



Rekomendacja nr 22/2017

z dnia 6 kwietnia 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Eliquis (apixabanum), tabl. powl., 5 mg, 56 tabl., Eliquis (apixabanum), tabl. powl., 2,5 mg, 20 tabl., we wskazaniu: Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Eliquis (apixabanum), tabl. powl., 5 mg, 56 tabl., Eliquis (apixabanum), tabl. powl., 2,5 mg, 20 tabl., we wskazaniu: Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, z odpłatnością dla pacjenta:30% oraz w ramach istniejącej grupy limitowej 22.00, *Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyny drobnocząsteczkowych.*

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody wskazują na porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanej technologii względem aktualnie refundowanych komparatorów. Jednakże brak jest badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących apixaban z dabigatranem i rywaroksabanem, których to rynek prawdopodobnie będzie przejmowała wnioskowana technologia. W związku z tym zostało wykonane porównanie pośrednie metodą Buchera, które jest obarczone ograniczeniem wynikającym z założeń metody, zgodnie z którymi badania włączone do porównania powinny być jednolite pod względem metodyki, oceny efektów oraz charakterystyki włączonych populacji. Natomiast w przypadku porównywanych badań zidentyfikowano różnice w czasie obserwacji: w przypadku leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (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).

W odniesieniu do czasu obserwacji należy również nadmienić, że ze względu na brak badań wykazujących skuteczność apixabanu w długotrwałej (czas dłuższy niż dwanaście miesięcy)



profilaktyce nawrotu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, nieznana jest pełna skuteczność omawianej technologii.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że apiksaban jest terapią dominującą względem rywaroksybanu oraz dabigatranu, jednakże należy pamiętać, że podstawą analizy kosztowej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności przenoszą się również na ocenę opłacalności. Dodatkowo zidentyfikowano ograniczenia samego modelu, które zwiększają niepewność przedstawionych oszacowań, np. zgodnie z modelem po wystąpieniu epizodu ZŻG lub ZP i jego wyleczeniu, ryzyko kolejnego nawrotu jest takie same jak dla pierwotnego zdarzenia. Natomiast w praktyce klinicznej każdy nawrót zwiększa prawdopodobieństwo kolejnego nawrotu choroby. Założenie wnioskodawcy prowadzi do przeszacowania długoterminowych korzyści zdrowotnych dla apiksabanu.

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanej technologii wskazywały ją na równi z pozostałymi nowymi doustnymi antykoagulantami (dabigatran, rywaroksyban). Natomiast rekomendacje refundacyjne były pozytywne lub pozytywne z ograniczeniami. Ograniczenia były związane między innymi z: brakiem efektywności preparatu u pacjentów, u których BMI wynosi mniej niż 28 kg/m² oraz brakiem dodatkowej korzyści w leczeniu nawrotów ZŻG i ZP; brakiem dodatkowej korzyści ze stosowania apixabanu w porównaniu z komparatorami.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Eliquis (apixabanum), tabl. powł., 5 mg, 56 tabl., kod EAN 5909991019396 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted];
- Eliquis (apixabanum), tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl., kod EAN 5909990861040 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 22.00, *Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych*. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zakrzepica żył głębokich (ZŻG) i zatorowość płucna (ZP) to dwie postaci kliniczne żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ).

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 przeszywających oraz biodrowych.

Natomiast 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 ok. 57 000 osób zapada na ZŻG, zaś ok. 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 ŻŻG zależy od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego. Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, z których około połowa jest obciążona zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (ok. 65% chorych), jak i internistycznych (ok. 42% chorych). Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych jest rzadką chorobą (4-10% przypadków zakrzepicy).

