



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Xarelto (rywaroksaban)
we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów
z chorobą wieńcową (CAD) i współwystępującymi
zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.)
oraz zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas
od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.12.2019

Data ukończenia: 19 czerwca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer Sp. z o. o. w 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności (nie dotyczy).

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ABI	wskaźnik kostkowo-ramienny (ang. ankle-brachial index);
ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors)
ACP	American College of Physicians
ADRR	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports)
AE	analiza ekonomiczna
AF	migotanie przedsionków (ang. Atrial fibrillation)
AFP	American Family Physician
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALI	ostre niedokrwienie kończyny (ang. Acute limb ischemia)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ARB	antagonisty receptora angiotensyny II (sartany) (ang. angiotensin receptor blockers)
ASA	kwas acetylosalicylowy
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. Coronary Artery Bypass Grafting)
CAD	choroba niedokrwienności serca (ang. Coronary Artery Disease)
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. Canadian Cardiovascular Society)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. Chronic Kidney Disease)
CLO	Klopidogrel
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. Cardiovascular)
CZN	cena zbytu netto
DAPT	podwójne leczenie przeciwplateletowe (ang. Dual Antiplatelet Therapy)
DBP	ciśnienie rozkurczowe (ang. diastolic blood pressure)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
eGFR	szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)

EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)
ETR	oszacowany wskaźnik leczenia (ang. estimated treatment ratio)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	Lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)
HF	Niewydolność serca (ang. heart failure)
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICH	udar krwotoczny/ krwawienie wewnątrzczaszkowe (ang. Intracranial Haemorrhage)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IRF	zaburzenia czynności nerek (ang. Impaired Renal Function)
IS	udar niedokrwienny (ang. Ischaemic Stroke)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. International Unit)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDD	limitowa dawka dobową
LDL	Lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LV	lewa komora (ang. left ventricular)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. Left Ventricular Ejection Fraction)
MACE	poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. Major adverse cardiovascular event)
MALE	poważne niepożądane zdarzenie związane z kończyną (ang. Major adverse limb event)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MI	zawał serca (ang. Myocardial Infraction)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy
n	liczba zdarzeń
nd	nie dotyczy
NESTEMI	zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. number needed to treat);

OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OZW	Ostry Zespół Wieńcowy
PAD	choroba tętnic obwodowych (ang. Peripheral Artery Disease)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. Percutaneous Coronary Interventions)
PDD	najczęściej stosowana dawka dobową
PKB	produkt krajowy brutto
PL-ACS	Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PTCA	przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa (ang. Percutaneous transluminal coronary angioplasty)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
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)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RVX	Rywaroksaban
SAPT	pojedyncza terapia przeciwplateletowa (ang. Single Antiplatelet Therapy)
SBP	ciśnienie skurczowe (ang. systolic blood pressure)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST
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
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510)
VKA	Antagonisty witaminy K
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania

Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WR	wysokość refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZP	Zatorowość płucna
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.1.3. Wyniki analizy korzyści klinicznej	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	41
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41
4.3.	Komentarz Agencji	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	45
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	45
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	46
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	50
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	68
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	72
6.3.	Komentarz Agencji	73
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	76
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	79
11.	Kluczowe informacje i wnioski	81
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	85
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	91
Źródła	92	
Załączniki	95	

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.04.2019 r.
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLR.4600.218.2019.3.MN

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
Xarelto (rivaroxabanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.¹

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:

- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

Wnioskodawca:

Bayer Sp. z o. o.
Aleje Jerozolimskie 158
02-326 Warszawa
Polska

¹ Niniejsze wskazanie stanowi doprecyzowanie wskazania określonego we wniosku refundacyjnym: Rywaroksaban (Xarelto) skojarzony z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16 kwietnia 2019 r., znak PLR.4600.218.2019.1.MK, 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. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xarelto (rivaroxabanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10 maja 2019 r., znak OT.4330.12.2019.KO.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29 maja 2019 r. wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza problemu decyzyjnego, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza kliniczna, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza racjonalizacyjna, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza wpływu na budżet, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza ekonomiczna, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 2.0, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza kliniczna, wersja 2.0, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza racjonalizacyjna, wersja 2.0, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza ekonomiczna, wersja 2.0, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.0, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13 niniejszej analizy.

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	Xarelto, tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	B01AF01 Substancje przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa
Substancja czynna	Rywaroksaban
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.
Dawkowanie	<u>CAD/PAD</u> Zalecana dawka to 2,5 mg dwa razy na dobę. Pacjenci przyjmujący produkt Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75–100 mg ASA. Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o regularne dokonywanie oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia. Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując Xarelto w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochođną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano, żeby wpływał na płytki krwi.

Źródło: ChPL Xarelto

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30.09.2008 r. – data wydania pierwszego pozwolenia na terenie UE 23.08.2018 r. – data rozszerzenia wskazań do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych u dorosłych pacjentów z zespołem wieńcowym lub objawowa choroba tętnic obwodowych
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> Produkt Xarelto, podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi. Produkt Xarelto, podawany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease, CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease, PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak*

Źródło: ChPL Xarelto, EPAR Xarelto https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pl.pdf
 *Produkt leczniczy Xarelto oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta – produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Xarelto 2,5 mg nie podlegał dotychczas ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu, jednakże ocenie podlegała inna dawka leku stosowana w innych zarejestrowanych wskazaniach. W 2013 r. przeprowadzono ocenę zasadności finansowania ze środków publicznych Xarelto (rywaroksaban) w dawce 15 i 20 mg w leczeniu zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i ZP u dorosłych. Zarówno Rekomendacja Prezesa, jak i Stanowisko Rady Przejrzystości były negatywne. Jednocześnie Rekomendacja Prezesa oraz Stanowisko Rady Przejrzystości były pozytywne dla wskazania: Xarelto (rywaroksaban) u chorych z zatorowością płucną (ZP) oraz w profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich (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.

W tabeli poniżej przedstawiono Rekomendację Agencji i stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące produktu leczniczego Xarelto.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące Xarelto

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 97/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.</p> <p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 151, 152 i 153/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: „Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych”</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Xarelto (rywaroksaban) (...) we wskazaniu: „Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych”.</p> <p>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>Uzasadnienie: 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. Pod względem bezpieczeństwa terapii przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się ze statystycznie mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia (...). Natomiast nie stwierdzono różnic w ryzyku zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyku innych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z leczeniem enoksaparyną z VKA. Dodatkowo metodyka badania nie jest całkowicie przejrzysta. (...) 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>Stanowisko: 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>Uzasadnienie: Na podstawie jednego niezasłepionego RCT (EINSTEIN-PE) typu „non-inferiority” wykazano, że u chorych na ostrą, objawową zatorowość płucną leczenie rywaroksabanem jest nie mniej skuteczne niż leczenie enoksaparyną z antagonistą witaminy K (VKA), pod względem</p>

		ryzyka nawrotu ŻChZZ. Pod względem bezpieczeństwa terapii przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się ze statystycznie mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia (w tym krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień do przestrzeni zaotrzewnowej, w porównaniu z terapią standardową), ale nie stwierdzono różnic w ryzyku zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyku innych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z leczeniem enoksaparyną z VKA. (...) 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.
--	--	--

ŻŻG – zakrzepica żył głębokich, ZP – zatorowość płucna, VKA – agonisty witaminy K, ŻChZZ – Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, RCT – badanie kliniczne z randomizacją

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie leku Xarelto zawiera się w jego wskazaniu rejestracyjnym. Należy zwrócić uwagę, że zawężenie wskazania refundacyjnego do określonego poziomu eGFR oraz czasu jaki minął od przebytego zawału serca wymaga weryfikacji ww. parametrów przez lekarza przepisującego receptę refundowaną na lek Xarelto.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Xarelto, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym za [redacted]. Kwalifikacja leku do tego poziomu odpłatności znajduje uzasadnienie w ustawie o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla leku Xarelto 2,5 mg odrębnej grupy limitowej. Uzasadniając włączenie leku Xarelto do nowej grupy limitowej zwrócono uwagę, iż kwalifikacja leku do istniejącej grupy limitowej wpłynie na wzrost odpłatności pacjenta za opakowanie produktu.

Należy zauważyć, iż zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, w ramach grupy limitowej 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, refundowane są inne prezentacje leku Xarelto (10 mg, 15 mg, 20 mg). Ponadto w ramach grupy limitowej 22.0 oprócz rywaroksabanu refundowane są również leki zawierające substancje czynne: apiksaban, dabigatran oraz leki z grupy heparyn: dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.

