
Wylew podskórny	Często
Krwawienie pooperacyjne (w tym krwiak pooperacyjny, krwawienie z rany, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego i krwiak w miejscu założenia wenflonu), wyciek z rany, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek (w tym krwiak w miejscu nacięcia tkanek), krwawienie śródoperacyjne	Niezbyt często

Komunikaty EMA

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących apiksaban w profilaktyce wtórnej ŻChZZ (1-10/100 pacjentów) należą anemia, krwawienie, krwiak, słuczenie oraz nudności. W przypadku pacjentów, u których apiksaban jest podawany w profilaktyce udarów lub zatorowości systemowej najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi są krwawienie z nosa, słuczenia, krwimocz, krwiak, krwawienia, szczególnie z przewodzie pokarmowego, oczu, odbytu i dziąseł. W leczeniu i profilaktyce wtórnej ZZG i ZP najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są krwawienia, krwiak, słuczenia, krwawienie z nosa, krwawienie z przewodzie pokarmowego, oczu, odbytu i dziąseł, krwimocz.

EMA podaje, iż produktu Eliquis nie należy stosować u osób z aktywnym krwawieniem, z chorobami wątroby, które prowadzą do problemów z krzepnięciem krwi i zwiększonego ryzyka krwawienia. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z podwyższonym ryzykiem ciężkich krwawień lub u pacjentów

Zgodnie z informacjami ze strony EMA, w 2015 roku zarejestrowano specyficzne antidotum dla dabigatranu – idaricuzumab. W 2015 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego andeksanetu alfa – specyficznego leku odwracającego działanie inhibitorów czynnika Xa (apiksabanu i rywaroksabanu). Wyniki badania wskazują, iż andeksanet alfa jest specyficznym, szybko działającym antidotum dla inhibitorów czynnika Xa, a jego stosowanie nie wiąże się z ryzykiem powikłań zakrzepowych. Aktualnie trwa badania andeksanetu alfa wśród pacjentów leczonych inhibitorami czynnika Xa, u których stwierdzono poważne krwawienie.

Źródło http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003986/human_med_001938.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 data dostępu: 14.02.2017 r.

Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. N Engl J Med. 2015 Dec 17;373(25):2413-24. data dostępu: 14.02.2017 r.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02329327> data dostępu: 14.02.2017 r.

Komunikat ze strony FDA

Na stronie internetowej FDA/MedWatch odnaleziono informacje o zmianach w ulotce leku Eliquis dotyczących bezpieczeństwa ze stycznia i sierpnia 2014, czerwca i września 2015 oraz lipca 2016 roku.

W styczniu 2014 do ulotki dodano sekcję o zastosowaniu apiksabanu w specyficznej populacji – u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie.

W sierpniu 2014 do ulotki dodano ostrzeżenie, iż przedwczesne zakończenie leczenia produktem Eliquis zwiększa ryzyko powikłań zakrzepowych. Jeżeli leczenie zostanie przerwane z innego powodu niż krwawienie lub zakończenie zaplanowanego kursu leczenia, należy rozważyć rozpoczęcie podawania innego leku przeciwzakrzepowego. W badaniach klinicznych dotyczących migotania przedsionków zaobserwowano wzrost częstości występowania udaru u pacjentów w czasie zmiany terapii produktem Eliquis na terapię warfaryną.

W czerwcu 2015 uzupełniono informacje dotyczące stosowania apiksabanu w populacji z zaburzeniami czynności nerek oraz zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się dostosowywania dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie, z wyjątkiem pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, którzy spełniają kryteria do zmiany dawki leku. W badaniach klinicznych produktu Eliquis nie analizowano populacji ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych/nie poddawanych hemodializie, w związku z czym zalecenia dotyczące dawkowania oparte są o dane uzyskane dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie. Dostosowywanie dawki leku nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Childa-Pugha). Ze względu na brak danych dotyczących pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B wg Childa-Pugha), u których mogą wystąpić wrodzone zaburzenia krzepnięcia, nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasy C wg Childa-Pugha).

We wrześniu 2015 roku wprowadzono modyfikacje dotyczące krwawienia do tabeli ze zdarzeniami niepożądanymi. W lipcu 2016 r. do ulotki dodano informację o postępowaniu przy odwróceniu efektu przeciwzakrzepowego apiksabanu. Podano, iż nie ma obecnie specyficznego antidotum dla produktu Eliquis i brak jest zdefiniowanego sposobu na zatrzymanie krwawień u pacjentów stosujących lek. Efekt działania apiksabanu może utrzymywać się do 24 godzin po otrzymaniu ostatniej dawki leku (zgodnie z właściwościami farmakodynamicznymi). Można rozważyć zastosowanie leków o działaniu prozakrzepowym takich jak PCC (koncentrat czynników krzepnięcia zespołów protrombiny), aPCC (koncentrat aktywowanych czynników krzepnięcia zespołów protrombiny), czy rekombinowany czynnik VIIa. Węgiel aktywowany zmniejsza wchłanianie apiksabanu, obniżając jego stężenie w osoczu.

Ponadto wprowadzono zmiany do sekcji dotyczącej zastosowania apiksabanu w specyficznych populacjach. W celu redukcji ryzyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i przynajmniej dwiema z następujących cech: wiek \geq 80 lat, waga \geq 60 kg i poziom kreatyniny w surowicy \geq 1,5 mg/dl, rekomendowana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg BID. Brak jest danych dotyczących dawkowania apiksabanu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm384790.htm> data dostępu: 14.02.2017 r.

Komunikat ze strony URPL

Na stronie internetowej URPL odnaleziono dokument z 5 września 2013 r. dotyczący stosowania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych Eliquis (apiksaban), Pradaxa (dabigatran) i Xarelto (rywaroksaban) oraz ryzyka ciężkich krwawień, w tym krwawień powodujących zgon. Zgodnie z odnalezionym dokumentem, lekarze przepisujący wymienione leki powinni rozważyć ryzyko krwawienia u każdego pacjenta uwzględniając dawkowanie, przeciwwskazania oraz ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Należy zwracać uwagę na stosunek korzyści i ryzyka u pacjentów z nieprawidłowościami, stanami chorobowymi lub poddawanych zabiegom i/lub leczeniu (lekami takimi jak NLPZ, przeciwplatekowi), zwiększającymi ryzyko wystąpienia ciężkiego krwawienia. W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawień, zwłaszcza u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka krwawienia. Niewydolność nerek może być przeciwwskazaniem do stosowania lub powodem rozważenia niestosowania tych leków lub zmniejszenia ich dawki. Nie ma obecnie specyficznego antidotum dla produktów Eliquis, Pradaxa lub Xarelto. Informacje o każdym produkcie zawierają porady dotyczące leczenia w przypadku powikłań krwotocznych.

Źródło: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Eliquis_Pradaxa_Xarelto_DHCP_IX_2013.pdf data dostępu: 14.02.2017 r.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Eliquis (apiksaban) stosowanego w wskazaniu „Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”

1. Brak badań przedstawiających wpływ produktu leczniczego Eliquis na przeżycie całkowite (OS). W badaniu AMPLIY i AMPLIFY-EXT oceniano jedynie złożony punkt końcowy tj. nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon oraz poważne krwawienie.
2. Brak badań typu head to head bezpośrednio porównujących apiksaban z dabigatranem i rywaroksabanem.

3. Brak badań wykazujących na wpływ leczenia apiksabanem na jakość życia. Nie odnaleziono badań wykazujących na dodatkową korzyść w ocenie jakości życia wynikającą ze stosowania apikasabanu w porównaniu z dabigatranem, rywaroksabanem warfaryną czy enoksaparyną.
4. Ze względu na wykorzystanie placebo jako komparatora w badaniu AMPLIFY-EXT skuteczność terapeutyczna apiksabanu w porównaniu do innych leków stosowanych w tym samym wskazaniu jest nieznana.
5. Do badania AMPLIFY-EXT kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy nie wymagali dalszego stosowania trwałej terapii przeciwzakrzepowej (określani jako "clinical equipoise"). Pacjenci, którzy definitywnie wymagali wydłużonego czasu stosowania terapii zostali wykluczeni z badania, dlatego brak jest danych na temat skuteczności apiksabanu w części populacji wnioskowanej, tj. „zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”. Powyższe potwierdzają eksperci ERG w ramach komentarza do analizy wnioskodawcy.
6. Brak badań wykazujących na skuteczność apiksabanu w długotrwałej (czas dłuższy niż dwanaście miesięcy) profilaktyce nawrotu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.
7. Z powodu braku badań bezpośrednich, Wnioskodawca przedstawił porównania pośrednie dla apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz monoterapią LMWH. W związku z tym wyniki uzyskane z porównań pośrednich dostarczają większej niepewności niż z bezpośredniego porównania, zwłaszcza wyniki dotyczące zdarzeń takich jak np.: krwawienia, w związku z czym należy je traktować z ostrożnością.
8. Populacja analizowana w badaniach nie odpowiada w pełni populacji obserwowanej w praktyce klinicznej w zakresie wieku. Średni wiek pacjentów włączonych do badania AMPLIFY i AMPLIFY-EXT wynosił 57,2 i 56,6 odpowiednio i był niższy niż obserwowany w praktyce klinicznej (ok. 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat, Szczeklik 2015). Ponadto w badaniach stosunkowo niewiele osób było w wieku powyżej 75 lat (14,3% AMPLIFY i 13,3% AMPLIFY-EXT), a ryzyko krwawień i rozwoju ŻChZZ wzrasta wraz z wiekiem.
9. Wyniki z metaanalizy sieciowej dot. leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej obarczone są dużą niepewnością. Badania włączone do metaanalizy różniły się czasem obserwacji (od 3 do 12 miesięcy). Wraz z czasem trwania badania wzrasta prawdopodobieństwo obserwacji u pacjenta działań niepożądanych takich jak: krwawienia. Dlatego wyniki z przedstawionej metaanalizy należy interpretować z ostrożnością.
10. Badania wchodzące w skład metaanalizy dot. profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej różniły się istotnie czasem obserwacji (od 6 miesięcy w RE-Sonate do 37,2 miesięcy w ASPIRE), a także okresem follow up (od 10 miesięcy w LAFIT do 37,2 miesięcy w ASPIRE). Dlatego też głównie bezpośrednie dowody na skuteczność kliniczną apiksabanu z badania AMPLIFY-EXT powinny być brane pod uwagę w ocenie skuteczności klinicznej apiksabanu w prewencji wtórnej ŻChZZ, co zostało także podkreślone w raporcie NICE 2015 dotyczącego oceny apiksabanu.
11. Istnieje niespójność w kryteriach włączenia/wykluczenia do badania AMPLIFY. Mianowicie kryteria wyłączenia zawierają pacjentów z chorobą nowotworową. Jednocześnie w charakterystyce populacji do badania AMPLIFY widnieje grupa pacjentów z aktywną chorobą nowotworową (2,5% dla leku apiksaban i 2,8% dla terapii standardowej w stosunku do populacji ogólnej).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Skuteczność

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników pochodzących z bezpośredniego randomizowanego badania AMPLIFY oraz z porównań pośrednich wykazała, brak istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a terapią standardową (LMWH/VKA), dabigatranem, rywaroksabanem i monoterapią LMWH pod względem skuteczności leczenia, w tym następujących punktów końcowych:

- nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ,
- objawowa zakrzepica żył głębokich,
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem,
- zgon związany z ŻChZZ.

W porównaniu pośrednim dane dla apiksabanu pochodziły z badania AMPLIFY, dla dabigatranu z badań RE-COVER i RE-COVER II, dla rywaroksabanu z badań EINSTEIN-DVT i EINSTEIN-PE, a dla monoterapii LMWH z badań Lopaciuk 1999, Lopez-Beret 2001 i Kucher 2005.

Bezpieczeństwo

Na podstawie porównania bezpośredniego apiksabanu z terapią standardową heparynami drobnocząsteczkowymi i antagonistami witaminy K odnotowano istotną przewagę apiksabanu nad komparatorem pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia takich punktów końcowych jak:

-poważne krwawienie

- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (także dla części składowych tego złożonego punktu końcowego),

-co najmniej jedno zdarzenie niepożądane

- zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.

Nie zidentyfikowano natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi lekami pod względem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W porównaniu pośrednim wykazano przewagę apiksabanu nad dabigatranem pod względem mniejszego ryzyka poważnych lub klinicznie istotnych krwawień, poważnych krwawień, a także ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia. Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień, zgonu z dowolnej przyczyny, zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie apiksabanu z rywaroksabanem wskazało na przewagę apiksabanu nad komparatorem pod względem mniejszego ryzyka poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień, klinicznie istotnych mniejszych krwawień, zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia. Nie odnotowano natomiast różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na ograniczoną ilość danych w porównaniu pośrednim apiksabanu z monoterapią LMWH dotyczącym bezpieczeństwa analizowano jedynie występowanie poważnych krwawień oraz zgonu z dowolnej przyczyny. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy terapiami pod względem tych punktów końcowych.

Profilaktyka wtórna zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Analiza skuteczności klinicznej przeprowadzona na podstawie wyników pochodzących z bezpośredniego randomizowanego badania AMPLIFY-EXT.

Skuteczność

W analizie klinicznej opisano porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w dawce 2,5 mg BID oraz 5 mg BID z placebo w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej na podstawie badania. Ponadto przeprowadzono porównania pośrednie apiksabanu w obu dawkach z dabigatranem, rywaroksabanem oraz antagonistami witaminy K przez wspólny komparator, jakim było placebo. W porównaniu pośrednim dane dla apiksabanu pochodziły z badania AMPLIFY-EXT, dla dabigatranu z badania RE-SONATE, dla rywaroksabanu z badania EINSTEIN-EXT, a dla VKA z badań WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999.

Analiza danych wykazała przewagę apiksabanu w obu dawkach nad placebo pod względem mniejszego ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgonu z powodu ŻChZZ oraz pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia objawowej zakrzepicy żył głębokich. Stwierdzono także istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej niezakończonych zgonem wśród pacjentów leczonych apiksabanem 5 mg BID w porównaniu z placebo. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a placebo pod względem ryzyka zgonu związanego z ŻChZZ.

W porównaniu pośrednim stwierdzono brak znamienych różnic pomiędzy terapią apiksabanem w dawkach 2,5 mg BID i 5 mg BID a dabigatranem, rywaroksabanem i VKA pod względem ryzyka wystąpienia punktów końcowych dotyczących skuteczności (nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ, objawowa zakrzepica żył głębokich, objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem oraz zgon związany z ŻChZZ).

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy dotyczące bezpieczeństwa wskazały na brak znamienych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a placebo pod względem ryzyka wystąpienia poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień oraz części składowych tego złożonego punktu końcowego. Odnotowano natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia u pacjentów leczonych apiksabanem w obu dawkach w porównaniu z placebo. Stwierdzono także przewagę apiksabanu 5 mg BID nad placebo pod względem mniejszego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego.

Porównanie pośrednie apiksabanu z dabigatranem wskazało na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg BID nad komparatorem pod względem ryzyka wystąpienia poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień, natomiast dla porównania z wyższą dawką apiksabanu nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami pod

względem tego punktu końcowego. Stwierdzono brak znamienych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a dabigatranem w ryzyku wystąpienia poważnych krwawień, klinicznie istotnych mniejszych krwawień, co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia.

Analiza danych wskazała na istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień u pacjentów leczonych apiksabanem w obu dawkach w porównaniu z rywaroksabanem. Stwierdzono także przewagę apiksabanu 2,5 mg BID nad rywaroksabanem pod względem ryzyka klinicznie istotnych mniejszych krwawień. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy terapiami pod względem ryzyka poważnych krwawień, i zgonu z dowolnej przyczyny. Ze względu na brak danych dla rywaroksabanu nie przeprowadzono analizy występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia.

W porównaniu pośrednim apiksabanu z VKA dotyczącym bezpieczeństwa, ze względu na brak danych, analizowano jedynie występowanie poważnych krwawień oraz zgonu z dowolnej przyczyny. Stwierdzono przewagę apiksabanu 5 mg BID nad VKA pod względem ryzyka poważnych krwawień. W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

Wyniki metaanalizy sieciowej

Metaanaliza sieciowa wskazała na brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i edoksabanem pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Odnotowano istotną przewagę apiksabanu nad wszystkimi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień. Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych krwawień wśród pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z terapią standardową, dabigatranem i edoksabanem, a także mniejsze ryzyko klinicznie istotnych mniejszych krwawień w grupie apiksabanu w porównaniu z terapią standardową, rywaroksabanem i dabigatranem.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem, edoksabanem i terapią standardową pod względem ryzyka wystąpienia punktów końcowych: zgon z dowolnej przyczyny, ZP niezakończona zgonem, ZZG, zgon związany z ŻChZZ, inny zgon, krwawienie wewnątrzczaszkowe oraz zaprzestanie leczenia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji apiksabanu (Eliquis®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP).”

Porównywane interwencje

Komparatorami dla rozważanej interwencji Eliquis (apiksaban) stosowanym w leczeniu ZŻG i ZP w dawce 10 mg dwa razy dziennie przez 7 dni, a następnie 5 mg dwa razy dziennie oraz w profilaktyce wtórnej ZŻG i ZP w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie (po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia apiksabanem) są:

- Rywaroksaban stosowany w leczeniu ZŻG i ZP w dawce 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie. Następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP. Rywaroksaban może być stosowany w kontynuacji leczenia w dawce 15 mg w sytuacji, gdy ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG i ZP
- Dabigatran stosowany w dawce 150 mg dwa razy na dobę, po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo. Na podstawie badania AMPLIFY przyjęto, iż średnia długość indukcji HDCz wynosi 7,64 dni. Jeśli ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest niskie, a ryzyko krwawienia wysokie oraz u pacjentów powyżej 80 roku życia zalecana dawka to 110 mg dwa razy dziennie
- Terapia z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych i/lub antagonistów witaminy K. W analizie przyjęto, iż średni czas indukcji HDCz będzie wynosił 7,64 dni (zgodnie z danymi z badania AMPLIFY). Dla VKA (acenokumarol i warfaryna) przyjęto, iż średnią dawkę wynosi 6 mg. Autorzy analizy założyli brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy acenocumareolem a warfaryną.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywni horyzont czasowy (43 lata przy średnim wieku pacjentów wchodzących do modelu wynoszącym 57 lat).

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w Excelu modelu kohortowego Markowa, dotyczącego leczenia i prewencji wtórnej ŻChZZ. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, polskich tablic trwania życia i polskich użyteczności ogólnopopulacyjnych.

Przyjęto, iż czas trwania leczenia ZŻG i ZP wynosi 6 miesięcy (zgodnie z czasem obserwacji badania AMPLIFY), natomiast faza profilaktyki wtórnej ZŻG i ZP w modelu wynosi 12 miesięcy (zgodnie z czasem obserwacji badania AMPLIFY-EXT). Pod warunkiem nie wystąpienia zdarzenia, które powoduje wcześniejsze przerwanie leczenia. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszącą 3 miesiące.

Do modelu włączani są pacjenci, u których zdiagnozowano żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ZP lub ZŻG). Podstawowe dane wejściowe charakteryzujące kohortę, takie jak: wystąpienie ZŻG lub ZP, ryzyko nawrotu choroby, stosunek liczby kobiet do mężczyzn, średnia masa ciała pacjenta, autorzy modelu zaczerpnęli z badania AMPLIFY. Są to wartości stałe, niezależne od zastosowanego leczenia.

W modelu wyróżniono 13 stanów zdrowia:

- Wystąpienie ZP (index PE)
- Wystąpienie ZŻG (index DVT)
- Nawrót ZP (recPE)
- Nawrót ZŻG (recDVT)
- Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)
- Krwawienie śródczaszkowe (IC Bleed)
- Poważne krwawienia pozaczaszkowe (nonfatal-IC Bleed)
- Klinicznie istotne mniejsze krwawienia (CRNMB)
- Druga linia leczenia ZP (2nd line PE)
- Druga linia leczenia ZŻG (2nd line DVT)
- Zakończenie leczenia ZP (PE TxDiscontinue)
- Zakończenie leczenia ZŻG (DVT TxDiscontinue)
- Zgon (Death) z powodu nawrotu choroby (VTEdie) lub z innych przyczyn.

Dodatkowo w modelu można wyróżnić dwa stany semi-absorbujące (po wystąpieniu krwawienia śródczaszkowego niezakończony zgonem – Post IC Bleed i po wystąpieniu zdarzenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego – Post CTEPH), którym przypisywane są koszty związane z leczeniem, zmniejszone wartości użyteczności i zwiększone ryzyko zgonu.

Pacjenci, u których wystąpiła ZŻG lub ZP, są oddzielnie śledzeni w modelu i oddzielnie są im przypisywane koszty i ryzyka. Ryzyko nawrotu choroby oraz występowania krwawień są takie same w obu subpopulacjach. W trakcie cyklu może nastąpić zgon niezwiązany z ŻChZZ, ryzyko to jest niezależne od zastosowanego leczenia.

Po wystąpieniu ZŻG lub ZP przypisywane jest odpowiednie leczenie, z tego stanu pacjenci mogą przejść do: stanu nawrotu choroby, może u nich wystąpić krwawienie, CTEPH (przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne) lub pacjenci mogą przejść do drugiej linii leczenia. Po zakończeniu leczenia pacjentom przypisywane są ryzyka zdarzenia takie jak dla terapii pierwszej linii.

Nawrót choroby oznacza przejście do stanu: nawrót ZŻG niezakończony zgonem (RecDVT), nawrót ZP niezakończony zgonem (RecPE) lub nawrót zakończony zgonem (VTEdie). Ryzyko nawrotu maleje w czasie i jest określone dla każdej ze stosowanych terapii. Rozkład występowania nawrotu ZŻG lub ZP pochodzi z badania AMPLIFY, rozkład ten jest niezależny od zastosowanej terapii. Pacjenci, którzy przeżyją nawrót, wracają do stanu wyjściowego, w konsekwencji wystąpienie nawrotu ZŻG lub ZP przedłuża czas leczenia o 6 miesięcy.

Ryzyko wystąpienia krwawienia jest zależne od zastosowanego leczenia i zmienne w czasie. W wyniku poważnego krwawienia może nastąpić śmierć lub poważne krwawienie niezakończone zgonem. Założono, iż proporcje ich wystąpienie są stałe, niezależne od zastosowanego leczenia.