Samoistne rozpuszczenie zakrzepu zdarza się w ok. 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:

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

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 ŻŻG 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 ŻŻG 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 ŻŻG był przejściowy czynnik ryzyka (np. ciąża, unieruchomienie), ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie mniejsze.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi we wnioskowanych wskazaniach wśród opcji terapeutycznych wymienia się:

- antagonistów witaminy K (VKA – ang. *Vitamin K antagonist*);
- heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz)

Natomiast leki z grupy nowych doustnych antykoagulantów (NOAC – ang. *novel oral anticoagulants*) (w tym apiksaban) są wymieniane jako nie mniej skuteczne, w porównaniu do dotychczas stosowanych leków, z potencjalnym, mniejszym ryzykiem krwawienia podczas terapii.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem w Polsce refundowane są:

- w formie roztworu do wstrzykiwań: dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna;
- w formie doustnej: dabigatran, acenokumarol, warfaryna, rywaroksaban.

Dabigatran i rywaroksaban są dostępne za odpłatnością 30%, a pozostałe za odpłatnością ryczałtową.

Opis wnioskowanego świadczenia

Apiksaban jest 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. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Eliquis, lek ten jest zarejestrowany w:

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

Wnioskowane wskazanie jest tożsame z ostatnim z wyżej przedstawionych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

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

- jedno badanie dla apiksabanu – AMPLIFY – bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu z terapią standardową (LMWH/VKA) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, czas obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy. Do badania włączono 2691 pacjentów;
- dwa badania dla dabigatranu – RE-COVER (2564 pacjentów), RE-COVER II (2589 pacjentów), czas obserwacji w badaniach wynosił 6 miesięcy. Komparatorem była warfaryna;
- dwa badania dla rywaroksabanu – EINSTEIN-DVT (3449 pacjentów), EINSTEIN-PE (4833 pacjentów) - czas obserwacji w badaniach wynosił od 3 do 12 miesięcy. Komparatorem była standardowa terapia (enoksaparyna, warfaryna/acenokumarol);
- trzy badania dla heparyn drobnocząsteczkowych – Lopaciuk 1999 (202 pacjentów), Lopez-Beret 2001 (158 pacjentów) i Kucher 2005 (40 pacjentów) – we wszystkich badaniach podstawowy czas leczenia wynosił 3 miesiące. Komparatorem była standardowa terapia (enoksaparyna/nadroparyna, warfaryna/acenokumarol).

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 – 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;
- jedno badanie dla dabigatranu – RE-SONATE – czas obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy;
- jedno badanie dla rywaroksabanu – EINSTEIN-EXT – czas obserwacji w badaniu wynosił 6-12 miesięcy;
- cztery badania dla antagonistów witaminy K – WODIT DVT, WODIT PE, PADIS PE i Kearon 1999 – czas obserwacji w badaniach był różny i wynosił od 3 do 18 miesięcy.

Wiarygodność metodologiczna powyższych badań została oceniana na 5 z 5 punktów w skali Jadada.

SKUTECZNOŚĆ

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Apiksaban vs LMWH/VKA – porównanie bezpośrednie

W badaniu AMPLIFY nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem apiksabanu vs LMWH/VKA dla następujących punktów końcowych:

- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ
- objawowa zakrzepica żył głębokich
- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem
- objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem
- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z dowolnej przyczyny.

W badaniu AMPLIFY wykazano, że stosowanie apiksabanu vs LMWH/VKA wiąże się z istotnie statystycznie niższym o 38% ryzykiem wystąpienia nawrotu objawowej ŻChZZ, zgonu z powodu ŻChZZ lub poważnego krwawienia – ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*) wynosiło 0,62 (95% CI: 0,47; 0,83).

Porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z:

- dabigatranem;
- rywaroksybanem;
- HDCz;

przeprowadzono porównanie pośrednie. W ramach którego nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy apiksabanem, a wyżej wymienionymi substancjami względem następujących punktów końcowych:

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

Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Apiksaban vs placebo – porównanie bezpośrednie

W badaniu AMPLIFY-EXT wykazano, że stosowanie apiksabanu vs placebo wiąże się z istotnie statystycznie niższym:

- ryzykiem wystąpienia nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z dowolnej przyczyny:
 - o 67% dla dawki 2,5 mg – RR=0,33 (95% CI: 0,22; 0,49), a liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia punktu końcowego (NNT – ang. *number needed to treat*) wynosiła 13 (95% CI: 10; 20)
 - o 64% dla dawki 5 mg – RR=0,36 (95% CI: 0,25; 0,53), a NNT= 14 (95% CI: 11; 21);
- ryzykiem wystąpienia nawrotu objawowej ŻChZZ lub zgonu z powodu ŻChZZ:
 - o 81% dla dawki 2,5 mg – RR=0,19 (95% CI: 0,11; 0,33), a NNT= 15 (95% CI: 11; 20);
 - o 80% dla dawki 5 mg – RR=0,20 (95% CI: 0,11; 0,34), a NNT=15 (95% CI: 11; 21);
- ryzykiem wystąpienia objawowej zakrzepicy żył głębokich:
 - o 89% dla dawki 2,5 mg – RR=0,11 (95% CI: 0,05; 0,26), a NNT= 18 (95% CI: 14; 26);
 - o 85% dla dawki 5 mg – RR=0,15 (95% CI: 0,07; 0,32), a NNT=19 (95% CI: 14; 28);
- ryzykiem wystąpienia nawrotu objawowej ŻChZZ, zgonu z powodu ŻChZZ, zawału serca, udaru lub zgonu z powodów sercowo-naczyniowych:
 - o 79% dla dawki 2,5 mg – RR=0,21 (95% CI: 0,13; 0,35), a NNT= 13 (95% CI: 10; 18);
 - o 77% dla dawki 5 mg – RR=0,23 (95% CI: 0,14; 0,38), a NNT=14 (95% CI: 11; 19);
- ryzykiem wystąpienia ŻChZZ, zgonu z powodu ŻChZZ, zawału serca, udaru, zgonu z powodów sercowo-naczyniowych lub poważne krwawienie:
 - o 77% dla dawki 2,5 mg – RR=0,21 (95% CI: 0,14; 0,37), a NNT= 13 (95% CI: 10; 18);
 - o 76% dla dawki 5 mg – RR=0,24 (95% CI: 0,15; 0,38), a NNT=13 (95% CI: 10; 18);
- o 80% ryzykiem zgonu z powodów sercowo-naczyniowych dla dawki 2,5 mg – RR=0,20 (95% CI: 0,04; 0,90).

W badaniu AMPLIFY-EXT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem apiksabanu vs placebo dla następujących punktów końcowych:

- objawowa zatorowość płucna niezakończona zgonem;
- objawowa zatorowość płucna zakończona zgonem;
- zgon z powodów sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar niezwiązane z ŻChZZ;
- zawał serca i ryzyko wystąpienia udaru;
- zdarzenia sercowo-naczyniowe;
- nawrót objawowej ŻChZZ w okresie 30 dni obserwacji po założonym czasie leczenia;
- zawał serca, udar lub zgon z powodów sercowo-naczyniowych w okresie 30 dni obserwacji po założonym czasie leczenia.

Porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z:

- dabigatranem;

- rywaroksybanem;

przeprowadzono porównanie pośrednie, w ramach którego nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy apiksabanem, a wyżej wymienionymi substancjami względem następujących punktów końcowych:

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

Natomiast dla porównania apiksabanu z VKA nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem następujących punktów końcowych:

- nawrót objawowej ŻChZZ lub zgon z powodu ŻChZZ,
- objawowa zakrzepica żył głębokich,
- zgon związany z ŻChZZ.

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego wykazano, że stosowanie apiksabanu vs VKA wiąże się z istotnie statystycznie ponad czterokrotnie wyższym o ryzykiem wystąpienia objawowej zatorowości płucnej niezakończoną zgonem (dla dawki 2,5 mg) – RR=4,42 (95% CI: 1,04; 18,8).

BEZPIECZEŃSTWO

Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Apiksaban vs LMWH/VKA – porównanie bezpośrednie

W badaniu AMPLIFY nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem apiksabanu vs LMWH/VKA dla następujących punktów końcowych:

- zgon,
- poważne krwawienie zakończone zgonem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia sercowo-naczyniowe.