W uzasadnieniu dla utworzenia nowej grupy limitowej dla rywaroksabanu w dawce 2,5 mg wnioskodawca wskazał, iż żaden z produktów włączonych do powyższej grupy nie jest refundowany we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy. Aktualne wskazania refundacyjne produktów leczniczych włączonych do grupy 22.0 dotyczą m.in. ich stosowania w terapii zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym leczenia profilaktycznego. Jednocześnie wnioskowane wskazanie dla leku Xarelto w dawce 2,5 mg dotyczy profilaktyki wtórnej zdarzeń zakrzepowych u pacjentów z chorobą wieńcową. W związku z powyższym można przyjąć, iż leki te stosowane są w zbliżonych wskazaniach.

Podsumowując, zdaniem analityków Agencji, ze względu na aktualną kwalifikację innych leków stosowanych w terapii i profilaktyce zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym innych prezentacji leku zasadne jest włączenie leku Xarelto w dawce 2,5 mg do przedmiotowej grupy limitowej.

Wnioskodawca zaproponował ustalenie limitowej dawki dobowej (LDD) rywaroksabanu na poziomie równym dawce dobowej (zgodnej z ChPL) tj. 5 mg. Jest to dawka niższa od ustalonego przez WHO DDD wynoszącego 20 mg. Niemniej należy zauważyć, iż w przypadku obecnie refundowanych prezentacji leku Xarelto stosowanych w innych wskazaniach również przyjęto niższą dawkę limitową niż ustalone DDD tj. 10 mg. Należy jednak zauważyć, iż ze względu na zakres wnioskowanego wskazania tj. profilaktyka wtórna, w ramach której rywaroksaban stosowany jest w niskich dawkach, przyjęcie LDD na poziomie równym dawce dobowej tj. 5 mg jest, zdaniem analityków Agencji, zasadne.

W związku z faktem, iż wnioskodawca nie przeprowadził obliczeń, w których uwzględniłby włączenie leku Xarelto 2,5 mg do istniejącej grupy limitowej poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania analityków Agencji. W oszacowaniach tych uwzględniono możliwość przyjęcia dla leku Xarelto 2,5 mg LDD na poziomie 5 i 10 mg.

W scenariuszu przedstawionym przez wnioskodawcę odpłatność pacjenta wyniosła [redacted]. W przypadku, gdy lek Xarelto 2,5 mg byłby finansowany w ramach grupy limitowej 22.0, odpłatność pacjenta za opakowanie leku wyniosłaby: [redacted] przy przyjęciu LDD w wysokości 10 mg lub [redacted] gdy LDD wyniesie 5 mg.

Tabela 6. Kwalifikacja leku Xarelto, 2,5 mg do istniejącej grupy limitowej (obliczenia analityków Agencji (PLN))

Nazwa leku	Zawartość opakowania	Substancja czynna	DDD/op.	UCZ	CD	WLF	Kat. odpłatności	Koszt NFZ	WDŚ
Osobna grupa limitowa – propozycja wnioskodawcy, analiza podstawowa, LDD=5mg									
Xarelto, tabl., 2,5 mg	[redacted]	rivaroxabanum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, LDD 5 mg									
Xarelto, tabl., 2,5 mg	[redacted]	rivaroxabanum	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Xarelto, tabl., 10 mg	10 tabl.		10	83,16	94,99	40,17	ryczałt	36,97	58,02
Xarelto, tabl., powł., 15 mg	14 szt.		21	116,42	133,99	84,35	30%	59,04	74,95

Nazwa leku	Zawartość opakowania	Substancja czynna	DDD/op.	UCZ	CD	WLF	Kat. odpłatności	Koszt NFZ	WDŚ
Xarelto, tabl., powł., 15 mg	42 szt.		63	349,27	384,65	253,04	30%	177,13	207,52
Xarelto, tabl., powł., 20 mg	14 szt.		28	116,42	135,58	112,46	30%	78,72	56,86
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml**	10 amp.-strz.po 0,4 ml	enoxaparinum natricum	20	65,66	80,33	80,33	ryczałt	77,13	3,20
22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, LDD 10 mg									
Xarelto, tabl., 2,5 mg		rivaroxabanum							
Xarelto, tabl., 10 mg	10 tabl.		10	83,16	94,99	40,17	ryczałt	36,97	58,02
Xarelto, tabl., powł., 15 mg	14 szt.		21	116,42	133,99	84,35	30%	59,04	74,95
Xarelto, tabl., powł., 15 mg	42 szt.		63	349,27	384,65	253,04	30%	177,13	207,52
Xarelto, tabl., powł., 20 mg	14 szt.		28	116,42	135,58	112,46	30%	78,72	56,86
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml**	10 amp.-strz.po 0,4 ml		enoxaparinum natricum	20	65,66	80,33	80,33	ryczałt	77,13

**lek stanowiący podstawę limitu w grupie limitowej

DDD – dzienna dawka leku, UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument dzielenia ryzyka, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, LDD – limitowa dawka dobową.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla leku Xarelto w dawce 2,5 mg, 56 tabl. wynosi: [redacted] za opakowanie zawierające 56 tabl. Należy zauważyć, iż lek Xarelto w dawce 2,5 mg, jednakże w mniejszym opakowaniu zawierającym 28 tabletek, jest dostępny na rynku prywatnym. Jego cena jest różna w zależności od apteki i waha się od 68,20 PLN (mp.pl) do 186,36 PLN (swiatleku.pl).

Informacje dodatkowe

W celach poglądowych przedstawiono zestawienie cen zbytu netto aktualnie refundowanych prezentacji leku Xarelto (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 1 maja 2019 r.) w porównaniu do zaproponowanej ceny zbytu netto dla leku Xarelto 2,5 mg.

Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe zestawienie nie porównuje efektywnych cen leków po zaimplementowaniu instrumentów dzielenia ryzyka i rzeczywisty koszt dla wszystkich przedstawionych prezentacji leku Xarelto może odbiegać od powyżej przedstawionego. [redacted]

Tabela 7. Zestawienie cen zbytu netto aktualnie refundowanych prezentacji leku Xarelto oraz wnioskowanej prezentacji leku Xarelto

Substancja	Dawka [mg]	Liczba tabl.	Liczba mg w opakowaniu	Cena zbytu netto (CZN) [PLN]	CZN/ mg [PLN]
Xarelto (rivaroksabanum) 2,5 mg	2,5	56	140		
Xarelto (rivaroksabanum) 10 mg	10	10	100	77,00	0,77
Xarelto (rivaroksabanum) 15 mg	15	14	210	107,80	0,51
Xarelto (rivaroksabanum) 20 mg	20	14	280	107,80	0,38

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Stabilna choroba wieńcowa (ICD-10 I25) to zespół kliniczny objawiający się występowaniem bólu, ucisku, pieczenia lub dławienia w klatce piersiowej, wywołanych wysiłkiem fizycznym lub stresem. Ból ten może również występować samoistnie. Stabilna choroba wieńcowa jest spowodowana przez dostarczanie niewystarczającej ilości tlenu i substancji odżywczych do mięśnia sercowego.

Stabilna choroba wieńcowa obejmuje:

- dławicę piersiową stabilną – ból w klatce piersiowej pojawia się w czasie wysiłku fizycznego, pod wpływem silnych emocji i szybko ustępuje po ich ustaniu lub zażyciu podjęzykowo nitrogliceryny,
- dławicę mikronaczyniową – dysfunkcja mikrokrążenia wieńcowego odpowiada za niedokrwienie mięśnia sercowego,
- dławicę związaną z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi – mostki mięśniowe powodują zwężanie światła tętnicy tylko w czasie skurczu mięśnia sercowego,
- dławicę naczynioskurczową – ból dławicowy jest spowodowany przez samoistny skurcz tętnicy wieńcowej; epizody dławicy ustępują samoistnie i nie prowadzą do zawału serca.

[Źródło: ESC 2013; Szczeklik 2017]

Epidemiologia

Stabilna dławica piersiowa jest bardzo różnorodna klinicznie. Szacuje się, że częstość występowania dławicy piersiowej zwiększa się u obu płci z wiekiem i wynosi:

- 5-7% u kobiet w wieku 45-64 lat,
- 10-12% u kobiet w wieku 65-84 lat,
- 4-7% u mężczyzn w wieku 45-64 lat,
- 12-14% u mężczyzn w wieku 65-84 lat.

Zapadalność na dławicę piersiową wynosi 2-4/1000 osób, a chorobowość 20-40/1000 osób. Roczną zapadalność na niepowikłaną dławicę piersiową szacuje się na 1,0% wśród mężczyzn i kobiet w wieku 45-65 lat, 4% wśród kobiet i mężczyzn w wieku 75-84 lat. Roczna śmiertelność z powodu dławicy piersiowej wynosi 1,2-3,8%. Roczna śmiertelność z przyczyn sercowych wynosi 0,6-1,4%.