W wyniku poważnego krwawienia niezakończony zgonem pacjent może doznać krwawienia śródczaszkowego, w wyniku czego następuje przerwanie leczenia, zwiększenie ryzyka zgonu i ostatecznie zgon. Zwiększone ryzyko zgonu zostało określone na podstawie badania Prandoni 2010, w którym analizowano ryzyko zgonu, na podstawie rejestru prawie 30 000 chorych na ŻChZZ leczonych standardową terapią przeciwzakrzepową, u których wystąpiło poważne krwawienie. Oszacowane w ten sposób zwiększone ryzyko zgonu było istotne statystycznie. Pacjenci, którzy doznali poważnego krwawienia pozaczaszkowego, kontynuują leczenie dotychczasową terapią lub zaprzestają dotychczasowe leczenie przechodząc do drugiej linii terapii. Proporcje tego rozkładu uzyskano na podstawie wyników badania AMPLIFY.

Wystąpienie klinicznie istotnego mniejszego krwawienia jest zależne od zastosowanego leczenia i zmienne w czasie. Powoduje ono przerwanie leczenia na 2 dni, po tym okresie następuje kontynuacja dotychczasowego leczenia. Założenie to autorzy modelu przyjęli na podstawie opinii ekspertów.

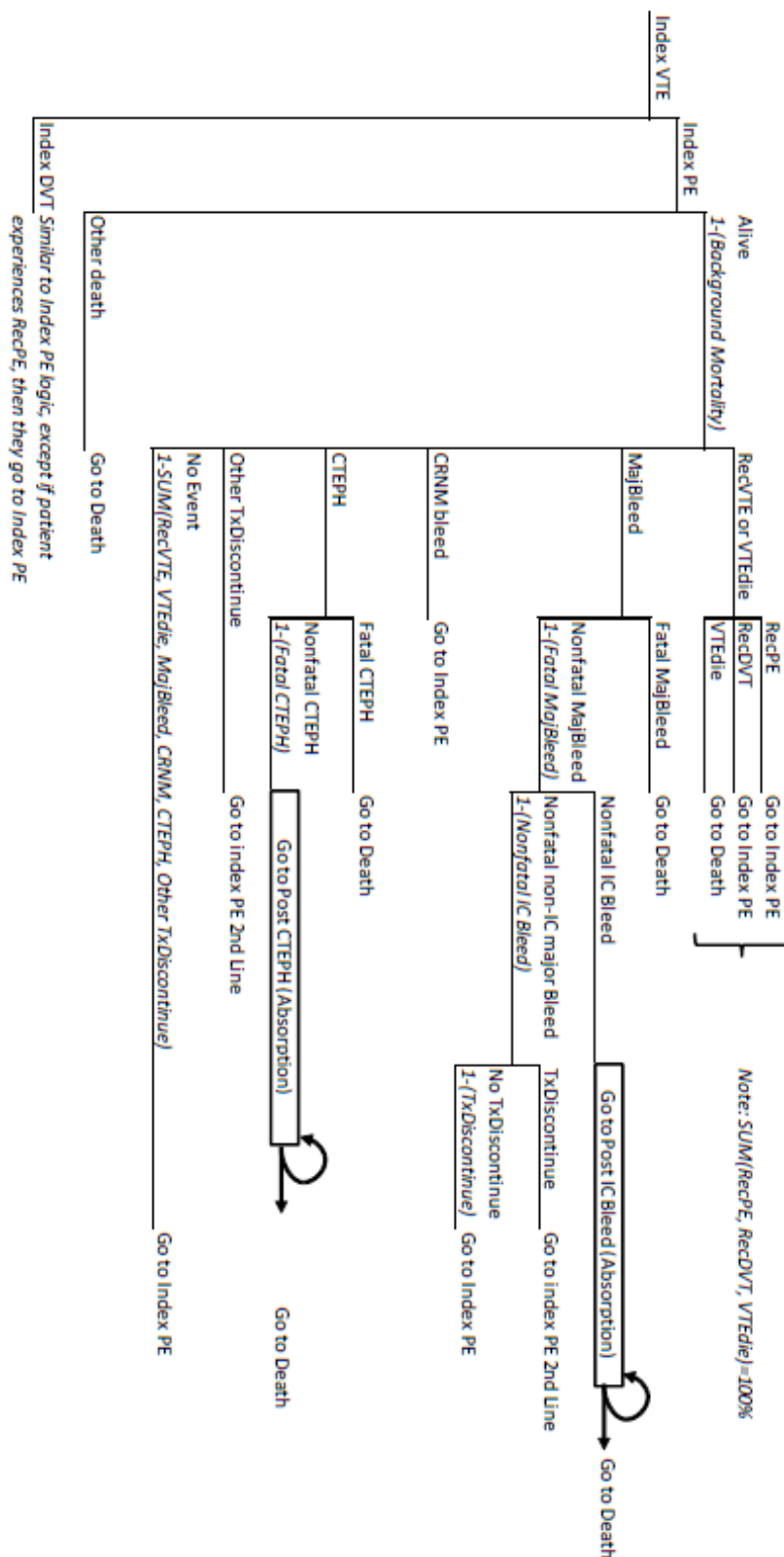
Dla pacjentów, którzy doświadczyli ZP, dodatkowo uwzględnione zostało ryzyko CTEPH. Jest ono niezależne od zastosowanego leczenia. Po wystąpieniu zdarzenia CTEPH może nastąpić śmierć lub stan post-CTEPH związany ze zwiększonymi kosztami leczenia, zmniejszoną użytecznością oraz zwiększoną śmiertelnością.

Pacjentom, którzy rozpoczynają leczenie ZZG, dodatkowo w tle naliczone są koszty i spadek użyteczności związany z ryzykiem wystąpienia zespołu pozakrzepowego (PTS). Ryzyko wystąpienia PTS jest niezależne od zastosowanego leczenia.

Dodatkowo autorzy modelu uwzględnili możliwość zakończenia leczenia z innych powodów, niż wymienione powyżej (m. in. występowanie innych zdarzeń niepożądanych). Może wtedy nastąpić przejście do drugiej linii leczenia lub całkowite zakończenie leczenia.

W modelu zgony z innych powodów, niż wymienione powyżej określone, zostały określone na podstawie danych z GUS za rok 2015 (są one zależne od płci i wieku). Ryzyko to jest niezależne od zastosowanego leczenia. Natomiast po zakończeniu leczenia ryzyko nawrotu choroby określone zostało na podstawie danych rzeczywistych.

Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rys. 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 21]

Index VTE – wystąpienie ŻChZZ, index PE – wystąpienie ZP, index DVT – wystąpienie ŻŻG, recurrent PE – nawrót ZP, recurrent DVT, nawrót ŻŻG, IC Bleed – krwawienie śródczaszkowe, Nonfatal IC Bleed – poważne krwawienie pozaczaszkowe, CRNMB – klinicznie istotne mniejsze krwawienie, 2nd line PE – druga linia leczenia ZP, 2nd line DVT – druga linia leczenia ŻŻG, PE TxDiscontinue – zakończenie leczenia ZP, DVT TxDiscontinue – zakończenie leczenia ŻŻG, Death – zgon, VTEdie – nawrót zakończony zgonem, RecDVT – nawrót ŻŻG niezakończony zgonem, RecPE – nawrót ZP niezakończony zgonem.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Podstawowe wartości dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania apiksabanu w leczeniu ŻChZZ pochodzą z ryzyka zdarzeń występowania punktów końcowych w badaniu AMPLIFY, natomiast ryzyka zdarzeń odnoszących się do okresu profilaktyki wtórnej zaczerpnięto z badania AMPLIFY-EXT. W fazie leczenia ryzyka odnoszą do porównania apiksabanu z standardową terapią HDCz/VKA, podczas gdy w fazie profilaktyki wtórnej ZP lub ŻŻG ryzyka te odnoszą się do porównania z placebo.

Dane o skuteczności i bezpieczeństwie rywaroksabanu i dabigatranu wyrażono w postaci względnych wartości ryzyka w odniesieniu do terapii apiksabanem w fazie leczenia i profilaktyki wtórnej. Wartości te uzyskano na podstawie metaanaliz sieciowej przedstawionej w ramach analizy klinicznej. Wyniki metaanaliz przedstawione w postaci porównania apiksaban vs komparator, autorzy zamienili, na potrzeby analizy, na względne wartości ryzyka (RR).

Względne wartości ryzyka określono dla parametrów: wystąpienia nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ, poważnego krwawienia, CRNMB oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia.

Szczegóły podano w tabelach poniżej.

Tabela 32. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy – faza leczenia

Parametr	Terapia	Okres leczenia	Wartość	Źródło
Ryzyko nawrotu ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ	Apiksaban	0-3 miesiąc		Data on file. AMPLIFY
		3-6 miesiąc		
	HDCz/VKA	0-3 miesiąc		
		3-6 miesiąc		
	Rywaroksaban	0-6 miesiąc	RR=1,08 (0,69-1,70)	Metaanaliza sieciowa
Dabigatran	0-6 miesiąc	RR=1,31 (0,79-2,17)		
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe)	Apiksaban	0-3 miesiąc		Data on file. AMPLIFY
		3-6 miesiąc		
	HDCz/VKA	0-3 miesiąc		
		3-6 miesiąc		
	Rywaroksaban	0-6 miesiąc	RR=1,82 (0,92-3,77)	Metaanaliza sieciowa
Dabigatran	0-6 miesiąc	RR=2,51 (1,23-5,34)		
CRNMB	Apiksaban	0-3 miesiąc		Data on file. AMPLIFY
		3-6 miesiąc		
	HDCz/VKA	0-3 miesiąc		
		3-6 miesiąc		
	Rywaroksaban	0-6 miesiąc	RR=2,12 (1,62-2,80)	Metaanaliza sieciowa
Dabigatran	0-6 miesiąc	RR=1,25 (0,89-1,75)		
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Apiksaban	0-6 miesiąc		Data on file. AMPLIFY
	HDCz/VKA	0-6 miesiąc		
	Rywaroksaban	0-6 miesiąc	RR=0,91 (0,76-1,09)	Metaanaliza sieciowa
	Dabigatran	0-6 miesiąc	RR= 1,18 (0,97-1,43)	

Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki metaanalizy sieciowej.

Tabela 33. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy – faza profilaktyki wtórnej.

Parametr	Terapia	Okres profilaktyki	Wartość	Źródło	
Ryzyko nawrotu ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ	Apiksaban	6-9 miesiąc		Data on file. AMPLIFY-EXT	
		9-12 miesiąc			
		12-15 miesiąc			
		15-18 miesiąc			
	Placebo	6-9 miesiąc			
		9-12 miesiąc			
		12-15 miesiąc			
		15-18 miesiąc			
	Rywaroksaban	6-18 miesiąc	RR=0,99 (0,37-2,52)	Metaanaliza sieciowa	
	Dabigatran	6-18 miesiąc	RR=0,56 (0,21-1,44)		
Poważne krwawienia (śródczaszkowe, pozaczaszkowe)	Apiksaban	6-18 miesiąc		Data on file. AMPLIFY-EXT	
	Placebo	6-18 miesiąc		Metaanaliza sieciowa	
	Rywaroksaban	6-18 miesiąc	RR=39,75 (1,54-1086)		
	Dabigatran	6-18 miesiąc	RR=4,21 (0,55-44,26)		
CRNMB	Apiksaban	6-18 miesiąc		Data on file. AMPLIFY-EXT	
	Placebo	6-18 miesiąc		Metaanaliza sieciowa	
	Rywaroksaban	6-18 miesiąc	RR=3,58 (1,36-9,69)		
	Dabigatran	6-18 miesiąc	RR=2,13 (0,89-5,13)		
Przerwanie leczenia z innych przyczyn	Apiksaban	6-18 miesiąc		Data on file. AMPLIFY-EXT	
	Placebo	6-18 miesiąc		Metaanaliza sieciowa	
	Rywaroksaban	6-18 miesiąc	RR=1,38 (0,97-1,97)		
	Dabigatran	6-18 miesiąc	RR=1,27 (0,92-1,76)		

Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki metaanalizy sieciowej.

W modelu wartości ryzyka są niezależne od zastosowanego leczenia dla wystąpienia: CTEPH, PTS, śmierci chorych na ŻChZZ z wyłączeniem zdarzeń modelowanych, ryzyka zdarzeń po przerwaniu leczenia i współczynnika dopasowującego ryzyko krwawień w czasie.

Przerwanie leczenia w modelu następuje z powodu wystąpienia: CRNMB (2 dni przerwy), poważnego krwawienia śródczaszkowego, poważnego krwawienia pozaczaszkowego (52,73% pacjentów całkowicie przerywa terapię, natomiast pozostała część 47,27% przerywa terapię na 14 dni a następnie kontynuują ją za pomocą VKA). Procent pacjentów przerywających terapię po wystąpieniu poważnego krwawienia pozaczaszkowego oraz okres 14 dni przerwy w leczeniu po jego wystąpieniu autorzy analizy zaczerpnęli z nieopublikowanych łącznych danych z badania AMPLIFY (Data on file. AMPLIFY).

Procentowy rozkład pacjentów pod względem nawrotu ZŻG lub nawrotu ZP lub zgonu związanego z nawrotem w czasie leczenia i profilaktyki wtórnej oraz procentowy udział krwawień zakończony zgonem i krwawień śródczaszkowych otrzymano na podstawie rozkładu zdarzeń z badania AMPLIFY i AMPLIFY-EXT. Są one stałe i niezależne od zastosowanej terapii.

Pacjentom z ZŻG i ZP, u których nie wystąpił żaden ze stanów klinicznych wyszczególnionych w modelu, przypisano wyższe ryzyko zgonu niż w populacji ogólnej, wyrażonym za pomocą współczynnika HR. Dla pacjentów leczonych dłużej niż 18 miesięcy częstość nawrotów ŻChZZ określono na podstawie wyników badania Prandoni 2010.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość		Źródło
Populacja	Index VTE	Udział ZŻG Udział ZP	65,8% 34,2%
	Płeć M/K		58,7% / 41,3%
	Średni wiek		56,9 lat
	Średnia masa ciała		84,6 kg
	Podział pacjentów w stanie nawrotu 0–6 miesięcy	Nawrót z powodu ZŻG	
Nawrót z powodu ZP			
Nawrót zakończony zgonem			
Podział pacjentów w stanie nawrotu >6 miesięcy	Nawrót z powodu ZŻG		
	Nawrót z powodu ZP		

	Nawrót zakończony zgonem		
Udział krwawień	Zakończone zgonem	13,46%	Linkins 2010
	Śródczaszkowe	13,97%	
Ryzyko CTEPH		0,1496%	Miniati 2006
Ryzyko PTS		8,1%	Prandoni 1997
Zwiększona śmiertelność chorych z ZZG z wyłączeniem zdarzeń opisywanych w modelu		HR=4,41	Flinterman 2012
Zwiększona śmiertelność chorych z ZP z wyłączeniem zdarzeń opisywanych w modelu		HR=4,41	
Zwiększona śmiertelność chorych po krwawieniu wewnątrzczaszkowym z wyłączeniem zdarzeń opisywanych w modelu		HR=2,6	Prandoni 2010
Zwiększona śmiertelność chorych z CTEPH z wyłączeniem zdarzeń opisywanych w modelu		HR=1,3	Ng 2011
Ryzyka zdarzeń po przerwaniu leczenia	Po 1. roku	11,0%	Prandoni 2007
	Po 2. roku	19,6%	
	Po 5. roku	29,1%	
	Po 10. roku	39,9%	
Współczynnik dopasowujący ryzyko krwawień w czasie	1,97/dekadę		Ariesen 2003
Czas przerwy w leczeniu z powodu CRNMB	2 dni		Opinie Ekspertów
Czas przerwy w leczeniu z powodu poważnego krwawienia śródczaszkowego	Całkowite przerwanie		
Czas przerwy w leczeniu z powodu poważnego krwawienia pozaczaszkowego		Całkowite przerwanie	Data on file. AMPLIFY
		Przerwanie leczenia na 14 dni	

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków
- koszty hospitalizacji
- koszty leczenia ambulatoryjnego
- koszty monitorowania VKA
- koszty krwawień
- koszty CTEPH
- koszty PTS

Koszty leków

Eliquis (apiksaban)

Założono, iż dwie prezentacje leku Eliquis zostaną włączone do grupy limitowej: „22.0 Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych” i będą dostępne za odpłatnością na poziomie 30%. Opakowanie leku 5 mg po 56 tabl. będzie stosowane w leczeniu ŻChZZ, natomiast opakowanie 2,5 mg po 20 tabl. będzie stosowane w profilaktyce wtórnej ŻChZZ. Zaproponowana cena zbytu netto to odpowiednio ██████████ PLN.

W analizie uwzględniono zaproponowany dla preparatu Eliquis instrument podziału ryzyka. Patrz rozdział „3.1.2.1.Wnioskowany sposób finansowania”.

Xarelto (rywaroksaban)

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 wielkości opakowań leku Xarelto (15mg po 14 tabl., 15 mg po 42 tabl. i 20 mg po 14 tabl.). Na podstawie średniego udziału w sprzedaży DDD różnych wielkości opakowań (za okres lipiec 2015 – czerwiec 2016) oraz cen z obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych na listopad 2016 r. autorzy analizy oszacowali średni ważony koszt za mg substancji czynnej.

Pradaxa (dabigatran)

We wskazaniu: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych” refundowane są dwie wielkości opakowań leku Pradaxa (110mg po 30 kaps. i 150 mg po 30 kaps.). Na podstawie średniego udziału w sprzedaży DDD różnych wielkości opakowań (za okres lipiec 2015 – czerwiec 2016) oraz cen z obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych na listopad 2016 r. autorzy analizy oszacowali średni ważony koszt za mg substancji czynnej.

Heparyny Drobnocząsteczkowe (LMWH)

Ceny heparyn drobnocząsteczkowych uzyskano na podstawie obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych na listopad 2016 r. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej założono równorzędną skuteczność i bezpieczeństwo refundowanych w Polsce substancji czynnych z grupy HDCz. tj. dalteparyny, enoksaparyny oraz nadroparyny. Na podstawie procentowego udziału w sprzedaży DDD (za okres lipiec 2015 – czerwiec 2016) różnych wielkości opakowań autorzy analizy oszacowali średni ważony koszt za mg substancji czynnej. Przyjęto, iż średnia masa ciała pacjenta w modelu wynosi 84,6 kg (zgodnie z populacją badania AMPLIFY) oraz samodzielne podawanie leku przez pacjenta.

Antagoniści witaminy K (VKA)

Ceny VKA uzyskano na podstawie procentowego udziału w sprzedaży DDD (za okres lipiec 2015 – czerwiec 2016) różnych wielkości opakowań oraz cen acenokumarolu i warfaryny z obwieszczenia MZ w sprawie. leków refundowanych na listopad 2016 r. Na podstawie zamieszczonego w ChPL schematu dawkowania oraz wyników badania AMPLIFY autorzy analizy założyli, iż średnia dawka dla obu tych substancji będzie wynosić 6 mg na dzień.

Koszty hospitalizacji

Na podstawie średniej wyników procentowego udziału pacjentów z ŻChZZ poddawanych leczeniu szpitalnemu, otrzymanych na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród czterech ekspertów, przyjęto, iż 99% chorych z ZP i 30% pacjentów z ZŻG jest leczonych w ramach hospitalizacji. W koszty hospitalizacji są włączone koszty podawanych leków. Autorzy analizy oszacowali wartości hospitalizacji na podstawie statystyk NFZ dotyczących JGP za 2015 rok (kod grupy E55 dla ZŻG oraz D16 dla ZP).

Koszty leczenia ambulatoryjnego

Autorzy oszacowali częstość wizyt w ramach POZ na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Koszt świadczenia lekarza POZ przyjęto za 0,00 PLN ze względu na rozliczanie opieki poprzez roczną stawkę kapitacyjną.

Częstość wizyt specjalistycznych określono, dla pierwszych trzech miesięcy terapii oraz dla kolejnych cykli, na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Koszt wizyty specjalistycznej oszacowano na podstawie danych o częstości wykonywanych procedur diagnostycznych, danych o wycenie punktowej poszczególnych świadczeń oraz wycenie punktów w ramach odpowiednich poradni.

Koszty monitorowania VKA

Monitorowanie terapii VKA wiąże się z dostosowaniem dawki leku do wskaźnika INR. Na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów przyjęto częstość wizyt w pierwszym cyklu i w kolejnych cyklach oraz różną liczbę wizyt z ramach POZ i wizyt specjalistycznych. Koszt wizyty u lekarza POZ przyjęto za 0,00 PLN ze względu na rozliczanie opieki poprzez roczną stawkę kapitacyjną. Natomiast koszt wizyty specjalistycznej oszacowano na podstawie wyceny świadczenia specjalistycznego NFZ w poradni kardiologicznej.

Koszty krwawień

Oszacowano koszty dla trzech rodzajów krwawień: krwawienia śródczaszkowego (IC Bleed), poważnego krwawienia pozaczaszkowego (nonfatal IC Bleed) i klinicznie istotnych mniejszych krwawień (CRNMB).

Założono, iż wszyscy pacjenci doznający krwawienia śródczaszkowego poddawani są hospitalizacji. Koszt hospitalizacji ustalono na podstawie statystyk JPG dla 2015 r., za to koszty ponoszone na kontynuowanie leczenia krwawienia śródczaszkowego oszacowano na podstawie badania EUROASPIRE III (dotyczącego oceny kosztów chorób sercowo-naczyniowych) w pierwszym i w kolejnych cyklach.

W modelu założono, iż wszyscy pacjenci doznający poważnego krwawienia pozaczaszkowego wymagają hospitalizacji. Na podstawie badania AMPLIFY ustalono, że najczęstszym rodzajem krwawienia pozaczaszkowego jest krwawienie do układu żołądkowo-jelitowego, jego koszt oszacowano na podstawie statystyk JGP na 2015 rok. Autorzy, ze względu na fakt, iż szacowane są w tym punkcie koszty poważnych krwawień, włączyli wyłącznie grupy JGP z uwzględnieniem hospitalizacji o największej wycenie punktowej.

Koszty klinicznie istotnych mniejszych krwawień ustalono na podstawie opinii ekspertów klinicznych na temat procentowego udziału poszczególnych rodzajów krwawień, wybranych z pośród najczęściej występujących CRNMB w badaniu AMPLIFY. Eksperti kliniczni określili odsetek wydarzeń, które wymagają hospitalizacji lub wyłącznie leczenia ambulatoryjnego. Koszty poszczególnych krwawień ustalono na podstawie wyceny poszczególnych grup JGP na podstawie danych NFZ.

Koszty CTEPH

Do ustalenia kosztu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego autorzy analizy oszacowali: koszt zdarzenia, koszty w pierwszym cyklu oraz koszty w kolejnych cyklach leczenia.