W badaniu AMPLIFY wykazano, że stosowanie apiksabanu vs LMWH/VKA wiąże się z istotnie statystycznie niższym:

- o 69% ryzykiem wystąpienia poważnych krwawień – RR=0,31 (95% CI: 0,17; 0,55), a NNT=80 (95% CI: 55; 147);
- ryzykiem wystąpienia poważnych krwawień niezakończonych zgonem:
 - o 71% w przypadku krwawień w krytycznym miejscu – RR=0,29 (95% CI: 0,09; 0,87), a NNT=270 (95% CI: 148; 1607);
 - o 70% w przypadku innych krwawień – RR=0,30 (95% CI: 0,15; 0,62), a NNT=118 (95% CI: 76; 265);
- o 56% ryzykiem wystąpienia poważnego krwawienia lub klinicznie istotnego mniejszego krwawienia – RR=0,44 (95% CI: 0,36; 0,55);
- o 52% ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnego mniejszego krwawienia – RR=0,48 (95% CI: 0,38; 0,61);
- o 40% ryzykiem wystąpienia krwawienia ogółem – RR=0,60 (95% CI: 0,54; 0,67);

- o 6% ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego – RR=0,94 (95% CI: 0,91; 0,97);
- o 18% ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do trwałego zaprzestania leczenia – RR=0,82 (95% CI: 0,67; 1,00).

Porównanie pośrednie

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że wnioskowana technologia istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko:

- względem dabigatranu:
 - o 59% wystąpienia poważnych krwawień – RR=0,41; 95% CI: 0,2; 0,84);
 - o 30% wystąpienia poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień (RR=0,70; 95% CI: 0,51; 0,95);
 - o 25% wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia (RR=0,75; 95% CI: 0,56; 0,99;
- względem rywaroksabanu:
 - o 53% wystąpienia poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień – RR=0,47 (95% CI: 0,36; 0,61);
 - o 52% wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień – RR=0,48 (95% CI: 0,36; 0,63);
 - o 7% wystąpienia zdarzenia niepożądanego – RR=0,93 (95% CI: 0,89; 0,97);
 - o 29% wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do trwałego zaprzestania leczenia – RR=0,71 (95% CI: 0,54; 0,94).

Natomiast stwierdzono brak różnic istotnych statystycznie dla porównania apiksabanu w następujących punktach końcowych:

- względem dabigatranu:
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - zdarzenie niepożądane,
 - ciężkie zdarzenie niepożądane;
- względem rywaroksabanu:
 - poważne krwawienie,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - ciężkie zdarzenie niepożądane;
- względem HDCz:
 - poważne krwawienie,
 - zgon z dowolnej przyczyny.

Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej

Apiksaban vs placebo – porównanie bezpośrednie

W badaniu AMPLIFY-EXT wykazano, że stosowanie apiksabanu vs placebo wiąże się z istotnie statystycznie:

- wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - dla dawki 5mg - o 82% klinicznie istotnych mniejszych krwawień - RR=1,82; 95% CI: 1,05; 3,17
- niższym ryzykiem wystąpienia:
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - dla dawki 2,5 mg – o 30% - RR=0,70; 95% CI: 0,56; 0,87
 - dla dawki 5 mg – o 31% - RR=0,69; 95% CI: 0,55; 0,86
 - zdarzeń niepożądanych dla dawki 5 mg – o 9%– (RR=0,91; 95% CI: 0,85; 0,97);
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego zaprzestania leczenia:
 - dla dawki 2,5 mg – o 51% - RR=0,49; 95% CI: 0,37; 0,65;
 - dla dawki 5 mg – 54% - RR=0,46; 95% CI: 0,35; 0,62;

W badaniu AMPLIFY-EXT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem apiksabanu vs placebo dla następujących punktów końcowych:

- poważne krwawienia;
- zgon;
- poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie;
- klinicznie istotne mniejsze krwawienie (dla dawki 2,5 mg);
- zdarzenie niepożądane (dla dawki 2,5 mg);
- wskaźniki wątrobowe.