[Źródło: ESC 2013, Szczeklik 2017]

Etiologia i Patogeneza

Stabilna choroba wieńcowa rozwija się na skutek stabilnych zmian miażdżycowych i/lub zmian czynnościowych w nasierdziowych odcinkach tętnic wieńcowych i/lub naczyniach mikrokrążenia. Obecność blaszek miażdżycowych powoli prowadzi do zwężenia światła naczyń krwionośnych, co upośledza dopływ krwi do mięśnia sercowego. Do niedokrwienia mięśnia sercowego dochodzi, gdy światło tętnicy jest zwężone w 75%. Epizody

niedokrwienia lub hipoksji wiążą się z przemijającym bólem w klatce piersiowej. Stabilna choroba wieńcowa może również przebiegać bezobjawowo po przebyciu ostrego zespołu wieńcowego.

Czynnikami ryzyka rozwoju choroby wieńcowej są:

- nadciśnienie tętnicze,
- hipercholesterolemia,
- otyłość,
- cukrzyca typu 2,
- palenie tytoniu,
- siedzący tryb życia,
- przypadki choroby w rodzinie.

[Źródło: ESC 2013, <http://www.ikard.pl/choroba-wiencowa.html#a4>]

Diagnostyka

Podstawą do rozpoznania stabilnej choroby wieńcowej jest zebrany od pacjenta wywiad lekarski. Badania laboratoryjne oraz specjalistyczne inwazyjne i nieinwazyjne badania kardiologiczne umożliwiają potwierdzenie rozpoznania, wykluczenie rozpoznań alternatywnych i ocenę zaawansowania choroby.

U pacjentów z podejrzeniem dławicy piersiowej zaleca się oznaczenie:

- stężenia hemoglobiny (w celu oceny morfologii krwi obwodowej),
- stężenia hormonów tarczycy (dostarcza informację na temat możliwych przyczyn niedokrwienia),
- stężenie glukozy w osoczu na czczo i stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- lipidogramu na czczo (w tym stężenie cholesterolu całkowitego, HDL – lipoprotein wysokiej gęstości, LDL – lipoprotein niskiej gęstości oraz triglicerydów,
- stężenia kreatyniny w surowicy, oszacowanej wielkości przesączania kłębuszkowego (eGFR).

Ponadto należy przeprowadzić EKG, elektrokardiograficzny test wysiłkowy, EKG metodą Holtera, badanie echokardiograficzne spoczynkowe, obrazowe próby obciążeniowe, koronarografię, rezonans magnetyczny serca w spoczynku, RTG klatki piersiowej.

[Źródło: ESC 2013; Szczeklik 2017]

Obraz kliniczny

Stabilna choroba wieńcowa objawia się zazwyczaj bólem w klatce piersiowej. Ból ten jest zwykle umiejscowiony zamostkowo, pojawia się na skutek wysiłku fizycznego lub stresu i silnych emocji i ustępuje w spoczynku lub po przyjęciu nitrogliceryny. Szacuje się, że 50-80% epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego ma charakter bezobjawowy (tzw. nieme niedokrwienie).

[Źródło: Szczeklik 2017]

Przebieg naturalny

Choroba może mieć przebieg bardzo zróżnicowany. U większości chorych dolegliwości przez długi czas mają charakter stabilny. U części chorych może dochodzić do okresowych zaostrzeń choroby w postaci ostrego zespołu wieńcowego, u innych natomiast dominować mogą objawy świadczące o niewydolności serca. Na każdym etapie stabilnej choroby wieńcowej może dojść do zatrzymania krążenia.

[Źródło: Szczeklik 2017, <http://www.ikard.pl/choroba-wiencowa.html#a4>, <https://podyplomie.pl/medycyna/26194,stablna-choroba-wiencowa-czy-leczymy-zgodnie-ze-standardami> data dostępu: 15.06.2019 r.]

Rokowanie

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi w stabilnej chorobie wieńcowej są: wiek, stopień nasilenia dławicy piersiowej (w skali CCS), płeć pacjenta, zaburzenia czynności lewej komory, wyniki badań obciążeniowych, stopień zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, nieprawidłowości w EKG spoczynkowym, cukrzyca, upośledzenie czynności nerek, przerost lewej komory, spoczynkowa częstotliwość rytmu serca > 70/min. Ryzyko zgonu pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zgonu wynosi >3%, a małym <1%, natomiast ryzyko zgonu w grupie pośredniego ryzyka wynosi 1-3%.

[Źródło: Szczeklik 2017]

Leczenie i cele leczenia

Leczenie stabilnej choroby wieńcowej ma na celu:

- Poprawę rokowania przez zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym poprzez:

- o zmianę stylu życia;
- o kontrolę czynników ryzyka miażdżycy: palenia tytoniu, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego;
- o leczenie chorób nasilających dławicę piersiową: niedokrwistość, nadczynność tarczycy, zaburzenia rytmu przebiegające z szybką czynnością komór;
- o leczenie farmakologiczne;
- Zmniejszenie objawów klinicznych poprzez redukcję niedokrwienia mięśnia sercowego i zapobieganie jego nawrotom.

Stabilną chorobę wieńcową można leczyć zachowawczo, stosując 1 lub więcej leków przeciwdławicowych oraz leków poprawiających rokowanie, lub inwazyjnie, co obejmuje przeprowadzenie zabiegu rewaskularyzacji za pomocą przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania tętnic wieńcowych (CABG).

Intensywność leczenia stabilnej choroby wieńcowej jest uzależniona od stopnia nasilenia bólu wieńcowego. Zaleca się, aby pacjent ze stabilną chorobą wieńcową przyjmował:

- kwas acetylosalicylowy (ASA) lub klopidogrel (w przypadku nietolerancji ASA); leczenie przeciwplatek ma na celu zmniejszenie agregacji płytek i zapobieganie powstawaniu skrzeplin w tętnicach wieńcowych. Niestety stosowanie leków przeciwplatekowych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia;
- statynę;
- inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub bloker receptora angiotensynowego (ARB).

Inwazyjne leczenie stabilnej choroby wieńcowej należy wdrożyć w przypadku:

- zwężenia pnia lewej tętnicy wieńcowej > 50%;
- zwężenia > 50% w początkowym odcinku gałęzi międzykomorowej przedniej;
- choroby dwu- lub trójnaczyńcowej z upośledzoną czynnością lewej komory (LVEF <40%);
- istnienia udokumentowanego dużego obszaru niedokrwienia mięśnia sercowego (> 10% lewej komory);
- zwężenia > 50% jedynej drożnej tętnicy obwodowej;
- zwężenia > 50% w razie występowania dławicy piersiowej (lub jej ekwiwalentu) ograniczającej aktywność i nieodpowiadającej na leczenie farmakologiczne.

[Źródło: Szczekliki 2017]

Szczegóły dotyczące leczenia przeciwplatekowego na podstawie wytycznych ESC z 2013 r. przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Szczegółowe informacje na temat leczenia przeciwplatekowego według wytycznych ESC z 2013 r.

	Kwas acetylosalicylowy	Klopidogrel
Efekt/mechanizm	Zahamowanie wytwarzania tromboksanu A2 (silnie pobudza płytki krwi i obkurcza naczynia) w płytkach krwi poprzez nieodwracalne zahamowanie aktywności cyklooksygenazy 1	Blokowanie receptora ADP na powierzchni płytek (silnie pobudza płytki i powoduje ich adhezję i agregację)
Dawka	75 mg/dz.	75 mg 1 x dz.
Działania niepożądane	Objawy ze strony przewodu pokarmowego, zwiększone ryzyko krwawienia	Zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepowej plamicy małopłytkowej
Korzystny efekt na układ krążenia wykazany w badaniach klinicznych	-	Tak
Przeciwwskazania	Choroba wrzodowa, skaza krwotoczna, astma aspirynowa	Czynne krwawienie patologiczne, krwotok, ciężkie zaburzenie czynności wątroby

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad niniejszą analizą pozyskano dane NFZ za lata 2017 i 2018 dotyczące rozpoznania obejmujących przewlekłą chorobę niedokrwienną serca (ICD-10 I25) oraz ostry i ponowny zawał serca (odpowiednio I21 i I22).