Koszt zdarzenia ustalano na podstawie kosztu endarterektomii płucnej jako procedury JGP Q14 i procentowego udziału pacjentów poddawanych temu zabiegowi wg opinii ekspertów.

Koszty w cyklach rozważano dla pacjentów zakwalifikowanych lub niezakwalifikowanych do programu lekowego B74: „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”. Odsetek pacjentów leczonych w ramach programu określono na podstawie opinii ekspertów. Dla pacjentów zakwalifikowanych do programu uwzględniono: koszty rozpoczęcia terapii (tylko dla pierwszego cyklu), koszty diagnostyki w ramach programu lekowego, koszty leku, koszty hospitalizacji oraz koszt tlenoterapii. Tymczasem dla pacjentów niezakwalifikowanych do programu lekowego uwzględniono: koszty rozpoczęcia terapii (tylko dla pierwszego cyklu), koszt monitorowania przebiegu leczenia, koszt terapii standardowej, koszt hospitalizacji oraz koszt tlenoterapii.

Koszty PTS

Koszt zespołu pozakrzepowego oszacowano na podstawie badania Caprini 2003 dla postaci łagodnej/umiarkowanej oraz postaci ciężkiej. Koszty związane z PTS autorzy analizy uwzględnili w ramach długoterminowych kosztów tzn. nie są one brane pod uwagę w pierwszym cyklu leczenia. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Szczegółowe zestawienie kosztów zaimplementowanych do modelu zamieszczono na str. 28-62 AE wnioskodawcy.

Tabela 35. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy – Koszty.

Parametr	Wartość				Źródło
	CZN [zł]	Payback [zł]	p. NFZ z RSS / bez RSS [zł]	Odpłatność Pacjenta [zł]	
Lek					Dane wnioskodawcy
Eliquis 5 mg x 56 tabl.					
Eliquis 2,5 mg x 20 tabl.					Dane wnioskodawcy
Lek	p. NFZ z RSS/ bez RSS za mg [zł]		p. Wspólna z RSS/ bez RSS za mg [zł]		
Eliquis 5 mg x 56 tabl.					Obwieszczenie MZ w sprawie
Eliquis 2,5 mg x 20 tabl.					
Rywaroksaban		0,281144		0,555578	Obwieszczenie MZ w sprawie
Dabigatran		0,012778		0,039379	

HDCz w 1. mies. (średni ważony koszt za dawkę dzienną)	30,84	33,75	leków refundowanych na listopad 2016/ założenie wnioskodawcy (średnia dawka VKA)
HDCz w kolejnych mies. (średni ważony koszt za dawkę dzienną)	30,79	33,70	
VKA	0,024170	0,052822	
Koszy Hospitalizacji			
Koszt hospitalizacji [zł] (Udział pacjentów leczonych w ramach hospitalizacji)	ZŻG	2 066,38 (30%)	Dane NFZ ze statystyk grup JGP za 2015/ (ankieta ekspercka)
	ZP	4 176,49 (99%)	
Koszty leczenia ambulatoryjnego			
Liczba wizyt POZ w pierwszym cyklu/ kolejnych cyklach	ZŻG		Ankieta Ekspercka
	ZP		
Koszt wizyty POZ [zł]	0,00		Założenie wnioskodawcy
Liczba wizyt specjalistycznych w pierwszym cyklu / kolejnych cyklach	ZŻG		Ankieta Ekspercka
	ZP		
Średni ważony koszt wizyty specjalistycznej w ramach leczenia ambulatoryjnego [zł]	ZŻG	175,54	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie: danych o częstotliwości wykonywanych procedur diagnostycznych, danych o wycenie punktowej poszczególnych świadczeń oraz wycenie punktów w ramach odpowiednich poradni
	ZP	565,21	
Koszty monitorowania VKA			
Liczba wizyt POZ w pierwszym cyklu/ kolejnych cyklach			Ankieta Ekspercka
Liczba wizyt specjalistycznych w pierwszym cyklu / kolejnych cyklach			
Koszt Wizyty [zł]	POZ	0,00	Założenie wnioskodawcy
	Specjalistycznej	31,90	Koszt porady W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (Czas protrombinowy, PT) ¹
Koszty krwawień			
Krwawienie śródczaszkowe (IC Bleed)	Koszt zdarzenia	3 274,10	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie statystyk JGP dla 2015 r.
	Koszt leczenia po zdarzeniu w pierwszym cyklu	9 376,57	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie wyników badania EUROASPIRE III
	Koszt leczenia po zdarzeniu w kolejnych cyklach	2 283,34	
Krwawienie pozaczaszkowe	Koszt zdarzenia	4 044,24	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie statystyk JGP dla 2015 r. z powodu krwotoku żołądkowo-jelitowego
CRNMB	Odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu CRNMB		Ankieta Ekspercka
	Koszt zdarzenia	603,84	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie danych NFZ
Koszty CTEPH			
Koszt zdarzenia	Odsetek pacjentów poddawanych endarterektomii		Ankieta Ekspercka
	Koszt zdarzenia [zł]	3 480,87	Średni koszt hospitalizacji w 2015 r. Q14 - Pomostowanie i rekonstrukcja naczyń pozaczaszkowych i kończyn górnych
Koszt leczenia po zdarzeniu w pierwszym cyklu p. NFZ/ p. wspólna [zł]	Odsetek pacjentów leczonych w ramach programu lekowego		Ankieta Ekspercka
		20 992,61 / 21 007,60	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie danych NFZ
Koszt leczenia po zdarzeniu w kolejnych cyklach p. NFZ/ p. wspólna [zł]		20 913,91 / 20 928,90	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie danych NFZ
Koszty PTS			
Koszty PTS w kolejnych cyklach p. NFZ / p. wspólna [zł]		161,63 / 164,52	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie badania Caprini 2003 i danych NFZ

¹ Wizyty specjalistyczne rozliczane są w oparciu o wycenę punktową świadczenia specjalistycznego 1-go typu z grupy W11 na podstawie informacji zawartych w Zał. 5a Zarządzenia 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia w modelu uzyskano na podstawie przeglądu systematycznego dokonanego przez autorów raportu HTA leku Lixiana (edoksaban) - zlecenia 190/2016 AOTMiT. Na podstawie ww. przeglądu do modelu zaimplementowano wartości użyteczności z badań Locadia 2004 i Ghorfani 2013.

W modelu określono wartości użyteczności dla normy populacyjnej, krwawienia śródczaszkowego oraz CTEPH. Dla pozostałych stanów w modelu określono dekrementy użyteczności w stosunku do normy populacyjnej.

Opierając się na badaniu Golicki i Niewada 2015 przypisano pacjentom wyjściową wartość użyteczności. Użyteczność CTEPH określono na podstawie badania Ghorfani 2013. Natomiast pozostałe wartości uzyskano z badania Locadia 2004, w celu zachowania spójności danych źródłowych zastosowanych w modelu.

Dekrement wartości użyteczności związany z wystąpieniem klinicznie istotnych mniejszych krwawień określono na podstawie spadku użyteczności dla krwawień pozaczaszkowych. W modelu założono, iż krwawienie pozaczaszkowe trwa 30 dni, z kolei CRNMB trwa 2 dni. Stąd dekrement dla CRNMB wynosi jedna piętnastą dekrementu wartości użyteczności związanego z krwawieniem pozaczaszkowym.

Autorzy założyli, iż terapia lekami z grupy NAOC nie ma wpływu na wartość użyteczności. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Szczegółowe zestawienie wartości użyteczności zaimplementowanych do modelu zamieszczono na str. 63-76 AE wnioskodawcy.

Tabela 36. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy - użyteczności

Parametr	Wartość		Źródło
Użyteczności			
Norma populacyjna	0,86		Golicki i Niewada 2015
Krwawienie śródczaszkowe	0,33		Locadia 2004
CTEPH	0,65		Ghorfani 2013
Dekreментy użyteczności			
Zatorowość płucna (ZP)	-0,29	-33,68%	Locadia 2004
Zakrzepica żył głębokich (ZŻG)	-0,10	-11,58%	
Krwawienie pozaczaszkowe	-0,27	-31,58%	
CRNMB	-0,018	-2,11%	
Zespół pozakrzepowy (PTS)	-0,12	-13,68%	
Terapia VKA	-0,03	-3,16%	
Terapia NOAC	0,00	0,00	Założenie autorów analizy

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej Apiksaban vs LMWH/VKA

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa Wspólna	
	Apiksaban	LMWH/VKA/Placebo	Apiksaban	LMWH/VKA/Placebo
QALY	7,20	7,12	7,20	7,12
Koszty z RSS [zł]				
Koszty bez RSS [zł]				
Wynik inkrementalny [QALY]	0,08		0,08	
Koszt inkrementalny z RSS [zł]				
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	1 468,73		4 496,12	
ICUR z RSS [zł/QALY]				
ICUR bez RSS [zł/QALY]	18 087,29		55 369,29	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Apiksabanu w miejsce terapii LMWH/VKA/Placebo jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania Apiksaban vs LMWH/VKA/Placebo z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz 18 087,29 [zł/QALY] bez uwzględnienia RSS. Wartość uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS, z obu perspektyw, znajduje się poniżej prognozy opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (130 002 zł/QALY).

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej Apiksaban vs Rywaroksaban

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa Wspólna	
	Apiksaban	Rywaroksaban	Apiksaban	Rywaroksaban
QALY	7,20	7,07	7,20	7,07
Koszty z RSS [zł]				
Koszty bez RSS [zł]				
Wynik inkrementalny [QALY]	0,13		0,13	
Koszt inkrementalny z RSS [zł]				
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	-1 446,76		-895,38	
ICUR z RSS [zł/QALY]	Terapia dominująca		Terapia dominująca	
ICUR bez RSS [zł/QALY]	Terapia dominująca		Terapia dominująca	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Apiksabanu w miejsce Rywaroksabanu jest tańsze i skuteczniejsze. Apiksaban z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS z obydwu perspektyw jest terapią dominującą.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej Apiksaban vs Dabigatran.

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa Wspólna	
	Apiksaban	Dabigatran	Apiksaban	Dabigatran
QALY	7,20	7,17	7,20	7,17
Koszty z RSS [zł]				
Koszty bez RSS [zł]				
Wynik inkrementalny [QALY]	0,03		0,03	
Koszt inkrementalny z RSS [zł]				
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	-83,75		-674,99	
ICUR z RSS [zł/QALY]	Terapia dominująca		Terapia dominująca	
ICUR bez RSS [zł/QALY]	Terapia dominująca		Terapia dominująca	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Apiksabanu w miejsce Dabigatranu jest tańsze i skuteczniejsze. Apiksaban z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS z obydwu perspektyw jest terapią dominującą.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej podano oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Tabela 40. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS

Parametr		por. z LMWH/VKA	por. z Rywaroksabanem	por. z Dabigatranem
Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy	Eliquis tabl. powł. 5 mg x 56 szt.	545,24 zł	1 152,24 zł	468,96 zł
	Eliquis tabl. powł. 2,5 mg x 20 szt.	196,34 zł	416,28 zł	168,69 zł

Wnioskodawca wskazał, iż limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Eliquis, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym obliczenia ceny progowej przeprowadzono wyłączenie z perspektywy wspólnej bez uwzględnienie mechanizmu podziału ryzyka.

W ramach oszacowania cen progowych zbytu netto za opakowanie wnioskodawca przyjął założenie o proporcjonalności kosztów za mg substancji czynnej dla opakowań preparatu Eliquis zawierającego dawki 5 mg i 2,5 mg, zgodnie ze stosunkiem ich kosztów za mg w wariancie analizy podstawowej.

Komentarz AOTMiT: Autorzy analizy błędnie oszacowali wartość ceny progowej dla preparatu Eliquis względem terapii standardowej stosowanej w prewencji wtórnej. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii standardowej dla okresu prewencji wtórnej zostały zaczerpnięte z wyników metaanalizy sieciowej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy VKA stosowanych w zapobieganiu nawrotom ZZG i ZP przedstawionej w analizie klinicznej, natomiast w analizie ekonomicznej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, dla fazy profilaktyki wtórnej ŻChZZ, wyłącznie dla badania AMPLIFY-EXT. Należy jednak zauważyć, iż nie prowadzi to do zmiany wnioskowania (cena progowa zbytu netto przy uwzględnieniu parametrów z badania AMPLIFY-EXT byłaby wyższa od ceny progowej zaprezentowanej przez wnioskodawcę). Szczegóły podano w rozdziale 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał przewagę apiksabanu nad standardową terapią stosowaną w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej w zakresie bezpieczeństwa, w opinii analityków Agencji, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji dla apiksabanu stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Natomiast w przypadku profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości apiksabanu nad standardową terapią w związku z czym w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

W związku z powyższym, przeprowadzono obliczenia własne ceny zbytu netto dla preparatu Eliquis, przy założeniu zrównania kosztów 3 miesięcznej terapii preparatem Eliquis z kosztami terapii standardowej stosowanej w profilaktyce wtórnej. Cena zbytu netto produktu leczniczego Eliquis, przy której koszt jego stosowania jest nie wyższy od kosztu stosowania refundowanej terapii standardowej w profilaktyce wtórnej wynosi 0,0633864 pln za mg i 0,029004 pln za mg odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej.

³ 130 002 zł/QALY. Komunikat Prezesa GUS w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. <http://stat.gov.pl/> [data dostępu: 06.03.2017 r.]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

- Wyniki skuteczności terapii standardowej (LMWH/VKA) z metaanalizy sieciowej (Wariant 1)
- Scenariusz, w którym rozpatrywano wyłącznie fazę leczenia (6 miesięcy terapii), bez uwzględniania fazy profilaktyki wtórnej (Wariant 2)
- Brak leczenia warfaryną w drugiej linii terapii (Wariant 3)
- Scenariusz, w którym zaimplementowano wartości i dekrementy użyteczności, na których opierali się autorzy raportu HTA leku Lixiana (edoksaban) - zlecenia 190/2016 AOTMiT (Wariant 4)
- Stopy dyskontowe na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (Wariant 5)
- Finansowanie preparatu Eliquis w ramach poziomu odpłatności – ryczałt (Wariant 6)
- Parametry kliniczne, dla których uzyskano istotność statystyczną. W przypadku wielkości nieistotnych statystycznie dla parametrów RR zaimplementowano wartość „1,00”, natomiast dla odsetków wprowadzono te same wartości dla komparatora, jakie uzyskano dla apiksabanu (Wariant 7)
- Zrównanie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu względem rywaroksabanu i dabigatranu – przyjęto wartości RR równe „1,00” (wariant 8)

Apiksaban vs LMWH/VKA

Do największego wzrostu wartości ICUR, dla porównania Apiksaban vs LMWH/VKA, prowadzi przyjęcie w modelu odmiennego poziomu odpłatności - ryczałtu (wariant 4). Z perspektywy NFZ oszacowany ICUR zwiększa się o 44,45% (z RSS/ bez RSS) względem wyników analizy podstawowej. W scenariuszu tym wartość ICUR z perspektywy wspólnej pozostaje niezmienną. Również do zwiększenia wartości ICUR (z perspektywy NFZ w scenariuszu z zastosowaniem RSS, prowadzi przyjęcie scenariusza, w którym czas leczenia wynosi 6 miesięcy (uwzględnienie w modelu wyłącznie wyniki badania AMPLIFY). Natomiast wariant ten z perspektywy wspólnej prowadzi do obniżenia wartości ICUR o ponad 30 %.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez wnioskodawcę parametrów, nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego opłacalności wnioskowanej technologii. Parametry, których zmiana wpływa na co najmniej +/-10% na zmianę wartości ICUR względem wyniku analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wybrane wyniki analizy wrażliwości Apiksaban vs LMWH/VKA

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość ICUR [zł/QALY]		Zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej	
	p. NFZ (z RSS/ bez RSS)	p. Wspólna (z RSS/ bez RSS)	p. NFZ	p. Wspólna
Wariant 2	19 332,66	38 269,1	6,89	-30,88
Wariant 4	26 121,55	79 964,00	44,42	44,42
Wariant 5	15 986,62	49 082,82	-11,61	-11,35
Wariant 6	26 126,69	- / -	44,45	- / -
Wariant 7	21 334,71	64 059,74	17,95	15,69

Apiksaban vs Dabigatran/ Rywaroksaban

Przyjęcie w analizie wrażliwości wariantu 2 i 6, z perspektywy NFZ bez uwzględnienia RSS powoduje, iż apiksaban z terapii dominującej staje się terapią kosztowo-efektywną względem dabigatranu (ICUR wynosi odpowiednio 9 894,54 zł/QALY oraz 19 032,18 zł/QALY). Dodatkowo przyjęcie wariantu ósmego analizy wrażliwości sprawia, iż apiksaban z terapii dominującej, staje się terapią zdominowaną. Dla wszystkich pozostałych wariantów analizy wrażliwości przedstawionych przez wnioskodawcę, dla porównania z rywaroksabanem i dabigatranem, apiksaban pozostaje terapią dominującą.

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawionej przez wnioskodawcę wykazały, iż stosowanie apiksabanu względem standardowej terapii jest kosztowo-użyteczne z 100,0% prawdopodobieństwem (z perspektywy NFZ i wspólnej). Prawdopodobieństwo, iż apiksaban jest terapią dominującą w stosunku do rywaroksabanu wynosi 99,4% oraz 99,1% (odpowiednio z perspektywy NFZ oraz wspólnej), natomiast prawdopodobieństwo to wynosi 98,4% w stosunku do dabigatranu (z perspektywy NFZ oraz wspólnej).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	<p>Określona populacja jest odmienna, niż wnioskowana w części wskazania dotyczącej zapobieganiu nawrotów ZP i ZZG.</p> <p>Wniosek dotyczy wszystkich pacjentów, u których zalecane jest zapobieganie nawrotów ŻChZZ tj.: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”</p> <p>Skuteczność apiksabanu w zapobieganiu nawrotów ŻChZZ testowano w badaniu AMPLIFY-EXT. Pacjenci włączeni do tego badania byli w stanie tzw. „clinical equipoise” (równowagi klinicznej) względem kontynuowania lub nie kontynuowania profilaktycznej terapii przeciwzakrzepowej. Z tego wynika, iż do badania nie zostali włączeni pacjenci, u których terapia przeciwzakrzepowa była niezbędnie wymagana (wyższe ryzyko nawrotów) i zostali włączeni pacjenci, którzy w standardowych warunkach nie zostaliby objęci terapią przeciwzakrzepową (mniejsze ryzyko nawrotu). Raport EPAR 2014 wskazuje, iż ocena pacjentów w badaniu AMPLIFY-EXT w tzw. „clinical equipoise” (pacjenci u których ryzyko krwawień równoważy potencjalną korzyść z zapobiegania epizodów ŻChZZ związaną z kontynuowaniem terapii przeciwzakrzepowej) jest subiektywna.</p> <p>Również do badania AMPLIFY-EXT nie zostali włączeni pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby podczas fazy leczenia.</p> <p>Dodatkowo z badania AMPLIFY, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w fazie leczenia ŻChZZ, zostali wykluczeni pacjenci, u których epizod ZZG lub ZP wystąpił po wystąpieniu przejściowych czynników ryzyka (niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie). Wg wytycznych ACCP 2016 ww. pacjenci powinni być poddani trzymiesięcznej terapii przeciwzakrzepowej.</p>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Wniosek dotyczy stosowania apiksabanu w leczeniu nawrotów ŻChZZ przez 48 dni, natomiast wnioskodawca w analizie ekonomicznej założył, iż czas zapobieganie nawrotów będzie trwał 12 miesięcy (zgodnie z metodyką badania AMPLIFY-EXT).
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz rozdział AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (tj. NFZ i pacjenta). W analizie nie uwzględniono odpłatności dla pacjentów powyżej 75 roku życia związanych z 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. Przyjęcie ww. odpłatności wiązałoby się z przyjęciem dodatkowej perspektywy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w fazie leczenia w porównaniu do standardowej terapii pochodzą z bezpośredniego porównania (badanie AMPLIFY). Natomiast wyniki dla porównania z rywaroksabanem i dabigatranem otrzymano metodą pośrednią (metaanaliza sieciowa). Dla fazy profilaktyki wyniki skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu względem placebo otrzymano na podstawie porównania bezpośredniego (badanie AMPLIFY-EXT). Zaś wyniki dla fazy zapobiegania nawrotów ZZG i ZP względem rywaroksabanu i dabigatranu otrzymano na podstawie porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa). Wyniki cząstkowe badania AMPLIFY i AMPLIFY-EXT (dla poszczególnych cykli) pochodzą z nieopublikowanych źródeł.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto 43 letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności (maksymalna długość życia w modelu wynosi 100 lat). Średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie wynosi 56,9 lat.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Autorzy analizy wykorzystali przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia opublikowany w raporcie HTA leku Lixiana (edoksaban) we wskazaniu „leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych – zlecenie 190/2016 AOTMiT.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według wnioskodawcy:

- „Głównym ograniczeniem analizy jest oszacowanie parametrów klinicznych dla porównania apiksabanu z innymi lekami NOAC, tj. z rywaroksabanem oraz dabigatranem. Nie istnieją dane z bezpośredniego porównania tych leków, dlatego też wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zaczerpnięto z przeprowadzonej przez firmę Pfizer metaanalizy sieciowej. Wiązało się to z koniecznością uwzględnienia znacznej części wyników nieistotnych statystycznie (głównie dot. skuteczności).”
- „W analizie uwzględniono inne źródło wyników klinicznych dla porównania apiksabanu z terapią standardową i inne dla porównania z lekami NOAC (...).Wybór ten był podyktowany dostępnością danych i możliwością wykorzystania jak najbardziej wiarygodnych wyników dla poszczególnych komparatorów. W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym wykorzystano dane z metaanalizy sieciowej dla terapii standardowej”
- „Kolejnym ograniczeniem analizy jest przyjęcie założenia o łącznym czasie leczenia tj. 6 miesięcy dla leczenia i 12 miesięcy dla profilaktyki. Na 6 miesięczny okres leczenia wskazują dane z badania klinicznego AMPLIFY oraz sposób dawkowania opisany w ChPL. Okres 12 miesięcy profilaktyki wynikał z kolei z długości obserwacji w badaniu AMPLIFY-EXT. Wydaje się zatem, że czas trwania terapii poparty jest wiarygodnymi wskazaniami. W analizie wrażliwości zdecydowano się jednak przetestować długość leczenia równą 6 miesięcy, a więc z wykluczeniem profilaktyki, na co częściowo wskazują dane z praktyki klinicznej w Polsce.”
- „Innym ograniczeniem analizy jest konieczność przyjęcia szeregu założeń przy okazji szacowania kosztów zdarzeń i powikłań.”
- „W analizie w ramach szacowania kosztów leków niezbędne było uwzględnienie refundacyjnych danych NFZ w celu określenia ważonych kosztów za mg poszczególnych substancji czynnych. Uwzględniono

dane za okres jednego roku (lipiec 2015 – czerwiec 2016), za wyjątkiem leku stosowanego w PL leczenia CTEPH, który nie był refundowany w tym pełnym okresie (użyto danych refundacyjnych z 2016 r.). Pomimo faktu, iż do dnia składania wniosku udostępnione zostały dane refundacyjne dla kolejnych miesięcy, nie aktualizowano wyników analizy. Zdecydowano się przyjąć takie założenie, ponieważ różnice w wynikach ważonych kosztów za mg byłyby nieznaczne i nie wpłynęłoby to w istotny sposób na wyniki końcowe całego raportu.”