Porównanie pośrednie

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że wnioskowana technologia istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko:

- względem dabigatranu:
 - wystąpienia poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień o 58% (RR=0,42; 95% CI: 0,18; 0,98
- względem rywaroksabanu:
 - wystąpienia poważnych krwawień lub klinicznie istotnych mniejszych krwawień:
 - dla dawki 2,5mg - o 76% - RR=0,24; 95% CI: 0,09; 0,63
 - dla dawki 5 mg – o 68% - RR=0,32; 95% CI: 0,12; 0,83);
 - wystąpienia klinicznie istotnych mniejszych krwawień o 71% - RR=0,29; 95% CI: 0,11; 0,78 – dla dawki 2,5 mg.

Natomiast brak różnic istotnych statystycznie stwierdzono dla porównania wnioskowanej technologii dla następujących punktów końcowych:

- względem dabigatranu:
 - poważne krwawienie,
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie,
 - zdarzenie niepożądane,

- ciężkie zdarzenie niepożądane,
- zdarzenie niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia.
- względem rywaroksybanu:
 - poważne krwawienie,
 - klinicznie istotne mniejsze krwawienie (dla dawki 5 mg);
 - zgon z dowolnej przyczyny.
- względem HDCz:
 - poważne krwawienie,
 - zgon z dowolnej przyczyny.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- brak jest badań przedstawiających wpływ ocenianego produktu leczniczego na przeżycie całkowite. W badaniu AMPLIY i AMPLIFY-EXT oceniano jedynie złożony punkt końcowy, tj. nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgon oraz poważne krwawienie;
- brak jest badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących apiksaban z dabigatranem i rywaroksabanem;
- brak jest badań wykazujących wpływ leczenia apiksabanem na jakość życia. Nie odnaleziono badań wskazujących na dodatkową korzyść w ocenie jakości życia wynikającą ze stosowania apikasabanu w porównaniu z dabigatranem, rywaroksabanem warfaryną czy enoksaparyną;
- ze względu na wykorzystanie placebo jako komparatora w badaniu AMPLIFY-EXT skuteczność terapeutyczna apiksabanu w porównaniu do aktywnego leczenia jest nieznana;
- 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). 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 Evidence Review Group (ERG) w ramach komentarza do analizy wnioskodawcy;
- brak jest badań wykazujących na skuteczność apiksabanu w długotrwałej (czas dłuższy niż dwanaście miesięcy) profilaktyce nawrotu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej;
- 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;
- 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;

- 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 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015 dotyczącego oceny apiksabanu;
- wnioskodawca nie przedstawił badań odnoszących się do skuteczności praktycznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedstawionej propozycji instrumentu podziału ryzyka wnioskodawca zobowiązał się do dokonania na rzecz [REDAKTOWANE]:

- [REDAKTOWANE];
- [REDAKTOWANE]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym (43 lata przy średnim wieku pacjentów wchodzących do modelu wynoszącym 57 lat).

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich:

- koszty leków;
- koszty hospitalizacji;
- koszty leczenia ambulatoryjnego;
- koszty monitorowania VKA;

- koszty krwawień;
- koszty CTEPH;
- koszty PTS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR dla poszczególnych porównań apiksabanu z komparatorami wynosi:

- względem HDCz/VKA/Placebo:
 - z perspektywy NFZ:
 - [redacted] z uwzględnieniem RSS;
 - 18 087,29 [PLN/QALY] bez uwzględnienia RSS;
 - z perspektywy wspólnej:
 - [redacted] z uwzględnieniem RSS;
 - 55 369,29 [PLN/QALY] bez uwzględnienia RSS;
- względem rywaroksybanu – niezależnie od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia RSS wnioskowana technologia była dominująca;
- względem dabigatranu – niezależnie od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia RSS wnioskowana technologia była dominująca.