Według danych NFZ w latach: 2017 i 2018 (pierwsza połowa) zgłoszono odpowiednio 1 529 437 i 1 479 255 pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca (rozpoznanie ICD-10 I25). Występowanie ostrego zawału serca odnotowano w 2017 r. u 97 719 osób, natomiast w 2018 r. u 99 891 osób. Ponowny zawał serca wystąpił natomiast u 1107 i 1076. Dostępne dane NFZ umożliwiły również oszacowanie populacji pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca, u których w okresie powyżej 12 mies. do 4 lat wstecz nastąpił zawał serca – 128 400 pacjentów w 2017 r. i 159 494 pacjentów w 2018 r.

Zgodnie z opinią przedstawioną przez prof. Adama Witkowskiego populacja pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, którzy przebyli w przeszłości zawał serca i występuje u nich niewydolność nerek (eGFR < 60 ml/min) obejmuje 188 662 osoby. Według prof. Tomasza Zubilewicza populacja ta obejmuje ok. 150 tys. pacjentów. Ekspert wskazał jednocześnie, iż do terapii wnioskowanym lekiem może się kwalifikować około 25% ww. pacjentów. Liczba ta zależy z zdaniem eksperta od odpłatności za lek.

Dane NFZ oraz informacje od ekspertów klinicznych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 9. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej			
NFZ	Liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. z wg rozpoznania ICD-10:	2017	2018 (pierwsza połowa)
	I25 – przewlekła choroba niedokrwienna serca	1 529 437	1 479 255
	I21 – ostry zawał mięśnia sercowego	97 719	99 891
	I22 – ponowny zawał serca	1107	1076
	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania wg ICD-10: I25, u których w przeszłości (od powyżej 12 mies. do 4 lat) zgłoszono rozpoznanie I21 lub I22	128 400	159 494

Tabela 10. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło
Prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski Kierownik Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytut Kardiologii w Warszawie	<i>Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową w 2015 roku: 1 658 563. Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową + przebyte zawały serca + niewydolność nerek z GFR < 60: 188 662.</i>	<i>Zapadalność roczna na chorobę wieńcową w Polsce=354 319. Nie znam szacunków liczby zachorowań w ciągu roku w Polsce na chorobę wieńcową w połączeniu z niewydolnością nerek i przebyciem w wywiadzie zawałem serca.</i>	<i>188 662: 38 400 000=0,5%.</i>	<i>European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Engelbertz C. et al. Int J Cardiol 2017; 243:65-72. Dane liczbowe dla Polski są ekstrapolacją z rejestru niemieckiego opublikowanego w tym artykule. European Cardiovascular Disease Statistics 2017.</i>
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Zubilewicz Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Naczyń i Angiologii Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie	<i>ok. 150 tys.</i>	<i>ok. 3-5 tys.</i>	<i>~ 25% zależy to od wysokości dopłaty pacjenta.</i>	<i>Szacunki własne</i>

Komentarz analityków Agencji:

Dane NFZ uniemożliwiają oszacowanie populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, u których w okresie co najmniej 12 mies. nastąpił zawał serca i u których występuje niewydolność nerek. Należy zauważyć, iż dane NFZ pozwoliły jedynie na wyekstrahowanie pacjentów, u których maksymalnie 4 lata wstecz nastąpił zawał serca. Należy zauważyć, iż istnieje znaczny odsetek pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, u których zawał mógł wystąpić nawet kilkadziesiąt lat wcześniej. W związku z powyższym dane NFZ można uznać za niedoszacowane w tym zakresie. Jednocześnie dane te nie uwzględniają populacji pacjentów, u których występuje niewydolność nerek.

Analizując dane pozyskane od ekspertów można przypuszczać, że liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem może obejmować od ok. 150 tys. do 190 tys. pacjentów. Są to wartości zbliżone do oszacowań populacji dokonanych w wariantach podstawowym i wariantach wplywu na budzet.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie (www.ptkardio.pl, www.acponline.org).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14 maja 2019 r. Nie stosowano ograniczeń czasowych wyszukiwania. W przypadku, gdy były dostępne rekomendacje z różnych lat, wybierano te najbardziej aktualne.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji postępowania klinicznego. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne nie opracowało własnych wytycznych w tym zakresie, jednakże na stronie internetowej udostępnia najnowsze wytyczne europejskie (ESC).

Odnalezione rekomendacje kliniczne są zgodne w zakresie zaleceń dotyczących leczenia przeciwplatekowego. Terapia skojarzona kwasem acetylosalicylowym oraz kłopidogrelem jest rekomendowana u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) lub kłopidogrelu (w przypadku nietolerancji ASA) w celu zapobiegania powstawaniu skrzepin w tętnicach wieńcowych. Żadne z odnalezionych rekomendacji nie wskazują możliwości stosowania rywaroksabanu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AFP 2018 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Autorzy zaleceń zwracają uwagę, że zmiana stylu życia, rzucenie palenia, zwiększenia aktywności fizycznej, kontrolowanie masy ciała, zbilansowana dieta oraz monitorowanie chorób współistniejących: nadciśnienia i cukrzycy może zmniejszyć śmiertelność związaną z przewlekłą chorobą wieńcową [A].</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeciwplatekowe: kwas acetylosalicylowy w dawce 75-162 mg dziennie; Kłopidogrel może być stosowany w celu hamowania agregacji płytek, gdy występuje nietolerancja na ASA [A]; • Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) obniżają współczynnik śmiertelności; powinny być stosowane przez pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową ze współistniejącym nadciśnieniem