- „Ograniczeniem analizy może być też fakt, że nie przeprowadzono przeglądu systematycznego badań, aby uzyskać wartości użyteczności dla stanów zdrowia. Zdecydowano się jednak na to, z uwagi na fakt, że opublikowany został przegląd dotyczący zagadnień w ŻChZZ, aktualny (daty wyszukiwania: 28.04.2016 r. i 05.05.2016 r.) i charakteryzujący wszystkie stany zdrowia obecne w modelu. Na podstawie jego wyników udało się dopasować wszystkie niezbędne wartości i dekrementy użyteczności do analizy. Takie postępowanie jest zgodne z zaleceniami wytycznych HTA 2016. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również nieco inny wariant dobranych parametrów.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Eliquis (apiksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”. Długość przyjętego horyzontu czasowego jest zgodna z wytycznymi AOTMiT.

W toku weryfikacji analitycy Agencji zapoznali się z raportem ERG oraz brytyjską rekomendacją refundacyjną dla apiksabanu. W rekomendacji NICE 2015 przytoczono uwagi ERG, wskazując na poprawność struktury modelu, lecz rekomendacja zwraca uwagę na ograniczenia modelu wynikające z wykorzystania danych pochodzących z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Rekomendacja NICE 2015 zaznacza, zgodnie z raportem ERG, iż oszacowania wnioskodawcy dotyczące fazy prewencji ŻChZZ charakteryzują się niepewnością i należy je interpretować z ostrożnością.

W opinii autorów raportu ERG przedstawiony przez wnioskodawcę model nie odzwierciedla wiarygodnie efektywności kosztowej apiksabanu w prewencji nawrotów ŻŻG i ZP, natomiast dla okresu 6-miesięcznego leczenia model został skonstruowany prawidłowo. Raport ERG proponuje, aby wnioskodawca przedstawił dwa oddzielne modele. Jeden oparty na wynikach badania AMPLIFY (leczenie ŻChZZ) i drugi uwzględniający wyłącznie wyniki badania AMPLIFY-EXT w zapobieganiu nawrotom ŻChZZ.

Punktem wyjścia autorów raportu ERG był fakt, iż populacje w badaniu AMPLIFY i AMPLIFY-EXT znacząco różniły się między sobą oraz do metaanalizy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w zapobieganiu nawrotów ŻŻG i ZP zostały włączone badania, oceniające pacjentów poddanych niejednakowym czasom terapii leczenia ŻChZZ, o różnym okresie trwania i różnym czasie kontroli uzupełniającej (follow-up) po zakończeniu badania. Wyjaśnienia dotyczące różnic między badaniami włączonymi do metaanalizy przedstawiono w rozdziale 5.3.2 dot. oceny danych wejściowych do modelu.

Różnice w charakterystyce między populacjami badań AMPLIFY i AMPLIFY-EXT

Do badania AMPLIFY-EXT zostali włączeni pacjenci, którzy byli poddani terapii przeciwzakrzepowej trwającej od 6 do 12 miesięcy, natomiast w badaniu AMPLIFY okres terapii przeciwzakrzepowej ustalono na 6 miesięcy. W raporcie ERG zaznaczono, iż tylko jedna trzecia pacjentów z badania AMPLIFY kontynuowała leczenie apiksabanem w ramach badania AMPLIFY-EXT, pozostali pacjenci włączeni do badania byli leczeni uprzednio standardową terapią (LMWH/VKA). Według protokołu do badania AMPLIFY-EXT maksymalnie 50% uczestników włączonych do badania mogło leczyć pierwotny epizod ŻChZZ w ramach badania AMPLIFY. Do badania AMPLIFY nie zostali włączeni pacjenci, u których pierwotny epizod ŻChZZ był leczony innymi lekami niż apiksaban lub standardową terapią.

Niezgodność populacji badania AMPLIFY i AMPLIFY-EXT z populacją wnioskowaną

Kryterium wykluczającym z badania AMPLIFY było wystąpienie epizodu ŻŻG lub ZP po wystąpieniu przejściowych czynników ryzyka. Są to pacjenci z grupy mniejszego ryzyka i standardowo wymagają 3-miesięcznej terapii przeciwzakrzepowej. Wg raportu EPAR 2014 można zaakceptować ekstrapolowanie wyników dotyczących skuteczności apiksabanu z grupy wymagającej 6-miesięcznej terapii (większe ryzyko) na grupę wymagającą 3-miesięczną terapię (mniejsze ryzyko).

Pacjenci włączeni do badania AMPLIFY-EXT byli w stanie tzw. „clinical equipoise” (równowagi klinicznej) względem kontynuowania lub nie kontynuowania profilaktycznej terapii przeciwzakrzepowej. Z tego wynika, iż do badania nie zostali włączeni pacjenci, u których terapia przeciwzakrzepowa była niezbędnie wymagana

(wyższe ryzyko nawrotów) i zostali włączeni pacjenci, którzy w standardowych warunkach nie zostaliby objęci terapią przeciwzakrzepową (mniejsze ryzyko nawrotu). Co więcej z badania AMPLIFY-EXT, oceniającego skuteczności i bezpieczeństwo apiksabanu w prewencji wtórnej, zostali wykluczeni pacjenci, u których w fazie leczenia doszło do nawrotu ŻChZZ.

Struktura modelu

Po wystąpieniu epizodu ZŻG lub ZP i jego wyleczeniu, w modelu ryzyko kolejnego nawrotu jest takie same jak dla pierwotnego zdarzenia. Autorzy raportu ERG wskazują, iż nie uwzględnienie w modelu zwiększonego prawdopodobieństwa nawrotu choroby u pacjentów, którzy doświadczyli już nawrotu choroby, prowadzi do przeszacowania długoterminowych korzyści zdrowotnych dla apiksabanu.

W modelu po wystąpieniu klinicznie istotnego mniejszego krwawienia pacjent przerywa leczenie na dwa dni i następnie powraca do stosowania uprzedniej terapii. Autorzy analizy, w raporcie przedłożonym Agencji, opisują, iż dane założenie przyjęli na podstawie konsultacji z ekspertami. Natomiast wyniki, przedstawionej przez wnioskodawcę, ankiety eksperckiej nie poruszają kwestii czasu przerywania leczenia po wystąpieniu CRNMB.

Uzależnienie liczby krwawień śródczaszkowych oraz krwawień zakończonym zgonem od iloczynu wartości współczynników RR metaanalizy sieciowej dla okresu profilaktyki, których wiarygodność została zakwestionowana przez ERG oraz stałego odsetka udziału tych krwawień w całkowitej liczbie poważnych krwawień (rozkład typu krwawienia uzyskano na podstawie badania LINKINS 2010 dotyczącego krwawień podczas terapii lekami z grupy VKA), prowadzi do przeszacowania śmiertelności i kosztów terapii związanych z krwawieniem śródczaszkowym.

Takie podejście do oszacowania liczby krwawień śródczaszkowych budzi wątpliwości również dla obliczeń związanych z fazą leczenia ŻChZZ. Przedstawione w analizie klinicznej wyniki metaanalizy dotyczące dodatkowych punktów końcowych wskazują, iż podczas leczenia apiksabanem w porównaniu do innych leków z grupy NOAC, występuje zwiększone ryzyko tego rodzaju krwawień (należy zaznaczyć, iż wyniki te nie są istotne statystycznie).

Koszty/Użyteczności

Wartość dekrementu użyteczności związana ze stosowaniem leków z grupy NOAC została przez autorów analizy ekonomicznej przyjęta za zero. W modelu ocenianym przez ERG dekrement użyteczności związany z terapią NOAC wyniósł -0,002. W modelu omawianym przez ERG wartość dekrementu użyteczności związana ze stosowaniem terapii lekami z grupy VKA wynosiła 0,013, natomiast w modelu przedstawionym Agencji wartość ta wynosiła 0,03.

Model nie uwzględnia spadku bazowej wartości użyteczności wraz ze starzeniem się populacji. Prowadzi to do przeszacowania wartości użyteczności dla osób w starszym wieku.

Metodyka szacowania kosztów i użyteczności standardowej terapii (LMWH/VKA) w profilaktyce wtórnej ŻChZZ

Autorzy analizy ekonomicznej błędnie oszacowali wartość ICUR dla apiksabanu względem danych przedstawionych w analizie ekonomicznej. W zakładce „Settings” w arkuszu Excel, dla okresu prewencji wtórnej („Comparator selection”→”Beyond 6 months”), jako komparator zaznaczono „LMWH/VKA”, natomiast zgodnie z metodologią badania AMPLIFY-EXT skuteczność apiksabanu w fazie profilaktyki ŻChZZ porównywano z placebo. W analizie ekonomicznej przedstawiono wyniki, dla fazy zapobiegania nawrotom ŻChZZ, wyłącznie dla badania AMPLIFY-EXT. Autorzy analizy nie prezentują w AE żadnych wyników metaanalizy sieciowej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy VKA stosowanych w zapobieganiu nawrotom ZŻG i ZP. Natomiast w modelu dla 12-miesięcznego okresu profilaktyki naliczone zostały koszty stosowania antykoagulantów oraz zaimplementowano względne wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z przedstawionej w analizie klinicznej metaanalizy sieciowej. Doprowadziło to do zwiększenia kosztu terapii standardowej i zmiany wartości ICUR w przedziale [] w zależności od przyjętej perspektywy i uwzględnionego scenariusza. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Zmiana wartości ICUR w zależności od metodyki szacowania kosztów i użyteczności standardowej terapii (LMWH/VKA) w profilaktyce wtórnej ŻChZZ

Parametr	ICUR z zastosowaniem w modelu parametrów skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, dla apiksabanu w fazie profilaktyki wtórnej ŻChZZ, z metaanalizy sieciowej zaprezentowanej w analizie klinicznej wnioskodawcy		ICUR z zastosowaniem w modelu parametrów skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, dla apiksabanu w fazie profilaktyki wtórnej ŻChZZ, z badania AMPLIFY-EXT		Zmiana %	
	p. NFZ	p. Wspólna	p. NFZ	p. Wspólna	p. NFZ	p. Wspólna
Z uwzględnieniem RSS	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Bez uwzględnienia RSS	18 087,29	55 369,29	22 040,00	53 713,52	21,85 %	-2,99 %
-----------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	---------	---------

Największy wpływ na wykazanie efektywności kosztowej apiksabanu względem standardowej terapii miały występowanie większej ilości krwawień i związanych z ich leczeniem kosztów w grupie stosującej standardową terapię. Przewagę apiksabanu nad rywaroksabanem i dabigatranem generuje jego niższa cena oraz wyższe koszty leczenia krwawień związane ze stosowaniem komparatorów z grupy NOAC.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Parametry efektywności klinicznej i bezpieczeństwa

Podstawowe parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu względem standardowej terapii (LMWH/VKA) otrzymano na podstawie badań head to head dla fazy leczenia i zapobiegania nawrotom ŻChZZ, odpowiednio z badań AMPLIFY i AMPLIFY-EXT. Natomiast wyniki dla porównania apiksabanu z rywaroksabanem i dabigatranem otrzymano na podstawie porównania pośredniego (metaanalizy sieciowej). Wyniki metaanalizy sieciowej wnioskodawca przedstawił w ramach analizy klinicznej. Dane o skuteczności i bezpieczeństwie rywaroksabanu i dabigatranu wyrażono w postaci względnych wartości ryzyka (HR) w odniesieniu do terapii apiksabanem w fazie leczenia i profilaktyki. Wyniki metaanalizy przedstawione w postaci porównania apiksaban vs komparator, autorzy zamienili, na potrzeby analizy, na względne wartości ryzyka (RR). Wartości RR zostały następnie zaimplementowane do modelu.

Autorzy raportu ERG zaznaczają, iż otrzymane w wyniku metaanalizy współczynniki RR dla okresu prewencji wątpliwie oddają rzeczywistość, prowadząc do przeszacowania niektórych kosztów. W szczególności dotyczy to względnego ryzyka wystąpienia poważnych krwawień w grupie pacjentów stosujących rywaroksaban ($RR=39,75$ (1,54-1086)), który zawyża koszt stosowania tego leku. Raport ERG wskazuje, iż zaimplementowanie wyników metaanalizy z zastosowaniem modelowania Poissona, uwzględniającego różnice w czasie trwania badań włączonych do metaanalizy, pozwalałoby na uzyskanie bardziej wiarygodnych wyników. Po przekształceniu HR dla apiksabanu względem rywaroksabanu w odniesieniu do ryzyka poważnych krwawień wynosi 0,18 (0,02;1,05). Przed przekształceniem wynosiła ona 0,03 (0,00;0,65). Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości w analizie klinicznej przedstawił wyniki metaanalizy z zastosowaniem modelowania Poissona, natomiast wartości te nie zostały przetestowane w ramach analizy ekonomicznej.

Należy dodać, iż główny wpływ na tak wysoką wartość RR odnośnie poważnych krwawień miały wyniki badania AMPLIFY-EXT. W badaniu tym w grupie pacjentów stosujących apiksaban w dawce 2,5 mg odnotowano wystąpienie 2 przypadków poważnego krwawienia, natomiast w grupie stosującej placebo odnotowano 4 przypadki poważnego krwawienia, różnica ta nie była istotna statystycznie, współczynnik względnego ryzyka wyniósł 0,49 (0,09-2,64). We wszystkich pozostałych badaniach włączonych do metaanalizy w grupie pacjentów stosujących placebo ilość poważnych krwawień była mniejsza lub równa (badania WARFASA) w porównaniu z ocenianą w poszczególnych badaniach interwencją.

Zastosowane w modelu wyniki dotyczące poważnych krwawień i klinicznie istotnych mniejszych krwawień z badań AMPLIFY i AMPLIFY-EXT charakteryzowały się istotnością statystyczną. Jeden wynik metaanalizy sieciowej dla dabigatranu (RR poważnych krwawień w fazie leczenia ŻChZZ), trzy wartości dla rywaroksabanu (RR dla CRNMB w fazie leczenia oraz RR dla poważnych krwawień i CRNMB w fazie prewencji wtórnej) charakteryzowały się istotnością statystyczną. Pozostałe wyniki zaimplementowane do modelu, wszystkie dotyczące skuteczności, nie były znamienne statystycznie.

Dodatkowo użyte w modelu wartości cząstkowe skuteczności i bezpieczeństwa (dla poszczególnych 3 – miesięcznych cykli) oraz niektóre wyniki metaanaliz sieciowych zostały zaczerpnięte z nieopublikowanych źródeł, które nie zostały zaprezentowane Agencji.

Różnice w charakterystyce badań włączonych do metaanalizy sieciowej

Włączenie do metaanalizy sieciowej badań, dotyczących profilaktyki wtórnej, o różnej długości pierwotnej kuracji przeciwzakrzepowej wahającej się od 3 miesięcy (badania RE-MEDY, ASPIRE, LAFIT, WODIT DVT i WODIT PE) do 18 miesięcy (WARFASA, RE-SONATE); o różnym okresie trwania (od 6 miesięcy dla RE-SONATE do 37,2 miesięcy dla ASPIRE) i różnym czasie kontroli uzupełniającej (follow-up) w opinii ERG jest niewłaściwe z powodu wpływu czasu trwania obserwacji na uzyskane wyniki.

Dodatkowo badania, oceniające rywaroksaban w fazie leczenia, obejmowały większy odsetek pacjentów z zatorowością płucną (58%) w porównaniu do pacjentów w badaniu AMPLIFY (25,2%).

Badania włączone do metaanalizy różnią się także odsetkiem pacjentów z chorobą nowotworową. Dla pacjentów leczonych apiksabanem było to 2,5% dla fazy leczenia i 1,8% dla fazy profilaktyki wtórnej. Natomiast dla rywaroksabanu 6,8% (EINSTEIN DVT) i 4,7% (EINSTEIN PE) dla fazy leczenia oraz 4,7% dla fazy profilaktyki wtórnej. W badaniach oceniających dabigatran odsetek ten wyniósł 3,9% (RE-COVER I) i 5,0% (RE-COVER II) w fazie leczenia, dla fazy profilaktyki wtórnej czynna choroba nowotworowa była kryterium wykluczającym z badania. Pacjenci z chorobą nowotworową są szczególną grupą, gdyż występuje u nich zwiększone prawdopodobieństwo krwawień i zwiększona śmiertelność.

Charakterystyka populacji

ERG zwrócił również uwagę na fakt, iż średnia waga pacjentów (84,6 kg) wydaje się być zawyżona względem populacji ogólnej oraz średni wiek pacjentów uczestniczących w badaniu AMPLIFY (56,9 lat) zaniżony. Lecz zmiana tych parametrów nie wpływa w istotny sposób na wynik końcowy analizy. We wszystkich badaniach oceniających pozostałe leki z grupy NOAC populacje mają zbliżony średni wiek i masę ciała, jak w badaniach oceniających apiksaban.

Warto zwrócić uwagę, iż w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w leczeniu i profilaktyce wtórnej ŻChZZ nielicznie była reprezentowana grupa pacjentów powyżej 75 roku życia, odpowiednio pacjenci ci stanowili 14,9% i 13,2% populacji badanej. Z danych NFZ dla JGP na 2015 r. odsetek pacjentów powyżej 81 roku życia hospitalizowanych z powodu zakrzepicy żył głębokich (E55)¹ wyniósł 15,72%, natomiast odsetek pacjentów powyżej 81 roku życia hospitalizowanych z powodu zatoru płucnego (D16)² stanowił 22,69%. Jest to istotne, ponieważ w raporcie EPAR 2014 EMA wskazuje, iż w grupie pacjentów powyżej 75 roku życia (także u pacjentów o masie ciała poniżej 60 kg i/lub ciężką niewydolnością nerek) nie można wykluczyć większego ryzyka krwawień. Na podstawie dostępnych danych EMA wnioskuję, iż w tych podgrupach nie można jednoznacznie stwierdzić pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka ze stosowania apiksabanu. Znalazło to również odzwierciedlenie w rekomendacji HAS 2015, która nie zaleca stosowania apiksabanu w ww. podgrupach pacjentów.

Koszty

W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych cen dla komparatorów. Biorąc pod uwagę duży wpływ cen leków na wartość ICUR i duże prawdopodobieństwo występowania mechanizmów dzielenia ryzyka dla innych leków z grupy NOAC w opinii Agencji należałoby przetestować w ramach analizy wrażliwości odmienne ceny komparatorów.

Autorzy raportu błędnie oszacowali średnią ważoną kosztu leczenia CRNMB. W modelu została zaimplementowana wartość 603,84 zł, natomiast koszt CRNMB powinien wynosić 871,18 zł. Należy dodać, iż zmiana ta nie wpływa na wnioskowanie, prowadzi do niewielkiego spadku wartości ICUR.

Z uwagi na:

- brak różnic istotnych statystycznie i związaną z tym niepewność wielu wyników wykorzystanych w modelu wnioskodawcy,
- heterogeniczność włączonych do metaanalizy badań,
- różnic w populacji badania AMPLIFY-EXT w porównaniu z populacją wnioskowaną,

w opinii Agencji wyniki modelu, dotyczące zapobiegania nawrotowej ŻŻG i ZP, przedstawione przez wnioskodawcę charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością.

Źródło:¹Statystyki JPG 2015 r. Narodowy Fundusz Zdrowia. Zakrzepica Żył Głębokich (E55). <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=f7A4iZPxDX8%3d> [data dostępu 17/02/2017 r.]

²Statystyki JPG 2015 r. Narodowy Fundusz Zdrowia. Zator Płucny (D16). <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=9x4Zfyj2D0M%3d> [data dostępu 17/02/2017 r.]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej, argumentując to nie zidentyfikowaniem badań z danymi z dłuższej perspektywy wyników. Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji.

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji, polegającą na odniesieniu się do wyników czterech odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (Elias 2016, Lanitis 2016, Quon 2016, NICE 2015). W Tabeli 43 przedstawiono zestawienie podstawowych założeń i wyników analiz ekonomicznych ocenianych w ww. analizach.

Tabela 44. Wyniki badań przedstawionych przez wnioskodawcę w ramach walidacji konwergencji

Elias 2016	Parametr	Apiksaban	LMWH/VKA	Δ koszty/QALY	ICUR [PLN/QALY]
Ocena 6 miesięcznej długości terapii w horyzoncie dożywnym	Koszty [PLN]	60 032,34	61 664,36	-1 632,02	Terapia dominująca
	QALY	5,865	5,838	0,027	
Lanitis 2016	Parametr	Apiksaban	LMWH/VKA	Δ koszty/QALY	ICUR
Ocena 6 miesięcznej długości terapii w horyzoncie dożywnym	Koszty [PLN]	24 942,80	24 459,46	483,34	13 384,98
	QALY	8,400	8,364	0,036	
	Parametr	Apiksaban	Rywaroksaban	Δ koszty/QALY	ICUR
	Koszty [PLN]	24 942,80	25 128,71	-185,91	Terapia dominująca
	QALY	8,400	8,388	0,012	
	Parametr	Apiksaban	LMWH/Dabigatran	Δ koszty/QALY	ICUR
Koszty [PLN]	24 942,80	25 452,71	-509,91	Terapia dominująca	
QALY	8,400	8,372	0,028		
Quon 2016	Parametr	Apiksaban	LMWH/VKA	Δ koszty/QALY	ICUR
Ocena 18-miesięcznej terapii składającej się z leczenia (6 miesięcy) i profilaktyki (12 miesięcy) w horyzoncie dożywnym	Koszty [PLN]	23 711,03	21 967,33	1 743,7	15 301,65
	QALY	7,938	7,824	0,114	
	Parametr	Apiksaban	Rywaroksaban	Δ koszty/QALY	ICUR
	Koszty [PLN]	23 711,03	25 226,05	-1 515,02	Terapia dominująca
	QALY	7,938	7,819	0,119	
	Parametr	Apiksaban	Dabigatran	Δ koszty/QALY	ICUR
Koszty [PLN]	23 711,03	25 033,66	-1 322,63	Terapia dominująca	
QALY	7,938	7,910	0,028		
NICE 2015	Apiksaban vs	ICUR 6 miesięcy trwania leczenia		ICUR Dożywny czas trwania leczenia	
Ocena 6 miesięcznej długości terapii w horyzoncie dożywnym i dożywnym długości terapii	LMWH/VKA	12 779,47		88 574,57	
	Rywaroksaban	Terapia dominująca		Terapia dominująca	
	Dabigatran	Terapia dominująca		Terapia dominująca	

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności, dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w fazie leczenia w porównaniu do standardowej terapii pochodzą z bezpośredniego porównania (badanie AMPLIFY). Dla fazy profilaktyki wyniki skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu względem placebo otrzymano na podstawie porównania bezpośredniego (badanie AMPLIFY-EXT). Zaś wyniki dla fazy leczenia i zapobiegania nawrotów ZZG i ZP względem rywaroksabanu i dabigatranu otrzymano na podstawie porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa).