Natomiast ceny progowe dla poszczególnych opakowań, oszacowane przez wnioskodawcę wynoszą:

- względem HDCz/VKA/Placebo:
 - dawka 2,5 mg – 196,34 PLN;
 - dawka 5 mg – 545,24 PLN;
- względem rywaroksybanu:
 - dawka 2,5 mg - 416,28 PLN;
 - dawka 5 mg - 1 152,24 PLN;
- względem dabigatranu:
 - dawka 2,5 mg – 168,69 PLN;
 - dawka 5 mg – 468,96 PLN.

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).

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zmiana testowanych przez wnioskodawcę parametrów, nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego opłacalności wnioskowanej technologii.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności powinny mieć również zastosowanie do oceny efektywności kosztowej.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- określona populacja jest odmienna, niż wnioskowana w części wskazania dotyczącej zapobieganiu nawrotów ZP i ZŻG. 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”. Skuteczność apiksabanu w zapobieganiu nawrotów ŻChZZ testowano w badaniu AMPLIFY-EXT. 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. Również do badania AMPLIFY-EXT nie zostali włączeni pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby podczas fazy leczenia. Dodatkowo z badania AMPLIFY, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu w fazie leczenia ŻChZZ, zostali wykluczeni pacjenci, u których epizod ZŻG 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;
- w ramach weryfikacji wniosku odnaleziono raport 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 ZŻG 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 dla 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 ZŻG 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;
- 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 nieuwzględnienie w modelu zwiększonego prawdopodobieństwa nawrotu choroby u pacjentów, którzy doświadczyli już nawrotu choroby, prowadzi do przeszacowania długoterminowych korzyści zdrowotnych dla apiksabanu.
- model nie uwzględnia spadku bazowej wartości użyteczności wraz ze starzeniem się populacji. Prowadzi to do przeszacowania wartości użyteczności dla osób w starszym wieku.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał przewagę apiksabanu nad standardową terapią stosowaną w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej w zakresie bezpieczeństwa, w opinii 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 Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust 3 ustawy o refundacji.

W związku z powyższym, przeprowadzono obliczenia własne urzędowej ceny zbytu dla preparatu Eliquis, przy założeniu zrównania kosztów 3 miesięcznej terapii preparatem Eliquis z kosztami terapii standardowej stosowanej w profilaktyce wtórnej. Cena ta wynosi:

- z perspektywy NFZ:
 - dla dawki 2,5 mg – 3,17 PLN;
 - dla dawki 5 mg – 17,75 PLN;
- z perspektywy wspólnej:
 - dla dawki 2,5 mg – 1,57 PLN;
 - dla dawki 5 mg – 8,77

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjenta + NFZ). W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty wnioskowanego leku;
- koszty technologii opcjonalnych: rywaroksabanu i dabigatranu
- koszty technologii towarzyszących – HDCz (w pierwszej fazie leczenia dabigatranem).

Według wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy będą stosować apiksaban wynosić będzie: 4 492 w 1. roku, 13 991 w 2. roku.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że w lek Eliquis spowoduje zmniejszenie wydatków w wysokości:

- z perspektywy NFZ:
 - bez uwzględnienia RSS:
 - 0,17 mln PLN w I roku;
 - 0,54 mln PLN w II roku
 - z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted]
 - [redacted]
- z perspektywy wspólnej:
 - bez uwzględnienia RSS:
 - 0,23 mln PLN w I roku;
 - 0,72 mln PLN w II roku
 - z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted]
 - [redacted]

Ograniczenia analizy

Podstawą wiarygodnej analizy jest oszacowanie liczebności populacji jak najbliższe rzeczywistego. 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 Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) NFZ. Dodatkowo nie uwzględniając przejmowania udziałów rynkowych HDCz i VKA.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- proponowany poziom odpłatności – 30% nie jest zgodny z obowiązującymi w tym zakresie przepisami. Koszt miesięcznej terapii apiksabanem spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej. 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. Jednakże dabigatran oraz rywaroksyban posiada odpłatność 30%, a one również zgodnie z ustawą refundacyjną kwalifikują się do odpłatności ryczałtowej;
- szacowanie kosztów komparatorów, tj. Xarelto i Pradaxa oparto na oficjalnych 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, dlatego też w tym wypadku lepsze byłoby wykorzystanie danych NFZ;
- 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 American Collage of Chest Physicians (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 przeciwniekrzepialnych. W związku z powyższym przyjęte założenia mogą nie odzwierciedlać zmian w udziałach leków w ocenianych wskazaniach a tym wpływ na budżet płatnika może być inny niż przedstawiony w analizie ;