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>tętnicznym, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, nieprawidłowym funkcjonowaniem lewej komory, skurczową niewydolnością serca oraz po przebyłym zawale [A];</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-blokery – do rozważenia jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów w podeszłym wieku, po zawale serca [A]; • Antagoniści wapnia mogą być podawani pacjentom z brakiem tolerancji na β-blokery [A]; • Azotany są zalecane do stosowania w przypadku ostrej dławicy piersiowej w celu łagodzenia jej objawów [A]; • Ranolazyna jest rekomendowana pacjentom ze stabilną chorobą wieńcową z zaburzeniami funkcji wątroby (brak informacji o klasie zaleceń). <p><u>Klasy zaleceń:</u> A – spójne, dobrej jakości dowody, B – niespójne lub o ograniczonej jakości dowody, C – konsensus, zwykła praktyka, stanowisko eksperckie lub opis serii przypadków.</p>
<p>SIGN 2018 (Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową powinni stale przyjmować aspirynę (75-300 mg dziennie) oraz statyny. W przypadku nietolerancji aspiryny zaleca się przyjmowanie kłopidogrelu (75 mg dziennie). Zaleca się rozważenie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny [1++].</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • β-blokery są zalecane jako leczenie pierwszej linii w długoterminowym zapobieganiu bólu w klatce piersiowej, wynikającego z dławicy piersiowej [1++]; • w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie β-blokerami, zaleca się terapię skojarzoną z blokerami kanałów wapniowych [1++]; • w przypadku nietolerancji β-blokerów zalecane jest stosowanie antagonistów kanałów wapniowych [1++]; • azotany (trinitrogliceryna) są zalecane w przypadku nagłego napadu ostrej dławicy piersiowej w celu łagodzenia jej objawów [1++]. <p><u>Poziomy wiarygodności danych:</u> [1++] – Jednoznaczne dowody z wielu właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej lub metaanaliz; [1+] – Dane z właściwie przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych i randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych o niskim ryzyku błędu; [1-] – Dane z metaanaliz, przeglądów systematycznych i randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych o wysokim ryzyku błędu; [2++] – Przemawiające dowody z wysokiej jakości przeglądów systematycznych lub dużych badań kohortowych; [2+] – Przemawiające dowody z dobrej jakości przeglądów systematycznych lub dużych badań kohortowych z małym ryzykiem błędu; [2-] – Dane z badań kohortowych i opisów przypadków z wysokim ryzykiem błędu; [3] – Dane pochodzące z opisów przypadków.</p>
<p>ECS 2013 oraz ECS 2016* (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> środki własne towarzystwa</p>	<p><u>Leczenie farmakologiczne u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową</u></p> <p>Celem farmakoterapii u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową są: łagodzenie objawów dławicowych (preparaty nitrogliceryny) oraz zapobieganie incydem sercowo-naczyniowym (działania mające na celu zapobieganie zawałom serca oraz zgonom na skutek CAD, ograniczają częstość występowania ostrych incydentów zakrzepowych oraz rozwój dysfunkcji komory).</p> <p><u>Leki przeciwniedokrwienne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Azotany; • Beta-adrenolityki; • Antagoniści wapnia; • Iwabradyna; • Nikorandil. <p><u>Prewencja incydentów dławicy piersiowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeciwplatekcyjne (zapobiegają powstawaniu skrzeplin w tętnicach wieńcowych na skutek zmniejszenia agregacji płytek, ich stosowanie zwiększa ryzyko krwawienia); <ul style="list-style-type: none"> ○ Kwas acetylosalicylowy (działa poprzez zahamowanie wytwarzania tromboksanu A₂, który silnie pobudza płytki krwi i obkurcza naczynia; uznaje się, że największy stosunek korzyści do ryzyka osiąga się w przypadku dawek 75-100 mg/dzień) [I A]; ○ Inhibitory gβ koproteiny P2Y₁₂ (hamują agregację płytek)**;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Leki hipolipemizujące (zaburzenia lipidowe są istotnym czynnikiem ryzyka w stabilnej chorobie wieńcowej; docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl), a jeżeli nie można osiągnąć tego stanu, zaleca się zmniejszenie cholesterolu frakcji LDL o > 50%) [I A]; • Inhibitory konwertazy angiotensyny (zaleca się podawanie ich pacjentom ze stabilną chorobą wieńcową oraz współistniejącym nadciśnieniem tętniczym (LVEF ≤ 40%), cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek) [I A]. <p>Terapia zachowawcza u osób ze stabilną chorobą wieńcową obejmuje kombinację co najmniej jednego leku przeciwdławicowego i leków stosowanych w celu poprawy rokowania, a także nitrogliceryny do zwalczania bólu dławicowego [I C, I B]. Pacjenci powinni również przyjmować beta-adrenolityk lub antagonistę wapnia, by zwolnić częstość rytmu serca [I A]. W ramach leczenia drugiego rzutu zaleca się włączenie długo działających azotanów lub iwabradyny, nikorandilu lub ranolazyny [IIa B]. Stosowane leki drugiego rzutu powinny być wymieniane w ramach pierwszego rzutu w zależności od chorób współistniejących oraz tolerancji [I C].</p> <p><u>Klasy zaleceń:</u></p> <p><i>Klasa I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;</i></p> <p><i>Klasa II – Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności /skuteczności danego leczenia lub zabiegu;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Klasa IIa – Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/ skutecznością;</i> ○ <i>Klasa IIb – Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie;</i> <p><i>Klasa III – Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.</i></p> <p><u>Poziomy wiarygodności danych:</u></p> <p><i>[A] – Jednoznaczne dowody z wielu właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej lub metaanaliz;</i></p> <p><i>[B] – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonej próby klinicznej lub dużych badań kohortowych;</i></p> <p><i>[C] – Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p>
<p>CCS 2014 (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Podkreśla się korzystny wpływ zmiany stylu życia, rzucenia palenia, zwiększenia wysiłku fizycznego, racjonalnego odżywiania na poprawę rokowania u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Pacjenci powinni być poddani indywidualnej ocenie ryzyka wynikającego ze współistnienia nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, dyslipidemii.</p> <p>Leczenie farmakologiczne stabilnej choroby wieńcowej powinno obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapię przeciwplatekarną <p>Rekomendowane jest przyjmowanie 81 mg kwasu acetylosalicylowego dziennie, jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań. Jeśli istnieją, zalecany jest kłopidogrel w dawce 75 mg dziennie (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody).</p> <p>Nie jest wskazane przyjmowanie podwójnej terapii przeciwplatekarną przez długi okres czasu (wskazanie to nie dotyczy okresu czasu po założeniu stentów) (rekomendacja warunkowa, umiarkowanej jakości dowody).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statyny <p>Zalecane jest podawanie statyn wszystkim pacjentom ze stabilną chorobą wieńcową (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory konwertazy angiotensyny <p>Rekomendowane jest (jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań) przyjmowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) przez pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową oraz współistniejącym nadciśnieniem tętniczym (LVEF ≤ 40%), cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek. U pozostałych pacjentów terapia ACE powinna być rozważona (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory układu renina – angiotensyna – aldosteron <p>Gdy ACE nie są tolerowane przez pacjentów, powinni wówczas przyjmować inhibitory układu renina – angiotensyna – aldosteron (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody).</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-blokery (szczególnie zalecana w terapii przewlekłej po przebytych zawałach serca, w przypadku ich nietolerancji można je zastąpić antagonistami wapnia; gdy nie ma przeciwwskazań można zastosować terapię łączoną). <p>Rekomendowane jest stosowanie terapii β-blokerami u pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową, dysfunkcją skurczową lewej komory (EF < 40%), z/bez niewydolności serca, chyba że istnieją ku temu przeciwwskazania (terapia stosowana przez nieokreślony czas) (silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Sugerowane jest rozważenie β-blokerów jako terapii pierwszego rzutu u pacjentów po przebytych zawałach serca, ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lub niewydolnością serca (dawka β-blokerów ustalana aż do osiągnięcia tętna spoczynkowego 55-60 uderzeń/min (rekomendacja warunkowa, umiarkowanej jakości dowody).</p> <p>Sugerowane jest stosowanie β-blokerów lub antagonistów wapnia u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. W przypadku braku efektów tej terapii w postaci łagodzenia symptomów dławicy piersiowej zalecane jest podawanie długodziałających azotanów (rekomendacja warunkowa, umiarkowanej jakości dowody).</p> <p><u>Klasy zaleceń:</u> <u>Wysoka jakość dowodów:</u> Dalsze badania nie wpłyną na zmianę oceny efektu. <u>Umiarkowana jakość dowodów:</u> Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność odnośnie oszacowania efektu i mogą zmienić rekomendacje. <u>Niska jakość dowodów:</u> Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na ocenę efektu i mogą wpłynąć na zmianę rekomendacji. <u>Bardzo niska jakość dowodów:</u> Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne.</p>
<p>NICE 2011, NICE 2013 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Rekomenduje się podawanie wszystkim pacjentom ze stabilną chorobą wieńcową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapii przeciwplatekcyjnej: 75 mg kwasu acetylosalicylowego dziennie; • ACE (inhibitor konwertazy angiotensyny) (w przypadku współistniejącej cukrzycy); • Statyn (w celu leczenia dyslipidemii); • Leków regulujących ciśnienie krwi (w przypadku współistniejącego nadciśnienia). <p>W farmakologicznym leczeniu pierwszego rzutu stabilnej dławicy piersiowej rekomenduje się stosowanie β-blokerów lub antagonistów wapnia. W przypadku braku oczekiwanych rezultatów leczenia możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej tymi lekami.</p> <p>Nie jest zalecane stosowanie potrójnej terapii przeciwplatekcyjnej.</p> <p>Leczenie warfaryną i doustnym antykoagulantem jest wskazane u osób po przebytych zawałach serca.</p> <p><u>Informacji o sile rekomendacji</u> <i>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</i></p>
<p>ACP 2012 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłoszili konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania:</u> środki własne towarzystwa.</p>	<p>Rekomendacje podkreślają znaczenie minimalizacji czynników ryzyka w stabilnej chorobie wieńcowej. Zalecana jest modyfikacja stylu życia, rzucenie palenia, zmniejszenie masy ciała oraz kontrola poziomu cholesterolu frakcji LDL i nadciśnienia tętniczego [I B].</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 75-162 mg dziennie [I A]; • Klopidoogrel może być podawany pacjentom nietolerującym ASA [I B]; • Dipyrydamol nie jest zalecany jako terapia przeciwplatekowa u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [I C]; • Terapia β-blokerami powinna być zainicjowana i kontynuowana przez 3 lata u pacjentów z prawidłową funkcją LV po zawałach serca lub ostrym zespole wieńcowym [I B]; • Jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań zaleca się stosowanie karwedilolu i metoprololu u pacjentów ze skurczową dysfunkcją LV (frakcja wyrzutowa \leq 40%) z niewydolnością serca, po wcześniejszym zawałach serca [I A]; • Zaleca się podawanie inhibitorów układu renina – angiotensyna – aldosteron pacjentom ze stabilną chorobą wieńcową oraz współistniejącym nadciśnieniem tętniczym (LVEF \leq 40%), cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek [I A]; • β-bloker mogą być stosowane w celu łagodzenia objawów dławicy piersiowej [I B]; • W przypadku nietolerancji β-blokerów pacjenci mogą stosować antagonistów wapnia lub długodziałające azotany, by łagodzić objawy dławicy piersiowej [I B]; • Możliwe jest stosowanie terapii łączonej β-blokerami oraz antagonistami wapnia lub długodziałającymi azotanami w celu łagodzenia objawów dławicy [I B]; • Zaleca się stosowanie nitrogliceryny w przypadku ostrego bólu w klatce piersiowej [I B]. <p><u>Klasy zaleceń:</u> [I A] - Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>[I B] - Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem;</i> <i>[I C] – Korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem.</i></p>
<p>ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012 <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Praca została sfinansowana ze środków American College of Cardiology Foundation/American Heart Association</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie farmakologiczne statynami zalecane jest u pacjentów z dyslipidemią [I A]. • Pacjenci ze współwystępującym nadciśnieniem tętniczym (BP 140/90 mm Hg lub wyższe) powinni być leczeni farmakologicznie [I A]. Leczenie nadciśnienia powinno być oparte o inhibitory ACE i/lub β-blokery, antagonistów wapnia. • Rekomendowana jest terapia przeciwplatekowa. Zalecane jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75-162 mg dziennie, jeśli nie ma ku temu przeciwwskazań [I A]. Jeśli są, uzasadnione jest stosowanie kłopidogrelu [I B]. • Terapia skojarzona kwasem acetylosalicylowym oraz kłopidogrelem jest rekomendowana u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [IIb B]. • Dipyrydamol nie jest zalecany jako lek przeciwplatekowy u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [III B]. • Terapia β-blokerami powinna być zainicjowana i kontynuowana przez 3 lata u pacjentów z prawidłowym LV po zawale serca lub ostrym zespole wieńcowym [I B]. • U wszystkich pacjentów z dysfunkcją skurczową LV (EF <40%) z niewydolnością serca lub wcześniejszym zawałem serca należy zastosować leczenie β-blokerami, chyba że jest to przeciwwskazane [I A]. • β-blokery mogą zostać rozważone w leczeniu przewlekłym stabilnej choroby wieńcowej [II b C]. β-blokery powinny być stosowane jako leki pierwszego rzutu u osób ze stabilną chorobą wieńcową [I B]. W przypadku nieskutecznego leczenia β-blokerami zaleca się stosowanie antagonistów wapnia oraz długodziałających azotanów, w celu złagodzenia bólu w klatce piersiowej [I B]. • Uzasadnione jest stosowanie nitrogliceryny w przypadku nagłego ataku dławicy piersiowej [I B]. • Zaleca się podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny pacjentom ze stabilną chorobą wieńcową oraz współistniejącym nadciśnieniem tętniczym (LVEF ≤ 40%), cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek [I A]. W przypadku nietolerancji ACE, pacjenci powinni przyjmować inhibitory układu renina – angiotensyna – aldosteron [I A]. • Ranolazyna może być stosowana jako substytut β-blokerów w celu złagodzenia objawów dławicy piersiowej, gdy leczenie β-blokerami jest nieskuteczne, wystąpiły niedopuszczalne skutki uboczne lub gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania beta-adrenolityków [IIa B]. <p><u>Klasy zaleceń:</u> <i>Klasa I – Procedura/leczenie powinno być wdrożone;</i> <i>klasa IIa – Wdrożenie procedury/leczenia jest uzasadnione;</i> <i>Klasa IIb – Wdrożenie procedury/leczenia może być rozważone.</i></p> <p><u>Poziomy wiarygodności danych:</u> <i>[A] – Jednoznaczne dowody z wielu właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej lub metaanaliz;</i> <i>[B] – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonej próby klinicznej lub dużych badań kohortowych;</i> <i>[C] – Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p>