W badaniu AMPLIFY wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ilości poważnych krwawień i klinicznie istotnych mniejszych krwawień w porównaniu do terapii standardowej. Natomiast w badaniu AMPLIFY-EXT apiksaban wykazał znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu ŻChZZ lub związanej z nią śmierci w porównaniu do placebo.

Z uwagi na:

- brak różnic w istotności statystycznej i związanej z tym niepewność wielu wyników wykorzystanych w modelu wnioskodawcy,
- heterogeniczność włączonych do metaanalizy badań,

- różnice w populacji pomiędzy badaniem AMPLIFY-EXT, a populacją wnioskowaną

w opinii Agencji wyniki modelu, dotyczące zapobiegania nawrotowej ZŻG i ZP, przedstawione przez wnioskodawcę charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii standardowej dla okresu prewencji wtórnej zostały zaczerpnięte z wyników metaanalizy sieciowej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy VKA stosowanych w zapobieganiu nawrotom ZŻG i ZP przedstawionej w analizie klinicznej, natomiast w analizie ekonomicznej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, dla fazy profilaktyki wtórnej ŻChZZ, wyłącznie dla badania AMPLIFY-EXT. Uwzględnienie w modelu wyników badania AMPLIFY-EXT prowadzi do zwiększenia wartości ICUR o 64,04 % (do ██████████) względem wyniku pierwotnie zaprezentowanym w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (██████████) z perspektywy NFZ w scenariuszu z uwzględnieniem mechanizmu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę.

Wynik analizy wskazuje, iż apiksaban jest terapią kosztowo-efektywną w stosunku do terapii standardowej w fazie leczenia epizodów ŻChZZ oraz względem placebo w fazie zapobiegania nawrotom ŻChZZ. Apiksaban w stosunku do terapii rywaroksabanem i dabigatranem okazał się terapia dominującą. Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że zmiana testowanych przez wnioskodawcę parametrów, nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego opłacalności wnioskowanej technologii.

Największy wpływ na wykazanie efektywności kosztowej apiksabanu względem standardowej terapii miały występowanie większej ilości krwawień i związanych z ich leczeniem kosztów w grupie stosującej standardową terapię. Przewagę apiksabanu nad rywaroksabanem i dabigatranem generuje jego niższa cena oraz wyższe koszty leczenia krwawień związane ze stosowaniem komparatorów z grupy NOAC.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją apiksabanu (Eliquis) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Dodatkowym celem było przedstawienie dopłat pacjentów w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. W związku z współpłaceniem wnioskodawca przeprowadził także analizę z perspektywy pacjenta oraz z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

2 lata (wrzesień 2017 – sierpień 2019).

Porównywane scenariusze

Scenariusz istniejący:

Zakłada brak refundacji produktu leczniczego Eliquis.

Scenariusz nowy:

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

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty wnioskowanego leku oraz koszty technologii opcjonalnych, tj. rywaroksabanu i dabigatranu oraz koszty technologii towarzyszących – HDCz - w pierwszej fazie leczenia dabigatranem. Koszty podania leku, kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania nie są kategoriami istotnie różniącymi, wobec czego nie były brane pod uwagę w niniejszej analizie. Wnioskodawca nie uwzględnił również kosztów działań niepożądanych.

Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej przedstawiono wyniki analizy wariantów skrajnych, zależnych od trendów sprzedażowych. Ponadto, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany założenia co do długości terapii HDCz towarzyszącej inicjacji terapii dabigatranem oraz wpływ zmiany dziennego kosztu terapii HDCz.

Tabela 45. Zestawienie założeń jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wartość	Źródło
długość stosowania HDCz w inicjacji dabigatranem	5	minimum z ChPL dabigatranu
	9,4	mediana czasu leczenia przeciwzakrzepowego w badaniu dabigatranu (Szulman 2014)
Wariant niskich kosztów (udział nadroparyny = 100%)		
dzienny koszt – perspektywa NFZ	25,88 zł	Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2016 r
dzienny koszt - perspektywa wspólna	30,28 zł	
Wariant wysokich kosztów (udział dalteparyny = 100%)		
dzienny koszt - perspektywa NFZ	35,41 zł	Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2016 r
dzienny koszt – perspektywa wspólna	37,01 zł	

Pozostałe kluczowe założenia

Średnia długość terapii NOAC w ZZG i ZP

Długość leczenia NOAC we wnioskowanym wskazaniu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres lipiec 2013 – sierpień 2016 dla leku Xarelto. Zagregowano dane dotyczące liczby sprzedanych w tym okresie opakowań Xarelto służące inicjacji terapii (75 619) oraz obliczono sumę osobomiesięcy kontynuacji leczenia uwzględniając udział poszczególnych opakowań w tej fazie leczenia (525 013). Powyższe obliczenia pozwoliły ustalić średnią długość kontynuacji leczenia Xarelto: 6,9 miesiąca, a także uwzględniając dawkowanie zgodne z ChPL, średnią całkowitą długość terapii: 7,6 miesiąca.

Przeznaczenie poszczególnych prezentacji leków

W modelu przyjęto założenie, że w ramach leczenia podawany będzie lek Eliquis w postaci tabletek 5 mg, natomiast w ramach profilaktyki lek w postaci tabletek 2,5 mg. Jak wyjaśnia wnioskodawca, ma to na celu zmniejszenie przyjmowania liczby tabletek w ramach dziennej dawki.

W przypadku preparatu Xarelto założono, iż opakowanie 15 mg, 42 tabl. służy do inicjacji terapii, natomiast opakowanie 20 mg, 14 tabl. stosowane jest w kontynuacji leczenia. Problematiczna i obciążona ryzykiem jest interpretacja wykorzystania opakowania 15 mg, 14 tabl., ponieważ może ono służyć zarówno inicjacji terapii jak również kontynuacji leczenia u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Dlatego też zdecydowano się arbitralnie przyjąć założenie, że połowa tej prezentacji Xarelto sprzedawana jest w ramach leczenia i połowa w ramach kontynuacji terapii.

Co więcej, opakowanie leku Pradaxa 110 mg, 30 kaps. refundowane jest także we wskazaniu „ortopedycznym”. Refundację tego opakowania we wskazaniu ZZG/ZP szacowano jako różnicę liczby sprzedanych opakowań tej prezentacji leku wg danych NFZ i średniej arytmetycznej z 6 miesięcy sprzed wprowadzenia refundacji we wskazaniu ZZG/ZP (1747 opakowań).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Wielkość docelowej populacji jest sumą liczby pacjentów z zatorowością płucną i liczby pacjentów z zakrzepicą żył głębokich (oszacowana na podstawie danych dotyczących rozpoznań głównych i współistniejących wg kodów ICD-10 I26, I80, I82 uzyskanych od NFZ na potrzeby AWA Lixiana). Oszacowana populacja nie została uwzględniona w modelu AWB.

W modelu uwzględniono natomiast liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana (scenariusz nowy), określoną na bazie estymowanej sprzedaży Eliquis we wskazaniu ZZG/ZP (osobomiesięce terapii) w stosunku do przyjętego w modelu średniego czasu trwania terapii NOAC (7,6 miesiąca – łączny czas leczenia i profilaktyki). Pierwsza składowa, tj. prognozowana sprzedaż Eliquis to iloczyn udziału Eliquis w poszczególnym miesiącu i miesięcznej prognozy sprzedaży NOAC w analizowanym wskazaniu. Udział w miesiącu oszacowano na podstawie założenia o docelowym udziale Eliquis w przyjętej dynamice (wzrost udziału o 4,2% / mies.), a prognozę sprzedaży leków z grupy NOAC na podstawie danych sprzedażowych DGL NFZ. Podsumowując, oszacowanie liczebności populacji stosującej Eliquis w scenariuszu nowym wyznaczono w oparciu o dane sprzedażowe NFZ dla rynku NOAC we wskazaniu ZZG i ZP.

Dynamika rynku

Wnioskodawca założył, że zmiana podstawy limitu w grupie limitowej 22.0, a co za tym idzie, wzrost dopłat pacjentów w ostatnim czasie (Obwieszczenie MZ z dnia 25.10.2016 r.) będzie mieć wpływ na dynamikę rynku NOAC. W związku z tym w najbardziej prawdopodobnym wariantcie nastąpi zahamowanie dynamiki wzrostu rynku NOAC w analizowanym wskazaniu i będzie ona wynosić 50% dynamiki z lat 2013-2016. Założenia co do dynamiki w wariantach skrajnych przedstawia tabela.

Udział w rynku

Analiza wnioskodawcy opiera się na założeniu, że objęcie refundacją Eliquis we wnioskowanym wskazaniu nie spowoduje zmiany dynamiki wzrostu rynku NOAC. Ponadto założono, iż Eliquis nie będzie przejmował udziałów innych niż NOAC leków z grupy limitowej 22.0.

W ramach scenariusza istniejącego wnioskodawca oszacował udział w rynku Xarelto i Pradaxa. Zgodnie z danymi NFZ, we wskazaniu ZZG/ZP zrefundowano 198 530 osobomiesięcy terapii NOAC, w tym terapia Xarelto stanowiła 95,8% a Pradaxa – 4,2%.

Do oszacowania udziałów w rynku w scenariuszu nowym wykorzystano dane IMS dotyczące udziałów Eliquis, Xarelto i Pradaxa w rynku NOAC, sprzedawanych we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym, za okres marzec 2016-sierpień 2016. Dysponowano danymi 4 państw: Portugalii, Grecji, Węgier i Słowacji. Finalnie, w ramach scenariusza nowego przyjęto założenie, iż udział Xarelto będzie równy medianie udziału z tych czterech wymienionych państw. Przejęcie udziałów Xarelto przez Eliquis będzie niewielkie ze względu na silną pozycję rynkową tego pierwszego. Natomiast pozycja rynkowa Pradaxa zostanie osłabiona. Eliquis będzie mieć przewagę nad tym lekiem w aspekcie niższych dopłat pacjentów. W modelu przyjęto, iż w związku z objęciem refundacją Eliquis udział w rynku Pradaxa spadnie o 50% i będzie się ograniczał głównie do refundacji w ramach listy 75+. Docelowe udziały Eliquis w rynku NOAC we wskazaniu ZZG/ZP wnioskodawca wyliczył jako różnicę wielkości całego rynku, tj. 100% oraz udziału Xarelto (66,6%) i Pradaxa (2,1%). Zestawienie założeń dotyczących udziałów przedstawia tabela.

Analiza scenariuszowa objęła wariant najbardziej prawdopodobny, w którym założono, że rynek NOAC będzie rozwijał się z dynamiką zbliżoną do tej z lat 2013-2016, lecz zredukowaną o połowę (skutek wzrostu dopłat pacjentów). Ponadto, przedstawiono warianty skrajne: minimalny (całkowite zahamowanie dynamiki rynku NOAC w analizowanym wskazaniu) oraz maksymalny (dynamika zgodna z obserwowaną w latach 2013-2016).

Udział poszczególnych opakowań Eliquis oszacowano na podstawie przyjętej średniej długości terapii (7,6 miesiące) oraz dawkowania zalecanego w ChPL. W związku z tym w modelu przyjęto, że leczenie ZZG i ZP trwa 6 miesięcy, a profilaktyka ZZG i ZP - 1,6 miesiąca. Daje to 78,5% udział opakowania 5 mg oraz 21,5% dla opakowania 2,5 mg.

Założono, iż terapia przeciwzakrzepowa NOAC powinna być kontynuowana tym samym lekiem, którym była rozpoczęta (opinia eksperta dla AWA Lixiana). W związku z tym, Eliquis będzie przejmował udziały głównie w dopiero rozpoczynanych terapiach. Zakładana dynamika wzrostu udziału Eliquis będzie powolna, docelowy udział, tj. 31,3% zostanie osiągnięty w 24. miesiącu refundacji.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

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

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

W uzasadnieniu dla włączenia leków do istniejącej grupy limitowej wnioskodawca wskazał na nie mniejszą skuteczność i bezpieczeństwo oraz jednakowy zakres wskazań rejestracyjnych wnioskowanej interwencji i leków: dabigatran i rywaroksaban. Ponadto, wspomniane leki także kwalifikują się do odpłatności ryczałtowej a wydawane są z odpłatnością 30%.

Koszty

Koszty Pradaxa, Xarelto i HDCz uzyskano na podstawie danych z Obwieszczenia MZ na listopad 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków. Przyjęto dawkowanie zgodne z ChPL tychże substancji.

Zanim rozpocznie się terapię dabigatranem, należy zastosować leczenie heparynami drobnocząsteczkowymi. Wnioskodawca przyjął, iż średnia długość leczenia HDCz wynosi 6 dni, zgodnie z założeniami przyjętymi w AWA Pradaxa i AWA Lixiana, uzasadniając to chęcią zachowania spójności założeń.

Ponadto, w modelu dla poszczególnych opakowań przyjęto następujące założenia:

Miesięczne średnie zapotrzebowanie na poszczególne prezentacje:

Pradaxa:

- 110 mg, 30 kaps. – 2 opak./mies.;
- 150 mg, 30 kaps. – 2 opak./mies.;

Xarelto:

- 15 mg, 42 tabl. – 1 opak./mies.;
- 20 mg, 14 tabl. – $2\frac{1}{7}$ opak./mies.;

- 15 mg, 14 tabl. – 2 opak./mies. (inicjacja), lub $2\frac{1}{7}$ opak./mies. (kontynuacja).

Eliquis:

- 5 mg, 56 tabl. – 1,11 opak./mies.;
- 25 mg, 20 tabl. – 3 opak./mies.

Tabela 46. Zestawienie założeń w modelu. W nawiasie podano wartości z RSS

Parametr		Wartość	Źródło
Koszty (za opak.) – perspektywa NFZ	Eliquis, 2,5 mg, 20 tabl.		Założenie wnioskodawcy
	Eliquis, 5 mg, 56 tabl.		
	Pradaxa, 110 mg, 30 kaps	42,17	Obwieszczenie MZ z 25.10.2016 r.
	Pradaxa, 130 mg, 30 kaps.	57,5	
	Xarelto, 15 mg, 14 tabl.	59,04	
	Xarelto, 15 mg, 42 tabl.	177,13	
	Xarelto, 20 mg, 14 tabl.	78,72	
Koszty (za opak.) – perspektywa wspólna	Eliquis, 2,5 mg, 20 tabl.		Założenie wnioskodawcy
	Eliquis, 5 mg, 56 tabl.		
	Pradaxa, 110 mg, 30 kaps.	151,42	Obwieszczenie MZ z 25.10.2016 r.
	Pradaxa, 130 mg, 30 kaps.	154,17	
	Xarelto, 15 mg, 14 tabl.	147,00	
	Xarelto, 15 mg, 42 tabl.	423,72	
	Xarelto, 20 mg, 14 tabl.	148,59	
Koszty (za opak.) – perspektywa pacjenta	Eliquis, 2,5 mg, 20 tabl.		Założenie wnioskodawcy
	Eliquis, 5 mg, 56 tabl.		
	Pradaxa, 110 mg, 30 kaps.	109,25	Obwieszczenie MZ z 25.10.2016 r.
	Pradaxa, 130 mg, 30 kaps.	96,67	
	Xarelto, 15 mg, 14 tabl.	87,96	
	Xarelto, 15 mg, 42 tabl.	246,59	
	Xarelto, 20 mg, 14 tabl.	69,87	
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY			
Dynamika rynku NOAC w ŻŻG/ZP (% dynamiki z lat 2013-2016)		50%	Założenie wnioskodawcy
Pradaxa			
Udział w NOAC (ŻŻG/ZP)		4,2%	Dane NFZ styczeń 2016 – sierpień 2016
Udział opakowania 150 mg		86,2%	
Udział opakowania 110 mg		13,8%	
Średnia długość stosowania HDCz w facie inicjacji (dni)		6	Założenie AWA Pradaxa 2014, AWA Lixiana 2016
Średni koszt za dawkę dzienną HDCz	perspektywa NFZ	30,84	Dane NFZ styczeń 2016 – sierpień 2016
	perspektywa wspólna	33,75	
Xarelto			
Udział w NOAC (ŻŻG/ZP)		95,8%	Dane NFZ styczeń 2016 – sierpień 2016
Udział w kontynuacji leczenia ogółem		87,5%	

Udział w kontynuacji leczenia	opakowanie 20 mg	92,8%	
	opakowanie 15 mg	7,2%	
Udział w inicjacji terapii ogółem		12,5%	
Udział w inicjacji terapii	opakowanie 42 tabl.	46%	
	opakowanie 14 tabl.	54%	
SCENARIUSZ NOWY			
Docelowy udział Pradaxa w NOAC (ZŻG/ZP)		2,1%	Założenie wnioskodawcy
Docelowy udział Xarelto w NOAC (ZŻG/ZP)		66,6%	Mediana udziału w rynkach 4 państw referencyjnych (dane IMS)
Docelowy udział Eliquis w NOAC (ZŻG/ZP)		31,3%	Założenie wnioskodawcy
Udział opakowań w osobomiesiącach terapii	5 mg, 56 tabl	78,5%	
	2,5 mg, 20 tabl.	21,5%	
WARIANT MINIMALNY			
Dynamika rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (% dynamiki z lat 2013-2016)		0%	Założenie wnioskodawcy
Udział Eliquis w rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP		18%	
Udział Pradaxa w rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP		4,2%	3. kwartył dla danych IMS z państw referencyjnych
Udział Xarelto w rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP		77,8%	
WARIANT MAKSYMALNY			
Dynamika rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP (% dynamiki z lat 2013-2016)		100%	Założenie wnioskodawcy
Udział Eliquis w rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP		39,5%	
Udział Pradaxa w rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP		0%	1. kwartył dla danych IMS z państw referencyjnych
Udział Xarelto w rynku NOAC we wskazaniu ZŻG/ZP		60,5%	

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Niepewność co do dalszej dynamiki rynku NOAC refundowanych we wskazaniu ZŻG/ZP (...) 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 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. Oszacowanie wpływu powyższych zdarzeń na realną sytuację na rynku NOAC było niemożliwe, ze względu na brak danych z okresu po zaistnieniu tych zmian...”;
- „Kolejne ograniczenia dotyczą interpretacji pewnych aspektów 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 (...) 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 ZŻG/ZP, ale może być również używana do kontynuacji terapii – u osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Biorąc pod uwagę uwagi AWA Lixiana, przedstawione dane IMS oraz dane z systemu JGP, zdecydowano, że interpretacja ta może być słuszna (...) w analizie zdecydowano arbitralnie o podziale empirycznego wolumenu sprzedaży tego opakowania pomiędzy dwie pełnione funkcje – po połowie.”
- „Pewnym ograniczeniem 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.”
- Różne okresy czasu w jakich analizowano dane NFZ o wielkości refundacji. „Okres od lipca 2013 do sierpnia 2016 został przyjęty do analizy trendu na rynku NOAC. Kierowano się tu zasadą, że im dłuższy okres bazowy, tym prognoza bardziej trafna (...) Okres od stycznia 2016 do sierpnia 2016 został przyjęty do analizy udziału poszczególnych leków i ich prezentacji w rynku NOAC. Kierowano się tu chęcią przedstawienia najbardziej aktualnych udziałów (...) Okres od lipca 2015 do czerwca 2016

został przyjęty do analizy udziałów HDCz w rynku i wyliczenia średniego kosztu podczas inicjacji terapii dabigatranem. Oszacowanie zostało zaczerpnięte z AE, a okres ten zaakceptowano w BIA by zachować zgodność finalnego oszacowania pomiędzy AWB a AE.”

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	40 793	40 793
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	988	988
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	4 492 min. 2 148 maks. 6 113	13 991 min. 6 624 maks. 21 897

* dane opierają się na liczbie sprzedanych opakowań w okresie styczeń – listopad 2016, bez wyróżnienia poszczególnych wskazań.

** Wzrost liczby pacjentów w II roku refundacji wynika z założonej przez wnioskodawcę dynamiki osiągnięcia poziomu docelowego przez Eliquis (wzrost udziałów o 4,2% miesięcznie).

W poniższych tabelach przedstawiono wydatki z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej dla porównania leczenia z wykorzystaniem wnioskowanego leku względem leczenia produktami leczniczymi Pradaxa i Xarelto.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty Pradaxa (+ HDCz w inicjacji terapii)				
Koszty Xarelto				
Koszty sumaryczne	64 065 845	70 882 286		
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty Pradaxa (+ HDCz w inicjacji terapii)				
Koszty Xarelto				
Koszty sumaryczne	63 891 947	70 340 642		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty Pradaxa (+ HDCz w inicjacji terapii)				
Koszty Xarelto				
Koszty sumaryczne	- 173 898	- 541 644		

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa wspólna)

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty Pradaxa (+ HDCz w inicjacji terapii)				
Koszty Xarelto				
Koszty sumaryczne	127 981 322	141 598 206	127 981 322	141 598 206
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty Pradaxa (+ HDCz w inicjacji terapii)				
Koszty Xarelto				
Koszty sumaryczne	127 751 728	140 883 084		
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty Pradaxa (+ HDCz w inicjacji terapii)				
Koszty Xarelto				
Koszty sumaryczne	- 229 594	- 715 122		

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę wykazały oszczędności bez względu na przyjętą perspektywę. Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją leku Eliquis w ramach kategorii leków dostępnych na receptę, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- -173,9 tys. zł w I roku;
- -541,6 tys. zł w II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy wspólnej wskazują, że objęcie refundacją leku Eliquis w ramach kategorii leków dostępnych na receptę, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- -229,6 tys. zł w I roku;
- -715,1 tys. zł w II roku.