- wnioskodawca nie uwzględnił także pacjentów leczonych HDCz. 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. Dodatkowo przyjęta w analizie 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. 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 analizie ekonomicznej (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;
- 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca wykazał zmniejszenie wydatków zarówno z perspektywy NFZ oraz wspólnej dlatego też nie przedstawiono analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych wydanych po dacie rejestracji leku Eliquis:

- NICE 2016 (Aktualizacja 2017);
- ACCP 2016;
- Journal of the American College of Cardiology (JACC) 2016;
- European Society of Cardiology (ESC) 2014;
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2015.

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.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii:

- 5 pozytywnych:
 - NICE 2015;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2015
 - The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw) 2015
 - Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) 2015
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2015
- 3 rekomendację pozytywne z ograniczeniami:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015 – Komitet CDEC (Canadian Drug Expert Committee) rekomenduje wpisanie apiksabanu na listę terapii w leczeniu ZŻG i ZP oraz zapobieganiu nawrotom ZŻG i ZP przez okres do 6 miesięcy pod warunkiem, iż koszty terapii lekiem zapewnią oszczędności w stosunku do innych leków z grupy NOAC;
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2015 – HAS rekomenduje włączenie apiksabanu na listę leków refundowanych do użytku aptecznego i szpitalnego. Apixaban nie wykazał dodatkowej korzyści w leczeniu ZŻG i ZP oraz w ich zapobieganiu u dorosłych pacjentów w stosunku do innych doustnych leków przeciwzakrzepowych. W skali CAV (*clinical added value*) HAS ocenia Apixaban na V (skala CAV ocenia korzyść terapeutyczną przy stosowaniu danego produktu w porównaniu z komparatorami (I – duża, IV – mała, V – brak). HAS wskazuje na brak antidotum i brak możliwości

monitorowania stopnia działania przeciwkrzepliwego. Has rekomenduje apixaban wyłącznie w drugiej linii leczenia u pacjentów:

- 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

Natomiast nie jest rekomendowany u pacjentów:

- powyżej 75 roku życia;
 - z niewydolnością nerek;
 - o masie ciała poniżej 60 kg;
 - z współistniejącym nowotworem.
- IQWiG 2014 – zgodnie z rekomendacją 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. Istnieją dowody, iż terapia przynosi dodatkowe korzyści u pacjentów, u których BMI wynosi więcej niż 28 kg/m². Nie wykazano dodatkowej korzyści w leczeniu nawrotów ZZG i ZP (wnioskodawcę nie przedstawił odpowiednich danych).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Duodopa jest obecnie refundowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazane): Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Irlandia, Liechtenstein, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy. W tym w 3 krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Estonia, Grecja, Słowacja. Najczęściej poziom refundacji wynosi 100%. W Austrii, Estonii i Francji stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.01.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2081.2016.MR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Eliquis (apixabanum), tabl. powł., 5 mg, 56 tabl., Eliquis (apixabanum), tabl. powł., 2,5 mg, 20 tabl., we wskazaniu: Leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 31/2017 z dnia 3 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku ELIQUIS (apixabanum) kod EAN: 5909990861040, we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 32/2017 z dnia 3 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku ELIQUIS (apixabanum) kod EAN: 5909991019396, we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2017 z dnia 3 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku ELIQUIS (apixabanum) kod EAN: 5909990861040, we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2017 z dnia 3 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku ELIQUIS (apixabanum) kod EAN: 5909991019396, we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz zapobieganie nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych
3. Raport nr OT.4350.3.2017. 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.