Skróty: ESC – European Society of Cardiology, ACP – American College of Physicians, AFP – American Family Physician, CCS – Canadian Cardiovascular Society, NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network, LV – lewa komora, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory,

*Wytyczne ECS z 2016 r. dotyczą niewydolności serca, jednak wspominają o stabilnej chorobie wieńcowej; rekomendacje pokrywają się z wcześniejszymi zaleceniami z 2013 r.

** doustne inhibitory płytkowego receptora P2Y12: kłopidogrel, tikagrelor, prasugrel.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych Agencji na temat stosowania produktu leczniczego Xarelto (rywaroksaban) w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski Kierownik Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytut Kardiologii w Warszawie	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Zubilewicz Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Naczyń i Angiologii Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	Kwas acetylosalicylowy 100% pacjentów	Kwas acetylosalicylowy – 95% Klopidogrel – 5%
Technologia najtańsza	Kwas acetylosalicylowy	Kwas acetylosalicylowy
Technologia najskuteczniejsza	-	Dotychczas ASA, po badaniu COMPASS, technologia wnioskowana
Istotne klinicznie punkty końcowe	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych + zawał serca + udar	Zawał, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Różnica wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego rywaroksaban +ASA vs ASA, RR=24%, p<0,001	Nasilenie dolegliwości – bólu wieńcowego
Możliwość zastąpienia przez technologię wnioskowaną terapii lekami takimi jak: klopidogrel, tyklopidyna, antagonisty wit. K (warfaryna, acenokumarol) lub innych leków stosowanych we wtórnej prewencji choroby wieńcowej w stabilnej chorobie wieńcowej	Stabilna choroba wieńcowa: ASA, tikagrelor w dawce 60 mg 2 x dziennie	Jest to terapia dodatkowa do obecnych standardów leczenia, redukująca śmiertelność (zawały i udary) – nie może być zastąpiona przez inną technologię.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Brak refundacji tikagreloru i rywaroksabanu. Przy zastosowaniu podwójnej terapii przeciwplatekowej pozostaje rezydualne ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał serca, udar niedokrwienne).	Pacjenci z przewlekłą chorobą wieńcową pomimo stosowania obecnie dostępnych opcji leczenia (ASA, statyny, ACEI, β-blokery i inne) nadal mają ryzyko zdarzeń niedokrwiniowych (udar, zawał, zgon sercowo-naczyniowy). Wnioskowana technologia redukuje to ryzyko po dodaniu jej do standardowej terapii.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Refundacja rywaroksabanu i tikagreloru.	Kontrolna wizyta u kardiologa pacjenta po zakończeniu podwójnej terapii przeciwplatekowej DAPT i podjęcie decyzji o dalszym leczeniu (samo ASA czy dodanie rywaroksabanu do terapii ASA).
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Wzrost ryzyka dużych krwawień wg zmodyfikowanej skali ISTH (1,9% dla ASA vs 3,1 dla ASA+rywaroksaban), bez zwiększonego ryzyka krwawień prowadzących do zgonu lub wewnątrzczaszkowych – badanie COMPASS.	Możliwość krwawienia po dodaniu leczenia przeciwzakrzepowego do monoterapii ASA u niektórych pacjentów – patrząc jednak na wyniki badania COMPASS nie było różnic w najpoważniejszych krwawieniach.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Brak wykluczenia przez lekarza pacjentów, którzy przebyli udar krwotoczny lub lakunarny mózgu oraz pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia do innych narządów (np. przewodu pokarmowego).	Ważne jest określenie dokładnego momentu rozpoczęcia terapii – czy u pacjentów stabilnych po zakończeniu DAPT (ASA + rywaroksaban – badanie COMPASS).
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>najbardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	Pacjenci po przebytym zawał serca, z wysokim ryzykiem nawrotu kolejnych epizodów niedokrwiniowych (zawał serca, niedokrwienne udar mózgu/TIA) oraz pacjenci z miażdżycą występującą w co najmniej w 2 łóżyskach naczyniowych (np. ch. wieńcowa i miażdżycza tętnic kończyn dolnych) lub współistniejąca cukrzyca.	Wnioskowana technologia mogłaby również być stosowana (poza wnioskowaną subpopulacją – choroba wieńcowa, zawał w wywiadzie + niewydolność nerek) u pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącą chorobą tętnic obwodowych oraz pacjentów z objawową chorobą tętnic obwodowych – zgodnie z ChPL i wynikami badania COMPASS, które były bardzo dobre w grupie pacjentów z chorobą tętnic obwodowych.
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci z migotaniem przedsionków, którzy przebyli udar krwotoczny lub lakunarny mózgu oraz pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia do innych narządów (np. przewodu pokarmowego).	Pacjent z bardzo wysokim ryzykiem krwawienia lub nietolerujący ASA.
Proszę o wskazanie czy można określić po jakim czasie następuje przejście z ostrego	Klopidogrel jest stosowany wg wytycznych ESC przez 12 miesięcy u pacjentów po przebytym zawał serca, z możliwością	Zgodnie z wytycznymi ESC 2017 dot. stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w chorobie wieńcowej pacjenci po OZW powinni stosować

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski Kierownik Kliniki Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej Instytut Kardiologii w Warszawie	Prof. dr hab. n. med. Tomasz Zubilewicz Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Naczyń i Angiologii Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie
zespołu wieńcowego do stabilnej choroby wieńcowej?	skrócenia do 6 miesięcy u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień.	DAPT (ASA + tikagrelor lub ASA + kłopidogrel lub ASA + prasugrel) przez okres 12 miesięcy (klasa I A) jeśli pacjent nie ma wysokiego ryzyka krwawienia oraz przez okres 6 miesięcy (klasa II B) jeśli pacjent ma wysokie ryzyko krwawienia. Przejście z DAPT na SAPT (pojedynczą terapię przeciwplatekową) jest momentem przejścia pacjenta w fazę stabilną.
Proszę o wskazanie zakresu wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego, przy której można oczekiwać ewentualnej dodatkowej korzyści z zastosowania terapii skojarzonej rywaroksaban + ASA.	GFR od 30 do 60 ml/min.	Dodatkowa korzyść z zastosowania terapii rywaroksaban + ASA odniosą wszyscy pacjenci z chorobą wieńcową (przewlekłą) z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiniennych niezależnie od wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego. Jeżeli weźmiemy pod uwagę konkretnie pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zgodnie z najnowszą subanalizą pacjenci z zaburzeniem nerek eGFR <60 ml/min odniosą korzyść z leczenia porównywalną z pacjentami z eGFR ≥60 ml/min przy niezwiększonym ryzyku krwawień.

GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*); ASA – kwas acetylosalicylowy; OZW – ostry zespół wieńcowy; DAPT – podwójna terapia przeciwplatekowa; ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; RR – risk ratio; TIA – przemijający atak niedokrwienny

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 38), obecnie w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 21.0. Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K:
 - Acenocoumarolum;
 - Warfarinum;
- 23.1. Doustne leki przeciwplatekowe – kłopidogrel;
- 23.2. Doustne leki przeciwplatekowe – tyklopidyna.

Szczegółowe dane dotyczące leków stosowanych we wskazaniu stabilna choroba wieńcowa przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja	DDD	UCZ [zł] (zakres dla DDD)	CHB [zł] (zakres dla DDD)	WLF [zł] (zakres dla DDD)	PO	WDŚ [zł] (zakres dla DDD)
21.0. Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K						
Acenocoumarolum	5	0,17	0,18	0,25	ryczałt	0,11
Warfarinum	7,5	0,23 – 0,24	0,25	0,16	ryczałt	0,19 – 0,20
23.1. Doustne leki przeciwplatekowe – kłopidogrel						
Clopidogrelum	75	0,52 – 0,96	0,55 – 1,01	0,74 – 0,91	30%	0,25 – 0,84
23.2. Doustne leki przeciwplatekowe – tyklopidyna						
Ticlopidinum	500	0,86 – 1,75	0,90 – 1,84	1,12 – 2,24	30%	0,11 – 0,64

DDD – określona dawka dzienna (ang. *defined daily dose*); UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; PO – poziom odpłatności; WLF – wysokość limitu finansowania; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał kwas acetylosalicylowy. Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdział 3.3 APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi się posłużono, uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Terapia standardowa obejmująca stosowanie kwasu acetylosalicylowego w niskich dawkach (75 – 100 mg)</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi postępowania terapeutycznego zalecaną terapią do stosowania u pacjentów z CAD w ramach prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych jest terapia przeciwplatekowa, która standardowo obejmuje stosowanie ASA w niskiej dawce. ASA jest lekiem szeroko dostępnym w Polsce, a koszt jego stosowania, pomimo braku refundacji, jest niski, dlatego stanowi aktualnie terapię najczęściej stosowaną, na co wskazują badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej, a także dane z badań obserwacyjnych jednoznacznie wskazują, że jedynym komparatorem dla terapii dwulekowej obejmującej dodanie RVX do ASA jest monoterapia ASA, jako interwencja podstawowa i powszechnie stosowana w ramach rzeczywistej praktyki prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną CAD.</p>	<p>Wybór kwasu acetylosalicylowego jako komparatora dla wnioskowanej technologii zdaniem analityków Agencji jest zasadny. Argumentację wnioskodawcy należy uznać za wyczerpującą.</p>

RVX – rywaroksaban, ASA – kwas acetylosalicylowy, CAD – Stabilna choroba wieńcowa (ang. Coronary Artery Disease)

Komentarz Agencji:

Wnioskodawca jako komparator rozważał również kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor oraz tyklopidynę.

Jako uzasadnienie dla braku przyjęcia kłopidogrelu jako komparatora wskazano, iż jest on stosowany w przypadku przeciwwskazań do ASA. Ponadto lek ten nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z opinią eksperta Agencji lek ten jest stosowany u 5% pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, więc nie stanowi powszechnej praktyki. Zatem kłopidogrel nie może stanowić podstawowej technologii alternatywnej dla wnioskowanej terapii.

Wnioskodawca zaznaczył, iż w wytycznych rzadko i tylko dla ściśle określonych przypadków wymieniane są terapie z zastosowaniem leczenia skojarzonego ASA z innym leczeniem przeciwplatekowym (kłopidogrelem, tikagrelorem lub z prasugrelem). (...) Kłopidogrel i prasugrel nie mają rejestracji w analizowanej populacji. Ponadto wymieniane w wytycznych tikagrelor oraz prasugrel nie są objęte refundacją w Polsce w żadnym wskazaniu, a wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że leki te nie są stosowane w Polsce w analizowanej populacji. Podwójna terapia przeciwplatekowa stosowana jest w stanach ostrych (ostry zespół wieńcowy), natomiast w populacji docelowej nie stanowi powszechnej stosowanej opcji. Tyklopidyna, która jest refundowana w Polsce m.in. w leczeniu schorzeń naczyniowych i zapobieganiu ich powikłaniom (zapobieganie niedokrwinnym udarom mózgu, zapobieganie przejściowym niedokrwieniom mózgu (TIA), zapobieganie reokluzji po zawałach mięśnia sercowego i zapobieganie wtórnym zawałom) nie spełnia kryteriów komparatora dla RVX + ASA, ponieważ wytyczne praktyki klinicznej w ogóle nie uwzględniają możliwości jej stosowania w omawianym wskazaniu.

Argumentację wnioskodawcy w powyższym zakresie uznano za wystarczającą.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej było przeprowadzenie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Xarelto (rywaroksaban) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60 ml/min) oraz zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 miesięcy.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<u>Badania pierwotne oraz RWD (dane dotyczące efektywności rzeczywistej):</u> Dorośli ze stabilną chorobą wieńcową z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies. W przypadku braku spełnienia tych kryteriów uwzględniano badania dotyczące szerszej populacji, która uwzględniała podgrupy populacji docelowej.	Pacjenci bez CAD, dzieci, młodzież, CAD analizowane w ramach szerszej podgrupy (np. pacjentów z migotaniem przedsionków)	-
	<u>Przeglądy systematyczne:</u> Dorośli ze stabilną chorobą wieńcową z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies. W przypadku braku spełnienia tych kryteriów uwzględniano badania dotyczące szerszej populacji, która uwzględniała podgrupy populacji docelowej.	-	-
Interwencja	Rywaroksaban (Xarelto) 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym 75-100 mg raz na dobę.	-	-
Komparator	<u>Badania pierwotne:</u> Kwas acetylosalicylowy w dawce 75-100 mg raz na dobę.	-	-
	Badania RWD oraz przeglądy systematyczne: Brak ograniczeń	-	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Złożone punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca (inne określenie takiego złożonego punktu końcowego to poważne zdarzenie sercowo naczyniowe (MACE; ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)), ○ wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z powodu choroby serca, ○ wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z przyczyny sercowo naczyniowej. • Pojedyncze punkty końcowe dotyczące skuteczności (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych) tj. wystąpienie: 	-	Wybór punktów końcowych jest zasadny. Wybrane punkty końcowe są istotne klinicznie. Należy mieć jednak na uwadze, iż wnioskowanie na podstawie złożonych punktów końcowych jest ograniczone.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> o zawału serca, o udaru mózgu, o niedokrwiennego lub nieokreślonego udaru mózgu, o udaru krwotocznego, o zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, o zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, o zgonów ogółem, o niewydolności serca, o migotania przedsionków, o zakrzepicy w stencie, o hospitalizacji ogółem, o hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej, o hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, o konieczności przeprowadzenia amputacji kończyny. <ul style="list-style-type: none"> • Pojedyncze punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii tj. wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> o poważnych krwawień, o krwawień zakończonych zgonem, o niezakończonych zgonem, objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych, o niezakończonych zgonem, innych niż wewnątrzczaszkowe, krwawień objawowych w krytycznym miejscu, o krwawień z układu pokarmowego, o krwawień wewnątrzczaszkowych, o krwawień z układu moczowego. • Jakość życia pacjentów. 		
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • Kliniczne badania randomizowane, • Przedłużenia badań randomizowanych, • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • Raporty z badań klinicznych, • Abstrakty konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej) opublikowane po 2014 roku. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji, w tym jednoramienne, • Opisy pojedynczych przypadków, • Opracowania wtórne, • Badania opublikowane wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych, • Abstrakty konferencyjne opublikowane przed 2014 rokiem. 	-
	Badania RWD: <ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej): <ul style="list-style-type: none"> o prospektywne, o retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów (w tym bazy danych z danymi medycznymi), • Badania uwzględniające czas trwania leczenia wynoszący >3 miesiące, • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów z ograniczeniem czasu ich publikacji do 10 lat wstecz (od 2007 roku), • Abstrakty konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej) opublikowane po 2014 roku. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków, • Opracowania wtórne, • Badania uwzględniające leczenie trwające ≤3 miesiące, • Badania opublikowane wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych, • Abstrakty konferencyjne opublikowane przed 2014 rokiem. 	-
	Przegląd systematyczny: <ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne spełniające kryteria Cook'a, • Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim, • Przeglądy opublikowane w formie pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy niesystematyczne (niepełniające kryteriów Cook'a), • Przeglądy systematyczne opublikowane wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych. 	-