Analiza dopłat pacjentów w scenariuszu nowym

Tabela 50. Miesięczny koszt kontynuacji terapii najczęściej stosowanym opakowaniem z perspektywy pacjenta [PLN]

Najczęściej stosowana prezentacja leku	Miesięczny koszt
Pradaxa 150 mg, 30 kaps.	193,34
Xarelto, 20 mg, 14 tabl.	149,72
Eliquis, 5 mg, 56 tabl.	

Najniższe koszty miesięcznej terapii najczęściej stosowanym opakowaniem dotyczą preparatu Eliquis, najwyższe zaś Pradaxa (bez uwzględnienia kosztów HDCz na początkowym etapie leczenia).

Tabela 51. Całkowity koszt terapii poszczególnymi prezentacjami NOAC z perspektywy pacjenta [PLN]

Opakowanie	Długość stosowania	Koszt
dabigatran		
Pradaxa 110 mg, 30 kaps.	7,6 mies.	1 669,97

Pradaxa 150 mg, 30 kaps.	7,6 mies.	1 477,67
Średni koszt ważony udziałem opakowań		1 504,21
rywaroksaban		
Xarelto 15 mg, 42 tabl.	21 dni	246,59
Xarelto 15 mg, 14 tabl. (inicjacja terapii)	14 dni	175,92
Xarelto 20 mg, 14 tabl.	6,9 mies.	1 039,5
Xarelto 15 mg, 14 tabl. (kontynuacja terapii)	6,9 mies.	1 308,63
Średni koszt ważony udziałem opakowań		1 267,3
apiksaban		
Opakowanie	Liczba opak./terapię	Koszt
Eliquis 5 mg, 56 tabl.	6,7	
Eliquis 2,5 mg, 20 tabl.	4,9	
Całkowity koszt terapii Eliquis		

Analizując całkowite koszty terapii ZZG/ZP z perspektywy pacjenta, najniższe wiążą się z przyjmowaniem leku Eliquis, a najwyższe z preparatem Pradaxa.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Liczebność populacji oszacowana została na podstawie prognozowanej liczby osobomiesięcy terapii i średniego czasu leczenia. Oba te parametry są niepewne i obarczone ryzykiem błędu, ponieważ opierają się na danych sprzedażowych DGL NFZ. Oszacowanie populacji w scenariuszu nowym i istniejącym przeprowadzono na podstawie danych sprzedażowych NOAC, nie uwzględniając przejmowania udziałów rynkowych HDCz i VKA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Założono 2-letni horyzont czasowy (wrzesień 2017 – sierpień 2019), właściwy dla okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/?	Proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności 30% został oparty na poziomie odpłatności przyjętym dla innych leków z grupy NOAC w grupie limitowej 22.0. Niemniej jednak zgodnie z uwagą opisaną w rozdziale 6.1.2 <i>Dane wejściowe do modelu</i> , na podstawie art. 14 ustawy o refundacji, lek Eliquis kwalifikuje się do odpłatności ryczałt.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	<i>„Zmiana limitu w grupie limitowej 22.0 doprowadziła do znacznych wzrostów dopłat pacjentów do leków NOAC (...) co może hamować obserwowany trend wzrostowy”.</i>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i AE wnioskodawca jako komparator wskazał także heparyny drobnocząsteczkowe i antagonistów witaminy K, tymczasem w AWB przeprowadzono porównania tylko do dabigatranu i rywaroksabanu. Założono, że po wprowadzeniu apiksabanu do refundacji, lek przejmie udziały tylko od innych leków należących do tej samej grupy terapeutycznej, tj. od dabigatranu i rywaroksabanu. Zgodnie z opinią eksperta, to najprawdopodobniej VKA zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię. Dlatego też powinno się uwzględnić przejmowanie udziałów terapii standardowej (HDCz/VKA). Ponadto, w AE przyjęto średni czas leczenia HDCz w inicjacji dabigatranem równy 7,64 dnia (z badania AMPLIFY) a w AWB – 6 dni.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	brak uwag
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	?	Proponowany przez wnioskodawcę poziom odpłatności 30% został oparty na poziomie odpłatności przyjętym dla innych leków z grupy NOAC w grupie limitowej 22.0. Niemniej jednak zgodnie z uwagą opisaną w rozdziale 6.1.2 <i>Dane wejściowe do modelu</i> , na podstawie art. 14 ustawy o refundacji, lek Eliquis kwalifikuje się do odpłatności ryczałt.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Zakłada się włączenie wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej 22.0 Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych (rozd. 6.1.2. AWA 'wnioskowane warunki objęcia refundacją').
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W analizie przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę wariantów skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

- Proponowany poziom odpłatności – 30% nie jest zgodny z obowiązującymi w tym zakresie przepisami. Koszt miesięcznej terapii apiksabanem spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej. W związku z wezwaniem wnioskodawcy do przedstawienia stosownych obliczeń w ramach AE, wnioskodawca wyjaśnił, że (...) *poziom odpłatności został oparty na poziomie odpłatności przyjętym dla innych leków z grupy NOAC w gr. limitowej 22.0 (...) Wydaje się, iż nie ma przesłanek, dla których lek Eliquis miałby być potraktowany przez MZ preferencyjnie i przez to w odmienny sposób niż pozostałe leki z grupy NOAC finansowany*. Wnioskodawca przedstawił uzupełnienie (zmianę sposobu finansowania – ryczałt) jedynie w ramach AE. Przyjmując odpłatność ryczałtową dla leku Eliquis należy spodziewać się wzrostu wydatków na apiksaban z perspektywy NFZ, co w konsekwencji spowoduje wzrost wydatków dla budżetu płatnika publicznego.
- Szacowanie kosztów komparatorów, tj. Xarelto i Pradaxa oparto na cenach z Obwieszczenia MZ z 25.10.2016. Natomiast zgodnie z wytycznymi HTA *dane kosztowe powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów, jeżeli to możliwe z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka*.
- Jeden z ekspertów wskazał, że to najprawdopodobniej leki VKA zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w analizowanym wskazaniu. Ponadto, wytyczne kliniczne ACCP 2016 także rekomendują stosowanie leków z grupy NOAC (dabigatranu, rywaroksabanu, apiksabanu) nad antagonistami wit. K. Przyjęte przez wnioskodawcę założenie, że Eliquis przejmie część rynku obecnie refundowanych leków z grupy NOAC bez jakiegokolwiek wpływu na sprzedaż leków VKA może budzić pewne wątpliwości. Tym bardziej, że drugi z ekspertów także wskazał, iż *Refundacja apiksabanu przyczyni się do częściowego zmniejszenia zużycia pozostałych leków przeciwkrzepliwych*. Wnioskodawca wyjaśnia: *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 dla AWA Lixiana)*.
- Wnioskodawca nie uwzględnił także pacjentów leczonych HDCz. W uzupełnieniu dot. spełnienia wymagań minimalnych tłumaczy, że *HDCz posiadają szereg różnych wskazań do stosowania i nie wiadomo jaka część z obserwowanej sprzedaży dotyczy wnioskowanego wskazania (...) Przejmowanie przez leki z grupy NOAC części pacjentów leczonych do tej pory HDCz zostało uwzględnione we wszystkich scenariuszach poprzez estymację przedłużenia trendu wzrostowego sprzedaży NOAC*.

Populację docelową dla preparatu Eliquis będą stanowić pacjenci z zatorowością płucną (ICD-10 I26) oraz z zakrzepicą żył głębokich (według oszacowań wnioskodawcy liczba ta wyniosła w 2011 r. 43 735 pacjentów, a w roku 2015 40 793 pacjentów). Są to pacjenci, którzy w praktyce klinicznej mają możliwość stosowania HDCz i VKA, natomiast oszacowanie populacji w scenariuszu nowym i

istniejącym przeprowadzono na podstawie danych sprzedażowych NOAC, nie uwzględniając przejmowania udziałów rynkowych HDCz i VKA. **Pominięcie w analizie HDCz i VKA jako znacznie tańszych komparatorów dla apiksabanu wpłynęło na wykazanie przez wnioskodawcę wyższych oszczędności inkrementalnych wynikających z refundacji wnioskowanej technologii. Ze względu na powyższe ograniczenie, wyniki analizy wpływu na budżet należy interpretować z ostrożnością.**

- Udziały poszczególnych prezentacji leków z grupy NOAC, oszacowano na podstawie danych sprzedażowych udostępnionych w komunikatach DGL. W związku z tym, że dane sprzedażowe NFZ stanowią sumę zrefundowanych opakowań leków bez podziału na wskazania istnieje pewne ryzyko błędnego oszacowania udziału w rynku leku Pradaxa 110 mg (finansowany w dwóch wskazaniach), a tym samym udziału apiksabanu, który zgodnie z założeniami wnioskodawcy będzie przejmował część sprzedaży tego leku. Ponadto, wątpliwości budzi przeznaczenie opakowania Xarelto 15 mg, 14 tabl. Może być ono stosowane zarówno w inicjacji terapii jak i w kontynuacji leczenia u osób z umiarkowanym/ciężkim zaburzeniem czynności nerek. W związku z tym, że analiza wpływu na budżet opiera się na danych sprzedażowych i udziale poszczególnych prezentacji leków w rynku to przyjęte przez wnioskodawcę założenie o równym udziale opakowania w obu zastosowaniach, tj. po 50%, jest obarczone ryzykiem błędu i ma wpływ na oszacowanie średniej długości terapii NOAC, a w konsekwencji na udział poszczególnych prezentacji leku Eliquis i wielkości ich sprzedaży w scenariuszu nowym.
- Przyjęta w AWB długość terapii NOAC, a w szczególności czas profilaktyki, została oszacowana na podstawie danych sprzedażowych NFZ dla Xarelto. Jak zauważa sam wnioskodawca, istnieje niepewność co do przeznaczenia opakowania 15 mg, 14 tabl. (patrz 6.1.2 Dane wejściowe – ograniczenia wg wnioskodawcy). W związku z tym długość terapii i pozostałe kluczowe dane obliczone na tej podstawie, np. liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, czy udział poszczególnych prezentacji leku Eliquis, mogą być niedoszacowane. Poza tym, przyjęta długość terapii NOAC nie jest zgodna z długością założoną w AE (6 miesięcy leczenia i 12 miesięcy profilaktyki). Co więcej, wg otrzymanej opinii eksperta profilaktyka nawrotowej ZZG/ZP u pacjentów z małym/umiarkowanym ryzykiem powikłań krwotocznych zaleca się leczenie przewlekłe (bezterminowe). Tym bardziej przyjęta w modelu długość profilaktyki wynosząca 1,6 miesiąca budzi zastrzeżenia.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 53. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości [PLN] W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
wariant podstawowy				
Koszty sumaryczne	- 173 898	- 541 644	- 229 594	- 715 122
wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty Pradaxa (+ HDCz)	0	0	0	0
Koszty Xarelto				
Koszty sumaryczne	- 120 546	- 343 092	- 100 675	- 286 537
zmiana %	-30,7%	-36,6%	-56,1%	-59,9%
wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty Pradaxa (+ HDCz)				

Koszty Xarelto				
Koszty sumaryczne	- 189 001	- 624 806	- 354 997	- 1 173 564
zmiana %	8,7%	15,3%	54,6%	64,1%

W analizie wpływu na budżet przedstawiono wyniki dla scenariuszy skrajnych, które wykazały, że po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Eliquis nastąpi zmiana wydatków z perspektywy płatnika publicznego, stanowiących wydatki inkrementalne. W pierwszym roku refundacji wyniosą one -120,5 tys. zł (z RSS) w wariacie minimalnym oraz -189 tys. zł (z RSS) w wariacie maksymalnym. W drugim roku refundacji wydatki wyniosą -343 tys. zł (z RSS) w wariacie minimalnym oraz -624,8 tys. zł (z RSS) w wariacie maksymalnym.

Zmiana wydatków inkrementalnych z perspektywy wspólnej wyniesie w pierwszym roku refundacji -100,7 tys. zł (z RSS) w wariacie minimalnym oraz -355 tys. zł (z RSS) w wariacie maksymalnym. W drugim roku refundacji wydatki wyniosą odpowiednio -286,5 tys. zł (z RSS) i -1,2 mln zł (z RSS) odpowiednio w wariacie minimalnym i maksymalnym.

Tabela 54. Wyniki inkrementalne jednokierunkowej analizy wrażliwości [PLN]. Wpływ zmian długości kosztów terapii HDCz w inicjacji Pradaxa na wyniki inkrementalne scenariusza nowego najbardziej prawdopodobnego. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	I rok	II rok	zmiana %	I rok	II rok	zmiana %
długość terapii HDCz						
6 dni	-173 898	-541 644	-	-229 594	-715 122	-
5 dni	-166 954	-520 017	-4,0%	-220 684	-687 371	-3,9%
9,4 dni	-197 506	-615 177	13,6%	-259 886	-809 473	13,2%
koszty terapii HDCz						
100% nadroparyna	-167 335	-521 203	-3,8%	-229 630	-715 234	0% (0%)
100% dalteparyna	-179 184	-558 110	3,0%	-241 569	-752 421	5,2%

Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 6.1.1. Skrócenie długości terapii HDCz z 6 do 5 dni powodowały zmniejszenie oszczędności od % do 4,0% z perspektywy NFZ oraz od % do 3,9% w perspektywie wspólnej. Z kolei wydłużenie terapii do 9,4 dni prowadziło do wzrostu oszczędności z perspektywy NFZ od % do 13,6%. W wyniku zmiany dziennych kosztów terapii HDCz oszczędności wahały się od -3,8% do 3,0% z perspektywy NFZ oraz od 0% do 5,2% z perspektywy wspólnej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

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

Lek ma być dostępny w aptece na receptę z 30% odpłatnością pacjenta, jednak zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej wnioskowany lek powinien być dostępny za odpłatnością ryczałtową. Przyjmując odpłatność ryczałtową należy spodziewać się wzrostu wydatków na apiksaban z perspektywy NFZ.

Głównym ograniczeniem zidentyfikowanym przez analityków jest szacowanie populacji w scenariuszu istniejącym i nowym na podstawie danych sprzedażowych NFZ dot. leków z grupy NOAC. Nie uwzględnienie pacjentów stosujących terapię standardową prowadzi do niedoszacowania populacji, a co za tym idzie, kosztów stosowania Eliquis, czyli dwóch kluczowych elementów AWB. Ma to także poparcie w opinii ekspertów uzyskanych przez Agencję, którzy twierdzą że nie tylko leki NOAC ale też pozostałe przeciwkrzepliwe zostaną częściowo zastąpione przez apiksaban w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Poza tym, założenia dot. liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana nie są spójne. W związku z wezwaniem wnioskodawcy do przedstawienia stosownych obliczeń, wnioskodawca wyjaśnił, że *Oszacowanie (...) wskazuje na ok. 988 pacjentów (...) nie zidentyfikowano danych, które by wskazywały jaka część tej sprzedaży dotyczy wnioskowanego wskazania.* Powyższe oszacowanie zawiera w sobie dane dot. sprzedaży Eliquis w aktualnie refundowanych wskazaniach (w tzw. ortopedycznym i migotaniu przedsionków). Jak sam wnioskodawca stwierdza, populacja o której mowa dotyczy wnioskowanego wskazania i prawdopodobnie liczba osób obecnie stosujących wnioskowaną technologię jest znikoma: *We wnioskowanym wskazaniu (...) obecnie refundowane są dwie alternatywy z grupy NOAC. Tym samym obecna sprzedaż Eliquis we wnioskowanym wskazaniu jest prawdopodobnie bliska zeru, choć trudna do precyzyjnego i wiarygodnego oszacowania.* Dlatego ostatecznie należało przyjąć, że liczebność populacji obecnie stosującej wnioskowaną technologię równa jest zero.

Udziały poszczególnych prezentacji leków z grupy NOAC, oszacowano na podstawie danych sprzedażowych udostępnionych w komunikatach DGL. W związku z tym, że dane sprzedażowe NFZ stanowią sumę zrefundowanych opakowań leków bez podziału na wskazania istnieje pewne ryzyko błędnego oszacowania (patrz 6.3.1 *Ocena modelu wnioskodawcy*). Mając na uwadze to, że analiza wpływu na budżet opiera się na danych sprzedażowych i udziale poszczególnych prezentacji leków w rynku to przyjęte przez wnioskodawcę założenia dot. udziałów poszczególnych opakowań mają wpływ na pozostałe istotne parametry jak średnia długość terapii NOAC, wielkość sprzedaży i przede wszystkim koszty.

Przeprowadzona AWB wnioskodawcy wykazała, że objęcie refundacją leku Eliquis we wnioskowanych wskazaniach wiąże się z oszczędnościami zarówno w I jak i II roku analizy bez względu na przyjętą perspektywę. Oszczędności, które wykazano w AWB w głównej mierze wynikają z niższej ceny wnioskowanego leku oraz przejęcia przez apiksaban rynku dabigatranu i rywaroksabanu, w głównej jednak mierze zmaleje udział tego pierwszego na korzyść wnioskowanego leku. W związku z tym zmniejszą się wielkości dopłat pacjentów. Należy mieć na uwadze fakt, że przyjęte przez wnioskodawcę koszty komparatorów wynikają z ich cen z Obwieszczenia MZ. Przyjmując rzeczywiste ceny Pradaxa i Xarelto oraz zakładając, że wnioskowana technologia przejmie jednak część udziałów terapii standardowej, można się spodziewać, że generowane oszczędności związane z refundacją Eliquis byłyby niższe.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie przedstawiono.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Eliquis (apiksaban), we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <https://www.gov.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/> www.pbs.gov.au
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.01.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Apixaban/Eliquis. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji w tym 5 pozytywnych i 3 rekomendację pozytywną z ograniczeniami. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na większe bezpieczeństwo i równorzędną skuteczność w stosunku do innych opcji terapeutycznych stosowanych w danym wskazaniu.

W rekomendacji IQWIG 2014 zwraca się uwagę na brak efektywności preparatu u pacjentów, u których BMI wynosi mniej niż 28 kg/m² oraz brak dodatkowej korzyści w leczeniu nawrotów ZZG i ZP. Natomiast rekomendacja HAS 2015 zwraca uwagę na brak dodatkowej korzyści ze stosowania apixabanu w porównaniu do innych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu i rekomenduje, aby apixaban stosować w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu standardową terapią. W rekomendacji CADTH 2015 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne dla Eliquis (Apixaban)

Organizacja, rok	Rekomendacja	
	Decyzja	Treść i uzasadnienie
NICE 2015 Anglia i Walia	Pozytywna	Apiksaban jest rekomendowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jako opcja terapeutyczna w leczeniu i zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej u dorosłych. Komitet odnotował fakt, iż w większości wyników analiz wrażliwości ICER wyniósł mniej niż £20,000 per QALY i Apiksaban może być uważany za kosztowo efektywny. Apiksaban w procesie leczenia jest stosowany w takich samych stanach jak warfaryna, rywaroksaban i dabigatran eteksyłanu.
SMC 2015 Szkocja	Pozytywna	Apiksaban został zatwierdzony do użycia w ramach NHS Scotland we wskazaniu: Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych W fazie III badania typu non-inferiority Apiksaban wykazał równoważność w stosunku do leczenia HDCz w połączeniu z VKA w leczeniu zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej. W 12-miesięcznym badaniu III fazy apiksaban wykazał wyższą skuteczność nad placebo w profilaktyce nawracającej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Dawkowanie: Leczenie ZZG i ZP 10 mg dwa razy na dobę przez 7 dni a następnie 5 mg dwa razy dziennie; Profilaktyka ZZG i/lub ZP: 2,5 mg dwa razy dziennie (po 6 miesiącach leczenia ZZG/ZP)

CADTH 2015 Kanada	Pozytywna z ograniczeniami	Komitet CDEC (Canadian Drug Expert Committee) rekomenduje wpisanie apiksabanu na listę terapii w leczeniu ZZG i ZP oraz zapobieganiu nawrotom ZZG i ZP przez okres do 6 miesięcy pod warunkiem, iż koszty terapii lekiem zapewnią oszczędności w stosunku do innych leków z grupy NOAC.
HAS 2015 Francja	Pozytywna z ograniczeniami	<p>HAS rekomenduje włączenie apiksabanu na listę leków refundowanych do użytku aptecznego i szpitalnego.</p> <p>Apixaban nie wykazał dodatkowej korzyści w leczeniu ZZG i ZP oraz w ich zapobieganiu u dorosłych pacjentów w stosunku do innych doustnych leków przeciwzakrzepowych.</p> <p>W skali CAV* (clinical added value) HAS ocenia Apixaban na V (bark dodatkowej korzyści).</p> <p>HAS wskazuje na brak antidotum i brak możliwości monitorowania stopnia działania przeciwkrzepliwego.</p> <p>Has rekomenduje apiksaban wyłącznie w drugiej linii leczenia u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczonych VKA, którzy mają trudności z utrzymaniem docelowego INR (między 2 a 3), pomimo stosowania się do zaleceń lekarskich • z przeciwwskazaniami do leczenia i nietolerancją na VKA • u których monitorowanie INR jest utrudnione <p>Apiksaban nie jest rekomendowany u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powyżej 75 roku życia • z niewydolnością nerek • o masie ciała poniżej 60 kg • z współistniejącym nowotworem <hr/> <p>*skala CAV ocenia korzyść terapeutyczną przy stosowaniu danego produktu w porównaniu z komparatorami (I – duża, IV – mała, V – brak)</p>
ZonMw 2015 Holandia	Pozytywna	<p>Apiksaban wnosi wartość terapeutyczną w leczeniu ZZG i ZP i profilaktyce nawrotowej ZZG i ZP.</p> <p>Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub stosujących leki przeciwplatekcyjne, ponieważ czynniki te zwiększają ryzyko krwawienia. Ryzyko wystąpienia poważnych krwawień jest zmniejszone podczas stosowania apiksabanu, w porównaniu do terapii antagonistami witaminy K.</p> <p>W profilaktyce nawrotów ZZG i ZP apiksaban w dawce 2,5 mg okazał się skuteczniejszy, niż obecne podejście bez leczenia farmakologicznego. Częstość poważnych lub klinicznie istotnych krwawień nie różniła się istotnie w porównaniu z brakiem leczenia w badaniu uzupełniającym.</p>
G-BA 2015 Niemcy	Pozytywna	Eliquis (apiksaban) jest wskazany w leczeniu ZZG i ZP oraz profilaktyce nawrotów ZZG i ZP u dorosłych.
PBAC 2015 Australia	Pozytywna	PBAC rekomenduje apiksaban w terapii ZZG i ZP na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z rywaroksabanem. Mimo ograniczeń przedstawionych badań PBAC wnioskuje, iż apiksaban nie jest mniej skuteczny niż rywaroksaban pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.
IQWIG 2014 Niemcy	Pozytywna z ograniczeniami	<p>Nie wykazano dodatkowej korzyści w pierwotnej terapii ZZG i ZP oraz w profilaktyce ZZG i ZP u dorosłych, u których BMI wynosi lub jest mniejsze od 28 kg/m² i poddanych przynajmniej sześciomiesięcznej terapii.</p> <p>Istnieją dowody, iż terapia przynosi dodatkowe korzyści u pacjentów, u których BMI wynosi więcej niż 28 kg/m².</p> <p>Nie wykazano dodatkowej korzyści w leczeniu nawrotów ZZG i ZP (wnioskodawcę nie przedstawił odpowiednich danych).</p>

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Wymagana jest wcześniejsza zgoda głównego lekarza.	TAK
Belgia	75-85%/100%	Pacjenci ambulatoryjni: 75-85% w zależności od sytuacji socjo-ekonomicznej, 100% pacjenci hospitalizowani. Refundacja indywidualna po uprzedniej zgodzie Kas Chorych.	NIE
Bułgaria	50%	Brak	NIE
Cypr	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	42%	Brak	NIE
Dania	100%	Brak	NIE
Estonia	50%	Brak	TAK
Finlandia	40%	Refundacja jest ograniczona do 6 mc-y po ZZG lub ZP. Uprawnienie do otrzymania refundacji jest możliwe wyłącznie na podstawie recepty od lekarza z odpowiednią adnotacją (data epizodu ZZG i ZP). Długotrwałe leczenie / profilaktyka wtórna (> 6 miesięcy) podlega refundacji w przypadku niepowodzenia terapii warfaryną (TTR < 70% po 3 miesiącach leczenia) lub nietolerancji na warfarynę, wymagane jest oświadczenie lekarza (formularz B) i zgoda od ZUS.	NIE
Francja	65%	Francuska Komisja Przejrzystości zaleca stosowanie Eliquisu w 2 linii w leczeniu ZZG i ZP	TAK
Grecja	75%	Brak	NIE
Hiszpania	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	100%	Brak	NIE
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	100%	Brak	NIE
Litwa	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	80%	Brak	NIE
Łotwa	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Brak	TAK
Norwegia	100%	Brak	NIE
Portugalia	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	89%	Wskazanie refundacyjne ograniczone do leczenia ZZG oraz profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z proksymalną (zlokalizowaną w żyłę podkolanową i bardziej proksymalnej) ZZG, która muszą być potwierdzona (przez USG Doppler-Duplex lub wenografię). Okres leczenia w ramach refundacji	NIE


		<p>jest ograniczony do max.:</p> <p>A) 3 miesiące w przypadku pierwszego epizodu ZZG</p> <p>B) 6 miesięcy w przypadku idiopatycznej ZZG</p> <p>C) 12 miesięcy w przypadku nawrotowej ZZG</p> <p>W przypadku pkt. C pacjent musi spełniać co najmniej jeden z następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - długotrwała terapia warfaryną nie jest dobrze kontrolowana w zakresie terapeutycznym INR 2-3, tj. dwa z sześciu pomiarów nie są w tym zakresie terapeutycznym, - nawracająca ZZG lub ZP, która zaistniała w trakcie terapii warfaryną, - terapia warfaryną jest przeciwwskazana. <p>Preskrypcja ograniczona do: internisty, kardiologa, neurologa, ortopedy, chirurga, chirurga urazowego, angiologa, hematologa i chirurga naczyniowego.</p>	
Słowenia	100%	Brak	NIE
Szwajcaria	100%	Brak	NIE
Szwecja	100%	Brak	NIE
Węgry	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Brak	NIE
Włochy	100%	Preskrypcja ograniczona do lekarzy specjalistów znajdujących się na regionalnej liście. Pierwsza dawka (inicjacja leczenia) dostępna tylko w szpitalu.	TAK

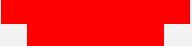
Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Eliquis (apiksaban) jest finansowany w 20 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 6 krajach występują ograniczenia finansowania preparatu Eliquis. W Austrii, Estonii, Francji i Włoszech stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 57. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. n. med. Ireneusz Nawrot Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Angiologii</p>	<p>Nowoczesne antykoagulanty należące do grupy bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa rywaroksaban (Xarelto)¹ i apiksaban (Eliquis)² znalazły się już na listach refundacyjnych we wskazaniach</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego do 38 dni po zabiegu lub stawu kolanowego do 14 dni po zabiegu jako prewencja pierwotna^{1,2}, - leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia¹. <p>Rozszerzenie refundacji o podpunkt dotyczący (leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia) w przypadku apiksabanu (Eliquis) jest naturalnym działaniem zwiększającym listę dostępnych leków w niższej cenie</p>	<p>W Polsce aktualnie u większości chorych w tych wskazaniach stosowana jest tania i skuteczna terapia doustnymi antagonistami witaminy K (acenokumarol, warfaryna). Decyzja, czy nowe doustne antykoagulanty powinny być włączone do szerokiego stosowania powinna być zindywidualizowana ze względu na brak schematów postępowania przy przedawkowaniu, możliwości kontroli skuteczności leczenia oraz ich wysoką cenę.</p>	<p>Wprowadzenie nowego leku o tych samych wskazaniach może spowodować dzięki elementowi zdrowej konkurencji obniżenie wyjściowej ceny wszystkich dostępnych leków o podobnym działaniu. Wprowadzenie na listy refundacyjne drugiego leku z grupy inhibitorów czynnika Xa w tym wskazaniu nie powinno już spowodować szerszej ich ordynacji a tym samym większego obciążenia finansowego dla budżetu Państwa.</p> <p>Antagoniści wit. K stanowią grupę tanich leków, ale w ich terapii nie uwzględnia się kosztów związanych z koniecznością oznaczania i oceny poziomu INR (przynajmniej raz w miesiącu pobranie krwi i wizyta u lekarza), kosztów leczenia powikłań wynikających z nierreferencyjnych poziomów INR.</p> <p>Dlatego też uważam, że apiksaban (Eliquis) powinien również być finansowany na podobnych zasadach jak rywaroksaban (Xarelto).</p>
	<p>Apiksaban jest podobnie skuteczny w leczeniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych jak leczenie standardowe heparyną drobnocząsteczkową albo niefrakcjonowaną plus warfaryna. Zaletą jest brak konieczności wykonywania badań laboratoryjnych oraz indywidualnego dostosowywania dawki. Lek ten nie wykazuje interakcji z pożywieniem, alkoholem, nieliczne są jego interakcje z innymi lekami. Cechuje się szybkim początkiem i końcem działania, bez konieczności „terapii pomostowej” w razie zabiegów operacyjnych. Może zapewnić pacjentom większy komfort leczenia, zwłaszcza dłużej trwającego i lepszą zależną od zdrowia jakość życia.</p> <p>Apiksaban, stosowany w leczeniu początkowym ostrego epizodu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, bez konieczności stosowania wstępnej terapii lekiem podawanym pozajelitowo, umożliwia skrócenie czasu hospitalizacji pacjenta albo leczenie wybranych pacjentów w warunkach</p>	<p>Brak argumentów</p>	<p>Uważam, że apiksaban powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, gdyż jest lekiem skutecznym i bezpieczniejszym w porównaniu z innymi doustnymi antykoagulantami. Jest lekiem z wyboru w zapobieganiu nawrotom żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u osób ze zwiększonym zagrożeniem powikłaniami krwotocznymi, szczególnie z przewodu pokarmowego, a także u starszych osób z ograniczoną funkcją nerek.</p>

	<p>ambulatoryjnych.</p> <p>Apiksaban powoduje mniej powikłań krwotocznych z przewodu pokarmowego, szczególnie u osób starszych, w porównaniu z dabigatranem i rywaroksabanem.</p> <p>Apiksaban może być stosowany u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (GFR >15 ml/min), częstą u osób starszych, którzy stanowią największą populację zagrożoną wystąpieniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.</p> <p>Z badania AMPLIFY-EXT wynika, że apiksaban stosowany w dawce 2 x dz. 2,5 mg w długoterminowym zapobieganiu nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej pozwala na zmniejszenie o ~80% ryzyka nawrotu żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych z jednoczesną redukcją śmiertelności z powodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zawału serca i udaru mózgu, bez zwiększenia odsetka ciężkich powikłań krwotocznych. Takie postępowanie może przyczynić się do poprawy sposobu leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w Polsce i umożliwić redukcję zachorowalności i śmiertelności z jej powodu.</p>		
	<p>Apiksaban jest silnym, doustnym odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Hamując czynnik Xa apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Wyniki badania AMPLIFY wskazują, że stosowanie apikasabanu jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia i profilaktyki nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, przy mniejszym ryzyku wystąpienia dużych powikłań krwotocznych w porównaniu z terapią standardową (heparyny drobnocząsteczkowe, warfaryna). Zgodnie z najnowszą aktualizacją American College of Chest Physician 2016 apiksaban i inne nowe doustne leki przeciwzakrzepowe są zalecane w długoterminowym leczeniu (pierwsze 3 miesiące) u chorych z chorobą nowotworową bardziej niż stosowanie antagonistów witaminy K.</p>	brak	<p>Moje stanowisko jest zbieżne z opinią przedstwowaną w punkcie „argumenty za finansowaniem ze środków publicznych”.</p>

10.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Wystąpiono o opinię do Prezes Polskiego Towarzystwa Chirurgii Naczyniowej, jednakże do dn. Przekazania AWA na Posiedzenie Rady Przejrzystości nie otrzymano odpowiedzi.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.01.2017 r., znak PLR.4600.2081.2016.MR (data wpływu do AOTMiT 11.01.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Eliquis (apixabanum), tabl. powł., 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909991019396,
- Eliquis (apixabanum), tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl., kod EAN 5909990861040.

Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 przypisuje zakrzepicy żył głębokich kody z grupy 180. Natomiast zatorowi płucnemu przypisany jest kod 126.

Zakrzepica żył głębokich (ZŻG) (ang. *Deep Vein Thrombosis*, DVT) i zatorowość płucna (ZP) (ang. *Pulmonary Embolism*, PE) to dwie postaci kliniczne żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) (ang. *Venous Thromboembolism*, VT).

Zakrzepica żył głębokich polega na powstaniu zakrzepu w układzie żył głębokich (pod powięzią głęboką kończyny), dotyczy najczęściej kończyn dolnych. Tradycyjne określenie ZŻG obejmuje także zakrzepicę w żyłach przeszływających oraz biodrowych.

Zatorowość płucna to zamknięcie lub zwężenie tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy, będący często powikłaniem ZŻG.

Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku ~57 000 osób zapada na ZŻG, zaś ~36 000 na ZP. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku ≥ 65 lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku > 80 lat sięga 5/1000 rocznie. Ok. 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat. Zapadalność na ZŻG zależy od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego. Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, z których około połowa jest obciążona zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (~65% chorych), jak i internistycznych (~42% chorych). Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych jest rzadką chorobą (4-10% przypadków zakrzepicy).

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami wskazanymi przez wnioskodawcę są: 2 preparaty z grupy nowych doustnych antykoagulantów (NOAC), mianowicie rywaroksaban i dabigatran, heparyny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, nadroparyna) – jako jeden komparator oraz antagonistów witaminy K (warfarynę i acenokumarol) również jako jeden komparator. Ponadto, na potrzeby przeprowadzenia porównań pośrednich dodatkowym komparatorem w profilaktyce wtórnej ZŻG i/lub ZP, wnioskodawca wybrał placebo. Wybór komparatora dla populacji docelowej jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych (...).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

1. Brak badań przedstawiających wpływ produktu leczniczego Eliquis na przeżycie całkowite (OS). W badaniu AMPLIY i AMPLIFY-EXT oceniano jedynie złożony punkt końcowy tj. nawrót objawowej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon oraz poważne krwawienie.
2. Brak badań typu head to head bezpośrednio porównujących apiksaban z dabigatranem i rywaroksabanem.
3. Brak badań wykazujących na wpływ leczenia apiksabanem na jakość życia. Nie odnaleziono badań wykazujących na dodatkową korzyść w ocenie jakości życia wynikającą ze stosowania apikasabanu w porównaniu z dabigatranem, rywaroksabanem warfaryną czy enoksaparyną.

4. Ze względu na wykorzystanie placebo jako komparatora w badaniu AMPLIFY-EXT skuteczność terapeutyczna apiksabanu w porównaniu do innych leków stosowanych w tym samym wskazaniu jest nieznana.
5. Do badania AMPLIFY-EXT kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy nie wymagali dalszego stosowania trwałej terapii przeciwzakrzepowej (określanii jako "clinical equipoise"). Pacjenci, którzy definitywnie wymagali wydłużonego czasu stosowania terapii zostali wykluczeni z badania, dlatego brak jest danych na temat skuteczności apiksabanu w części populacji wnioskowanej, tj. „zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych”. Powyższe potwierdzają eksperci ERG w ramach komentarza do analizy wnioskodawcy.
6. Brak badań wykazujących na skuteczność apiksabanu w długotrwałej (czas dłuższy niż dwanaście miesięcy) profilaktyce nawrotu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.
7. Z powodu braku badań bezpośrednich, Wnioskodawca przedstawił porównania pośrednie dla apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz monoterapią LMWH. W związku z tym wyniki uzyskane z porównań pośrednich dostarczają większej niepewności niż z bezpośredniego porównania, zwłaszcza wyniki dotyczące zdarzeń takich jak np.: krwawienia, w związku z czym należy je traktować z ostrożnością.
8. Populacja analizowana w badaniach nie odpowiada w pełni populacji obserwowanej w praktyce klinicznej w zakresie wieku. Średni wiek pacjentów włączonych do badania AMPLIFY i AMPLIFY-EXT wynosił 57,2 i 56,6 odpowiednio i był niższy niż obserwowany w praktyce klinicznej (ok. 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat, Szczeklik 2015). Ponadto w badaniach stosunkowo niewiele osób było w wieku powyżej 75 lat (14,3% AMPLIFY i 13,3% AMPLIFY-EXT), a ryzyko krwawień i rozwoju ŻChZZ wzrasta wraz z wiekiem.
9. Wyniki z metaanalizy sieciowej dot. leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej obarczone są dużą niepewnością. Badania włączone do metaanalizy różniły się czasem obserwacji (od 3 do 12 miesięcy). Wraz z czasem trwania badania wzrasta prawdopodobieństwo obserwacji u pacjenta działań niepożądanych takich jak: krwawienia. Dlatego wyniki z przedstawionej metaanalizy należy interpretować z ostrożnością.
10. Badania wchodzące w skład metaanalizy dot. profilaktyki wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej różniły się istotnie czasem obserwacji (od 6 miesięcy w RE-Sonate do 37,2 miesięcy w ASPIRE), a także okresem follow up (od 10 miesięcy w LAFIT do 37,2 miesięcy w ASPIRE). Dlatego też głównie bezpośrednio dowody na skuteczność kliniczną apiksabanu z badania AMPLIFY-EXT powinny być brane pod uwagę w ocenie skuteczności klinicznej apiksabanu w prewencji wtórnej ŻChZZ, co zostało także podkreślone w raporcie NICE 2015 dotyczącego oceny apiksabanu.
11. Istnieje niespójność w kryteriach włączenia/wykluczenia do badania AMPLIFY. Mianowicie kryteria wyłączenia zawierają pacjentów z chorobą nowotworową. Jednocześnie w charakterystyce populacji do badania AMPLIFY widnieje grupa pacjentów z aktywną chorobą nowotworową (2,5% dla leku apiksaban i 2,8% dla terapii standardowej w stosunku do populacji ogólnej).

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W analizie klinicznej Wnioskodawca opisał porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu z terapią standardową (LMWH/VKA) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej na podstawie badania AMPLIFY. Przeprowadzono także porównania pośrednie apiksabanu z dabigatranem, rywaroksabanem oraz monoterapią LMWH przez wspólny komparator, jakim była terapia standardowa.

Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono brak istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a terapią standardową (LMWH/VKA), dabigatranem, rywaroksabanem i monoterapią LMWH pod względem skuteczności leczenia, w tym następujących punktów końcowych: - nawrót objawowej żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ, - objawowa zakrzepica żył głębokich, - objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem, - zgon związany z ŻChZZ.

Tabela 58. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności apiksabanu w porównaniu z LMWH/VKA, dabigatranem, rywaroksabanem i monoterapią LMWH w leczeniu ŻŻG i ZP (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie) – miara RR (95% CI)

Punkt końcowy	apiksaban vs LMWH/VKA (porównanie bezpośrednie)	apiksaban vs dabigatran (porównanie pośrednie)	apiksaban vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)	apiksaban vs LMWH (porównanie pośrednie)
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z	0,84 (0,60; 1,18)	0,77 (0,47; 1,27)	0,93 (0,53; 1,66)	2,63 (0,91; 7,55)

powodu ŻChZZ				
objawowa zakrzepica żył głębokich	0,61 (0,35; 1,06)	0,52 (0,26; 1,06)	0,85 (0,34; 2,13)	1,61 (0,48; 5,32)
objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	1,19 (0,68; 2,06)	1,19 (0,32; 4,45)	1,05 (0,52; 2,12)	1,95 (0,09; 42,73)
zgon związany z ŻChZZ	0,81 (0,38; 1,72)	0,62 (0,03; 13,92)	0,7 (0,24; 2,05)	2,53 (0,09; 67,68)

Profilaktyka wtórna zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Analizę skuteczności apiksabanu w dwóch dawkach (2,5 mg BID i 5 mg BID) w porównaniu z placebo w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono w oparciu o badanie AMPLIFY-EXT. Ponadto przeprowadzono porównania pośrednie apiksabanu w obu dawkach z dabigatranem, rywaroksabanem oraz antagonistami witamy K przez wspólny komparator, jakim było placebo.

Analiza danych wykazała przewagę apiksabanu w obu dawkach nad placebo pod względem mniejszego ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgonu z powodu ŻChZZ oraz pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia objawowej zakrzepicy żył głębokich. Stwierdzono także istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia objawowej zatorowości płucnej niezakończony zgonem wśród pacjentów leczonych apiksabanem 5 mg BID w porównaniu z placebo. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a placebo pod względem ryzyka zgonu związanego z ŻChZZ.

W wyniku przeprowadzonych porównań pośrednich stwierdzono brak znamienych różnic pomiędzy terapią apiksabanem w dawkach 2,5 mg BID i 5 mg BID a dabigatranem, rywaroksabanem i VKA pod względem ryzyka wystąpienia punktów końcowych dotyczących skuteczności (nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon z powodu ŻChZZ, objawowa zakrzepica żył głębokich, objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem oraz zgon związany z ŻChZZ).

Tabela 59. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z placebo, dabigatranem, rywaroksabanem i VKA w profilaktyce wtórnej ŻŻG i ŻP (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie) – miara RR (95% CI).

Punkt końcowy	Apiksaban 2,5 mg BID				Apiksaban 5 mg BID			
	apiksaban vs placebo (porównanie bezpośrednie)	apiksaban vs dabigatran (porównanie pośrednie)	apiksaban vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)	apiksaban vs VKA (porównanie pośrednie)	apiksaban vs placebo (porównanie bezpośrednie)	apiksaban vs dabigatran (porównanie pośrednie)	apiksaban vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)	apiksaban vs VKA (porównanie pośrednie)
nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ	0,19 (0,11; 0,33)	2,38 (0,67; 8,42)	1,00 (0,4; 2,53)	1,9 (0,67; 5,35)	0,20 (0,11; 0,34)	2,5 (0,71; 8,79)	1,05 (0,42; 2,63)	2,0 (0,72; 5,57)
objawowa zakrzepica żył głębokich	0,11 (0,05; 0,26)	1,22 (0,23; 6,39)	0,69 (0,19; 2,46)	1,1 (0,17; 7,18)	0,15 (0,07; 0,32)	1,67 (0,34; 8,29)	0,94 (0,28; 3,14)	1,5 (0,24; 9,37)
objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem	0,53 (0,22; 1,23)	7,57 (0,85; 67,82)	3,53 (0,63; 19,68)	4,42 (1,04; 18,8)	0,27 (0,09; 0,82)	3,86 (0,38; 38,83)	1,8 (0,28; 11,61)	2,25 (0,45; 11,37)
zgon związany z ŻChZZ	0,28 (0,06; 1,35)	b.d.	0,28 (0,01; 6,82)	0,8 (0,02; 27,95)	0,44 (0,11; 1,68)	b.d.	0,44 (0,02; 9,61)	1,26 (0,04; 39,86)

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA)

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

W metaanalizie sieciowej dotyczącej leczenia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej przeprowadzono porównanie pośrednie apiksabanu, dabigatranu, rywaroksabanu i edoksabanu przez wspólny komparator –

terapię standardową. Metaanaliza sieciowa wskazała na brak istotnej różnicy pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem i edoksabanem pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa wykazano znamienne różnice pomiędzy apiksabanem, a komparatorami pod względem bezpieczeństwa terapii.

Na podstawie porównania bezpośredniego apiksabanu z terapią standardową heparynami drobnocząsteczkowymi i antagonistami witaminy K odnotowano istotną przewagę apiksabanu nad komparatorem pod względem mniejszego ryzyka wystąpienia takich punktów końcowych jak: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie (także dla części składowych tego złożonego punktu końcowego), co najmniej jedno zdarzenie niepożądane oraz zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia. Nie zidentyfikowano natomiast statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi lekami pod względem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W porównaniu pośrednim wykazano przewagę apiksabanu nad dabigatranem pod względem mniejszego ryzyka poważnych lub klinicznie istotnych krwawień, poważnych krwawień, a także ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia. Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień, zgonu z dowolnej przyczyny, zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Porównanie pośrednie apiksabanu z rywaroksabanem wskazało na przewagę apiksabanu nad komparatorem pod względem mniejszego ryzyka poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień, klinicznie istotnych mniejszych krwawień, zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia. Nie odnotowano natomiast różnic pomiędzy lekami pod względem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na ograniczoną ilość danych w porównaniu pośrednim apiksabanu z monoterapią LMWH dotyczącym bezpieczeństwa analizowano jedynie występowanie poważnych krwawień oraz zgonu z dowolnej przyczyny. Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy terapiami pod względem tych punktów końcowych.

Tabela 60 Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z LMWH/VKA, dabigatranem, rywaroksabanem i monoterapią LMWH w leczeniu ZZG i ZP (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie) – miara RR (95% CI).

Punkt końcowy	apiksaban vs LMWH/VKA (porównanie bezpośrednie)	apiksaban vs dabigatran (porównanie pośrednie)	apiksaban vs rywaroksaban (porównanie pośrednie)	apiksaban vs LMWH (porównanie pośrednie)
poważne krwawienie	0,31 (0,17; 0,55)	0,41 (0,2; 0,84)	0,56 (0,28; 1,12)	1,19 (0,18; 7,87)
poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,44 (0,36; 0,55)	0,70 (0,51; 0,95)	0,47 (0,36; 0,61)	b.d.
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	0,48 (0,38; 0,61)	0,80 (0,51; 1,24)	0,48 (0,36; 0,63)	b.d.
zgon z dowolnej przyczyny	0,79 (0,53; 1,19)	0,79 (0,44; 1,41)	0,75 (0,45; 1,23)	0,71 (0,3; 1,64)
zdarzenie niepożądane	0,94 (0,91; 0,97)	0,99 (0,94; 1,04)	0,93 (0,89; 0,97)	b.d.
ciężkie zdarzenie niepożądane	1,02 (0,90; 1,16)	0,96 (0,79; 1,17)	1,07 (0,88; 1,3)	b.d.
zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	0,82 (0,67; 1,00)	0,75 (0,56; 0,99)	0,71 (0,54; 0,94)	b.d.

Profilaktyka wtórna zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak znamiennych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a placebo pod względem ryzyka wystąpienia poważnych i klinicznie istotnych mniejszych krwawień oraz części składowych tego złożonego punktu końcowego. Odnotowano natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia u pacjentów leczonych apiksabanem w obu dawkach w porównaniu z placebo. Stwierdzono także przewagę apiksabanu 5 mg BID nad placebo pod względem mniejszego ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny oraz ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego.

Porównanie pośrednie apiksabanu z dabigatranem wskazało na przewagę apiksabanu w dawce 2,5 mg BID nad komparatorem pod względem ryzyka wystąpienia poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień, natomiast dla porównania z wyższą dawką apiksabanu nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami pod względem tego punktu końcowego. Stwierdzono brak znamiennych różnic pomiędzy apiksabanem w obu dawkach a dabigatranem w ryzyku wystąpienia poważnych krwawień, klinicznie istotnych mniejszych krwawień, co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia.

Wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień u pacjentów leczonych apiksabanem w obu dawkach w porównaniu z rywaroksabanem. Stwierdzono także przewagę apiksabanu 2,5 mg BID nad rywaroksabanem pod względem ryzyka klinicznie istotnych mniejszych krwawień. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy terapiami pod względem ryzyka poważnych krwawień, i zgonu z dowolnej przyczyny. Ze względu na brak danych dla rywaroksabanu nie przeprowadzono analizy występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia.

W porównaniu pośrednim apiksabanu z VKA dotyczącym bezpieczeństwa, ze względu na brak danych, analizowano jedynie występowanie poważnych krwawień oraz zgonu z dowolnej przyczyny. Stwierdzono przewagę apiksabanu 5 mg BID nad VKA pod względem ryzyka poważnych krwawień. W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 61. Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa apiksabanu w porównaniu z placebo, dabigatranem, rywaroksabanem i VKA w profilaktyce wtórnej ZZG i ZP (pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie) – miara RR (95% CI).

Punkt końcowy	Apiksaban 2,5 mg BID				Apiksaban 5 mg BID			
poważne krwawienie	0,49 (0,09; 2,69)	0,1 (0,0; 3,3)	0,06 (0; 1,62)	0,15 (0,02; 1,12)	0,25 (0,03; 2,28)	0,05 (0,0; 2,21)	0,03 (0; 1,1)	0,08 (0,01; 0,89)
poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie	1,21 (0,70; 2,11)	0,42 (0,18; 0,98)	0,24 (0,09; 0,63)	b.d.	1,62 (0,96; 2,74)	0,56 (0,24; 1,29)	0,32 (0,12; 0,83)	b.d.
klinicznie istotne mniejsze krwawienie	1,30 (0,72; 2,34)	0,48 (0,2; 1,14)	0,29 (0,11; 0,78)	b.d.	1,82 (1,05; 3,17)	0,67 (0,28; 1,57)	0,4 (0,15; 1,08)	b.d.
zgon z dowolnej przyczyny	0,49 (0,20; 1,22)	b.d.	1 (0,08; 13,1)	1,4 (0,12; 15,78)	0,29 (0,10; 0,88)	b.d.	0,59 (0,04; 8,37)	0,83 (0,07; 10,13)
zdarzenie niepożądane	0,97 (0,91; 1,03)	0,94 (0,83; 1,07)	b.d.	b.d.	0,91 (0,85; 0,97)	0,88 (0,78; 1)	b.d.	b.d.
ciężkie zdarzenie niepożądane	0,70 (0,56; 0,87)	0,93 (0,61; 1,44)	b.d.	b.d.	0,69 (0,55; 0,86)	0,92 (0,6; 1,42)	b.d.	b.d.

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA)

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Odnotowano istotną przewagę apiksabanu nad wszystkimi komparatorami pod względem ryzyka wystąpienia poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień. Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych krwawień wśród pacjentów leczonych apiksabanem w porównaniu z terapią

standardową, dabigatranem i edoksabanem, a także mniejsze ryzyko klinicznie istotnych mniejszych krwawień w grupie apiksabanu w porównaniu z terapią standardową, rywaroksabanem i dabigatranem.

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy apiksabanem a dabigatranem, rywaroksabanem, edoksabanem i terapią standardową pod względem ryzyka wystąpienia punktów końcowych: zgon z dowolnej przyczyny, ZP niezakończona zgonem, ŻŻG, zgon związany z ŻChZZ, inny zgon, krwawienie wewnątrzczaszkowe oraz zaprzestanie leczenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Eliquis (apiksaban) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz w profilaktyce wtórnej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności, dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w fazie leczenia w porównaniu do standardowej terapii pochodzą z bezpośredniego porównania (badanie AMPLIFY). Dla fazy profilaktyki wyniki skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu względem placebo otrzymano na podstawie porównania bezpośredniego (badanie AMPLIFY-EXT). Zaś wyniki dla fazy leczenia i zapobiegania nawrotów ŻŻG i ZP względem rywaroksabanu i dabigatranu otrzymano na podstawie porównania pośredniego (metaanaliza sieciowa).

W badaniu AMPLIFY wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ilości poważnych krwawień i klinicznie istotnych mniejszych krwawień w porównaniu do terapii standardowej. Natomiast w badaniu AMPLIFY-EXT apiksaban wykazał znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu ŻChZZ lub związanej z nią śmierci w porównaniu do placebo.

Z uwagi na brak różnic w istotności statystycznej i związaną z tym niepewność wielu wyników wykorzystanych w modelu wnioskodawcy, heterogeniczność włączonych do metaanalizy badań, różnice w populacji pomiędzy badaniem AMPLIFY-EXT, a populacją wnioskowaną w opinii Agencji wyniki modelu, dotyczące zapobiegania nawrotowej ŻŻG i ZP, przedstawione przez wnioskodawcę charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii standardowej dla okresu prewencji wtórnej zostały zaczerpnięte z wyników metaanalizy sieciowej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków z grupy VKA stosowanych w zapobieganiu nawrotom ŻŻG i ZP przedstawionej w analizie klinicznej, natomiast w analizie ekonomicznej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, dla fazy profilaktyki wtórnej ŻChZZ, wyłącznie dla badania AMPLIFY-EXT. Uwzględnienie w modelu wyników badania AMPLIFY-EXT prowadzi do zwiększenia wartości ICUR o 64,04 % () względem wyniku pierwotnie zaprezentowanego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy () z perspektywy NFZ w scenariuszu z uwzględnieniem mechanizmu dzielenia ryzyka zaproponowanego przez wnioskodawcę.

Wynik analizy wskazuje, iż apiksaban jest terapią kosztowo-efektywną w stosunku do terapii standardowej w fazie leczenia epizodów ŻChZZ oraz względem placebo w fazie zapobiegania nawrotom ŻChZZ. Apiksaban w stosunku do terapii rywaroksabanem i dabigatranem okazał się terapią dominującą. Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że zmiana testowanych przez wnioskodawcę parametrów, nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego opłacalności wnioskowanej technologii.

Największy wpływ na wykazanie efektywności kosztowej apiksabanu względem standardowej terapii miały występowanie większej ilości krwawień i związanych z ich leczeniem kosztów w grupie stosującej standardową terapię. Przewagę apiksabanu nad rywaroksabanem i dabigatranem generuje jego niższa cena oraz wyższe koszty leczenia krwawień związane ze stosowaniem komparatorów z grupy NOAC.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Lek ma być dostępny w aptece na receptę z 30% odpłatnością pacjenta, jednak zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej wnioskowany lek powinien być dostępny za odpłatnością ryczałtową. Przyjmując odpłatność ryczałtową należy spodziewać się wzrostu wydatków na apiksaban z perspektywy NFZ.

Głównym ograniczeniem zidentyfikowanym przez analityków jest szacowanie populacji w scenariuszu istniejącym i nowym na podstawie danych sprzedażowych NFZ dot. leków z grupy NOAC. Nie uwzględnienie

pacjentów stosujących terapię standardową prowadzi do niedoszacowania populacji, a co za tym idzie, kosztów stosowania Eliquis, czyli dwóch kluczowych elementów AWB. Ma to także poparcie w opinii ekspertów uzyskanych przez Agencję, którzy twierdzą że nie tylko leki NOAC ale też pozostałe przeciwkrzepliwe zostaną częściowo zastąpione przez apiksaban w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Poza tym, założenia dot. liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana nie są spójne. W związku z wezwaniem wnioskodawcy do przedstawienia stosownych obliczeń, wnioskodawca wyjaśnił, że *Oszacowanie (...) wskazuje na ok. 988 pacjentów (...) nie zidentyfikowano danych, które by wskazywały jaka część tej sprzedaży dotyczy wnioskowanego wskazania.* Powyższe oszacowanie zawiera w sobie dane dot. sprzedaży Eliquis w aktualnie refundowanych wskazaniach (w tzw. ortopedycznym i migotaniu przedsionków). Jak sam wnioskodawca stwierdza, populacja o której mowa dotyczy wnioskowanego wskazania i prawdopodobnie liczba osób obecnie stosujących wnioskowaną technologię jest znikoma: *We wnioskowanym wskazaniu (...) obecnie refundowane są dwie alternatywy z grupy NOAC. Tym samym obecna sprzedaż Eliquis we wnioskowanym wskazaniu jest prawdopodobnie bliska zero, choć trudna do precyzyjnego i wiarygodnego oszacowania.* Dlatego ostatecznie należało przyjąć, że liczebność populacji obecnie stosującej wnioskowaną technologię równa jest zero.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego wskazują, że objęcie refundacją leku Eliquis w ramach kategorii leków dostępnych na receptę, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- -173,9 tys. zł [redacted] zł z RSS) w I roku;
- -541,6 tys. zł [redacted] zł z RSS) w II roku.

Wyniki analizy inkrementalnej w wariantcie najbardziej prawdopodobnym przeprowadzonym z perspektywy wspólnej wskazują, że objęcie refundacją leku Eliquis w ramach kategorii leków dostępnych na receptę, spowoduje zmianę kosztów całkowitych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- -229,6 tys. zł [redacted] zł z RSS) w I roku;
- -715,1 tys. zł [redacted] zł z RSS) w II roku.

Udziały poszczególnych prezentacji leków z grupy NOAC, oszacowano na podstawie danych sprzedażowych udostępnionych w komunikatach DGL. W związku z tym, że dane sprzedażowe NFZ stanowią sumę zrefundowanych opakowań leków bez podziału na wskazania istnieje pewne ryzyko błędnego oszacowania (patrz 6.3.1 *Ocena modelu wnioskodawcy*). Mając na uwadze to, że analiza wpływu na budżet opiera się na danych sprzedażowych i udziale poszczególnych prezentacji leków w rynku to przyjęte przez wnioskodawcę założenia dot. udziałów poszczególnych opakowań mają wpływ na pozostałe istotne parametry jak średnia długość terapii NOAC, wielkość sprzedaży i przede wszystkim koszty.

Przeprowadzona AWB wnioskodawcy wykazała, że objęcie refundacją leku Eliquis we wnioskowanych wskazaniach wiąże się z oszczędnościami zarówno w I jak i II roku analizy bez względu na przyjętą perspektywę. Oszczędności, które wykazano w AWB w głównej mierze wynikają z niższej ceny wnioskowanego leku oraz przejścia przez apiksaban rynku dabigatranu i rywaroksabanu, w głównej jednak mierze zmaleje udział tego pierwszego na korzyść wnioskowanego leku. W związku z tym zmniejszą się wielkości dopłat pacjentów. Należy mieć na uwadze fakt, że przyjęte przez wnioskodawcę koszty komparatorów wynikają z ich cen z Obwieszczenia MZ. Przyjmując rzeczywiste ceny Pradaxa i Xarelto oraz zakładając, że wnioskowana technologia przejmie jednak część udziałów terapii standardowej, można się spodziewać, że generowane oszczędności związane z refundacją Eliquis byłyby niższe.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanych wskazań. Najnowsze pięć rekomendacji odnosi się do stosowania apiksabanu (lek został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu w czerwcu 2014 przez EMA), a 10 do leków z grupy NOAC. Każda rekomendacja wśród opcji terapeutycznych wymienia VKA i HDCz. Leki z grupy NOAC (w tym apiksaban) są wymieniane jako mniej skuteczne, w porównaniu do dotychczas stosowanych leków, z potencjalnym mniejszym ryzykiem krwawienia podczas terapii.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji w tym 5 pozytywnych i 3 pozytywne z ograniczeniami. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na większe bezpieczeństwo i równorzędność skuteczności w stosunku do innych opcji terapeutycznych stosowanych w danym wskazaniu.

W rekomendacji IQWiG 2014 zwraca się uwagę na brak efektywności preparatu u pacjentów, u których BMI wynosi mniej niż 28 kg/m² oraz brak dodatkowej korzyści w leczeniu nawrotów ZZG i ZP. Natomiast rekomendacja HAS 2015 zwraca uwagę na brak dodatkowej korzyści ze stosowania apixabanu w porównaniu do innych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu i rekomenduje, aby apixaban stosować w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu standardową terapią. W rekomendacji CADTH 2015 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

12. Źródła

Analiza kliniczna	
MP 2012	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej Aktualizacja 2012, http://adst.mp.pl/s/www/zakrzepica/ws_wytyczne_zchzz_2012.pdf [data dostępu: 25/01/2017 r.]
ACCP 2016	American Collage of Chest Physicians: Antithrombotic Therapy for VTE Disease, CHEST Guideline and Expert Panel Report 2016; 149(2):315-352. http://journal.publications.chestnet.org/ [data dostępu: 25/01/2017 r.]
JACC 2016	Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. J Am Coll Cardiol. 2016 Mar 1;67(8):976-90. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.061. http://www.onlinejacc.org/content/accj/67/8/976.full.pdf [data dostępu: 25/01/2017 r.]
ICSI 2013	Dupras D, Bluhm J, Felty C, Hansen C, Johnson T, Lim K, Maddali S, Marshall P, Messner P, Skeik N. Institute for Clinical Systems Improvement Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. Updated January 2013. https://www.icsi.org/_asset/5ldx9k/VTE0113.pdf [data dostępu: 26/01/2017 r.]
AHA 2011	Michael R. Jaff, DO, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2011 Apr 26;123(16):1788-830. http://circ.ahajournals.org/content/123/16/1788.full.pdf [data dostępu: 26/01/2017 r.]
DGA 2015	Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf [data dostępu: 26/01/2017 r.]
SIGN 2014	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline. December 2010. Updated October 2014. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf [data dostępu: 26/01/2017 r.]
ESC 2014	European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne). Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej w 2014 roku. Kardiologia Polska 2014; 72 (11): 997-1053. https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/download/KP.2014.0211/7984 [data dostępu: 26/01/2017 r.]
IUA 2013	Prevention and treatment of venous thromboembolism: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). Clin Appl Thromb Hemost. 2013 Mar-Apr;19(2):116-8. http://europeanvenousforum.org/wp-content/uploads/2015/02/IUA_Guidelines_2013.pdf [data dostępu: 26/01/2017 r.]
NICE 2012	The National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing Clinical guideline Published: 27 June 2012. Updated November 2015. https://www.nice.org.uk/guidance [data dostępu: 26/01/2017 r.]
NICE 2016	The National Institute for Health and Care Excellence. Anticoagulants, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) Key therapeutic topic Published: 26 February 2016. Updated January 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ [data dostępu: 26/01/2017 r.]
NICE 2015	National Institute for Health and Clinical Excellence. Apixaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. Technology appraisal guidance Published: 4 June 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ta341/ [data dostępu: 23/01/2017 r.]
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium. Apixaban, 2.5mg & 5mg, film - coated tablets (Eliquis®) SMC No. (1029/15). 06 February 2015. https://www.scottishmedicines.org.uk/ [data dostępu: 23/01/2017 r.]
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CDEC FINAL RECOMMENDATION APIXABAN. May 7, 2015. https://www.cadth.ca [data dostępu: 23/01/2017 r.]
HAS 2015	Haute Autorité de Santé. Transparency Committee Opinion Eliquis (apixaban), oral anticoagulant. April 2015. http://www.has-sante.fr/ [data dostępu: 23/01/2017 r.]
ZonMw 2015	The Medical and Health Research Council of The Netherlands Zorginstituut Nederland. Apixaban (Eliquis) bij behandeling en preventie van diepveneuze trombose en longembolie. July 2015. https://www.zorginstituutnederland.nl/ [data dostępu: 23/01/2017 r.]
G-BA 2015	Gemeinsamen Bundesausschusses. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apixaban (neues Anwendungsgebiet). 19 Feb 2015. https://www.g-ba.de/downloads/ [data dostępu: 23/01/2017 r.]
PBAC 2015	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. APIXABAN. Public Summary Document PBAC Meeting. March 2015. http://www.pbs.gov.au/ [data dostępu: 23/01/2017 r.]
IQWiG 2014	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apixaban (new therapeutic indication) –Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. 26 Nov 2014. https://www.iqwig.de/ [data dostępu: 23/01/2017 r.]
Analiza ekonomiczna	
AMPLIFY	Nieopublikowane dane. „Data on file: Secondary Analysis of AMPLIFY (CV185-056) to Support Apixaban Cost Effectiveness Modeling for the Indication of Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Venous Thromboembolism. 2014.”
AMPLIFY-EXT	Nieopublikowane dane. „Data on File: Secondary Analysis of AMPLIFY-EXT (CV185-057) to Support Apixaban Cost Effectiveness Modelling for the Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Venous Thromboembolism. 2014.”

Agnelli G 2013	Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Aug 29;369(9):799-808. http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1302507 [Data dostępu 09/02/2017 r.]
ClinicalTrials	Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. <i>ClinicalTrials.gov</i> Identifier: NCT00643201. Last verified: April 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00643201?sect=X3601 [Data dostępu 09/02/2017 r.]
Agnelli G 2013	Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Feb 21;368(8):699-708. http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1207541 [Data dostępu 09/02/2017 r.]
ClinicalTrials	Efficacy and Safety Study of Apixaban for Extended Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. <i>ClinicalTrials.gov</i> Identifier: NCT00633893. Last verified: October 2013. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00633893?term=Apixaban&cond=%22Embolism%22&rank=8 [Data dostępu 09/02/2017 r.]
Linkins 2010	Linkins L, O'Donnell M, Julian JA, Kearon C. Intracranial and fatal bleeding according to indication for long-term oral anticoagulant therapy. <i>J. Thromb. Haemost.</i> 2010;8(10):2201-2207.
Miniati 2006	Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2006;85(5):253-262.
Prandoni 1997	Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. <i>Haematologica.</i> 1997;82(4):423-428.
Flinterman 2012	Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Cannegieter SC, Rosendaal FR. Long-term survival in a large cohort of patients with venous thrombosis: incidence and predictors. <i>PLoS Med.</i> 2012;9(1):e1001155.
Prandoni 2010	Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E, et al. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. <i>J. Thromb. Haemost.</i> 2010;8(11):2575-2577
Ng 2011	Ng AC, Chung T, Yong AS, et al. Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism. <i>Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.</i> 2011;4(1):122-128
Prandoni 2007	Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. <i>Haematologica.</i> 2007;92(2):199-205.
Ariesen 2003	Ariesen M, Claus S, Rinkel G, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. <i>Stroke.</i> 2003;34:2060-2065
EUROASPIRE III	De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, et al. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. <i>Eur Heart J.</i> 2012; 33 (22): 2865–2872.
Caprini 2003	Caprini JA, Botteman MF, Stephens JM, Nadipelli V, Ewing MM, Brandt S, Pashos CL, Cohen AT. Economic burden of long-term complications of deep vein thrombosis after total hip replacement surgery in the United States. <i>Value Health.</i> 2003 Jan-Feb;6(1):59-74.
Golicki i Niewada 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn.</i> 2015;125(1-2):18-26.
Locadia 2004	Locadia M, Stalmeier PFM, Oort FJ, Prins MH, Sprangers MAG, Bossuyt PMM. A comparison of 3 valuation methods for temporary health states in patients treated with oral anticoagulants. <i>Med Decis Making.</i> 2004;24(6):625-33.
Locadia 2004	Locadia M, Bossuyt PM, Stalmeier PF, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. <i>Thromb. Haemost.</i> 2004;92(6):1336-1341
Ghorfani 2013	Ghorfani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. <i>N Engl J Med.</i> 2013;369(4):319-29.
Sullivan 2011	Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. <i>Med. Decis. Making.</i> 2011;31(6):800-804.
Raport ERG	Greenhalgh J, Bagust A, Beale S, et al., Apixaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism: A Single Technology Appraisal, December 2014. http://www.nets.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0015/140316/ERGReport-14-15-01.pdf [data dostępu 14/02/2017 r.]
EPAR 2014	European Medicines Agency. Eliquis, Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002148/II/0014/G. 26 June 2014. EMA/478338/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002148/WC500173870.pdf [data dostępu 16/02/2017 r.]

13. Załączniki

Zał. 1. Strategia wyszukiwania.

Zał. 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Eliquis (apiksaban) stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, [REDACTED], Warszawa, 2016;

Zał. 3. Analiza efektywności klinicznej dla leku Eliquis (apiksaban) stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, [REDACTED], Warszawa, 2016;

Zał. 4. Analiza ekonomiczna dla leku Eliquis (apiksaban) stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, [REDACTED], Warszawa, 2016;

Zał. 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Eliquis (apiksaban) stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, [REDACTED], Warszawa, 2016; Uzupełnienie, Warszawa grudzień 2016 v1.

Zał. 6. Analiza ekonomiczna dla leku Eliquis (apiksaban) stosowanego w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, [REDACTED], Warszawa, 2016 v2.