RWD – dane dot. efektywności rzeczywistej (ang. *real world data*).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W związku z powyższymi wynikami wyszukiwania w analizie wnioskodawcy ograniczono do badań odpowiadających przyjętemu PICOS. Z uwagi na nieaktualność przeszukań przeprowadzonych przez firmę [redacted] wnioskodawca przeprowadził aktualizację przeszukania w dniach 30 lipca 2018 r. oraz 8 stycznia 2019 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z rejestrów badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych.

Wnioskodawca we własnym zakresie dokonał aktualizacji wyszukiwania oraz dodatkowo przeszukał bazę Cochrane Library (wyszukiwanie w bazie Central zostało przeprowadzone 31 lipca 2018 r. i zaktualizowane 8 stycznia 2019 r.).

Ponadto w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych wnioskodawca 20 maja 2019 r. wykonał przeszukiwanie systematyczne baz informacji medycznej ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych dla ocenianej interwencji przeprowadzonych w populacji pacjentów ze stabilną CAD. Nie odnalazł w ramach tego przeszukania przeglądów systematycznych innych niż włączone wcześniej do AKL.

Analizy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej, wnioskowanej interwencji i komparatorów. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 08.05.2019 r. W wyniku własnego wyszukiwania nie odnaleziono innych badań, które spełniałyby kryteria kwalifikacji przyjęte przez wnioskodawcę, w związku z czym należy uznać, że zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był wystarczający do odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do AKL oraz zgodny z wytycznymi HTA AOTMiT, a strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny – Yuan 2018, który spełniał kryteria włączenia dotyczące populacji i interwencji. W przeglądzie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwplatekarnymi u pacjentów z chorobą wieńcową.

W wyniku przeglądu badań pierwotnych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne COMPASS, opisane w 12 publikacjach, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym (ASA) z monoterapią ASA:

- 5 publikacji pełnotekstowych (Eikelboom 2017, Connolly 2017, Anand 2017, Anand 2018, Bosch 2017)
- 2 prezentacje konferencyjne (Bhatt 2017, Eikelboom 2017)
- 2 raporty: 1 raport EMA i 1 raport FDA
- 1 raport z bazy clinicaltrials.gov

Nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej dla ocenianej interwencji.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania COMPASS, włączonego do AKL. Do badania włączono dorosłych chorych ze stabilną wielonaczyniową chorobą wieńcową, którzy co najmniej rok przed włączeniem do badania przeżyli zawał serca, w historii choroby mieli udokumentowaną stabilną lub ostrą dusznicę

bolesną, przebyli wielonaczyniową przezskórną interwencję wieńcową lub operację pomostowania aortalno-wieńcowego.

Charakterystyka pacjentów w trzech analizowanych grupach (rywaroksaban 2,5 mg 2 x dziennie w skojarzeniu z ASA, rywaroksaban 5 mg 2 x dziennie w monoterapii, ASA w dawce 100 mg 1 x na dobę w skojarzeniu z placebo) była zbliżona w zakresie profilu demograficznego i klinicznego. Okres obserwacji wynosił 23 miesiące (1,95 lat). Pacjenci stosujący rywaroksaban w dawce 5 mg w monoterapii nie są rozpatrywani w niniejszej analizie, gdyż wnioskowana interwencja obejmuje stosowanie rywaroksabanu z ASA.

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>COMPASS (Eikelboom 2017 oraz Conolly 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer AG</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe (602 ośrodki w 33 krajach), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby;</p> <p>– randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi w schemacie 1:1:1;</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RVX 2,5 mg (2 x dzień) + ASA 100 mg (1 x dzień) RVX 5 mg (2 x dzień) + PLC ASA 100 mg (1 x dzień) + PLC (2 x dzień) <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 23 miesiące 	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową (CAD)* i/lub chorobą tętnic obwodowych (PAD)**; w przypadku pacjentów z CAD: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 65 lat lub < 65 lat, ale z: <ul style="list-style-type: none"> udokumentowaną miażdżycą lub rewaskularyzacją co najmniej w dwóch częściach układu naczyniowego lub występowaniem co najmniej dwóch dodatkowych czynników ryzyka: palenie tytoniu (w przeciągu 1 roku od momentu randomizacji), cukrzyca, niewydolność nerek z pomiarem eGFR < 60 ml/min, niewydolność serca, niezatokowy (nielakularny) udar niedokrwienny przebyty w ciągu ≥ 1 miesiąca od randomizacji. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wysokie ryzyko wystąpienia krwawienia, udar mózgu przebyty w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją, przebyty jakkolwiek krwotok lub zatokowy (lakunarny) udar mózgu ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową $< 30\%$ lub objawami klasy III lub IV wg NYHA, eGFR < 15 mL/min, konieczność stosowania podwójnego leczenia przeciwplatekowego; terapii przeciwplatekowej nieopartej na ASA lub konieczność stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych, zdiagnozowana choroba niekardiologiczna, której przebieg wiąże się ze złym rokowaniem (np. nowotwór z przerzutami) lub ze zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu badanych leków nadwrażliwość lub przeciwwskazania do stosowania RVX, ASA, pantaprazolu lub substancji pomocniczych tych leków, systemowe leczenie silnymi inhibitorami zarówno CYP 3A4, jak i gl koproteiny p np. 	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy punkt końcowy złożony: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu, zawał serca; drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie zgonu z powodu choroby wieńcowej***/zawału serca/udaru niedokrwiennego/ostrego niedokrwienia kończyn (złożony punkt końcowy); wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych/zawału serca/udaru niedokrwiennego/ostrego niedokrwienia kończyn (złożony punkt końcowy); wystąpienie zgonów ogółem. <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zawał serca, udar mózgu, niedokrwienny lub nieokreślonego udaru mózgu, udar krwotoczny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn inne niż sercowo-naczyniowe, zgon z powodu choroby wieńcowej, niewydolność serca, migotanie przedsionków, nagła śmierć sercowa, przywrócona akcja serca, zakrzepica w stencie, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, poważne niepożądane zdarzenia związane z kończyną, amputacja, ostre niedokrwienie kończyn, jakość życia, hospitalizacje. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poważne krwawienia, krwawienia zakończone zgonem,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>systemowych leków przeciwgrzybiczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak ketokonazol) i inh bitorów proteazy ludzkiego niedoboru odporności [HIV], (takich jak rytonawir) lub silnych induktorów CYP 3A4, tj. ryfampicyny, ryfabutyiny, fenobarbitalu, fenytoiny i karbamazepiny,</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakakolwiek choroba wątroby związana z koagulopatią, • ciąża i/lub karmienie piersią, • jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, • przeciwwskazania do procedur stosowanych w badaniu, • konieczność kontynuowania stosowania leczenia z zastosowaniem pompy protonowej (dodatkowe kryterium dotyczące pacjentów zrandomizowanych do drugiej części badania (z zastosowaniem pantaprazolu). <p><u>Liczebność populacji:</u> Populacja CAD i/lub PAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RVX 2,5 mg +ASA 100 mg: 9152 • RVX 5 mg + PLC: 9117 • ASA 100 mg + PLC: 9126 <p>Populacja CAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RVX 2,5 mg + ASA 100 mg: 8313 • RVX 5 mg + PLC: 8250 • ASA 100 mg + PLC: 8261 <p>• [redacted]</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RVX 2,5 mg + ASA 100 mg: 34 (0,4%) • RVX 5 mg + PLC: 38 (0,4%) • ASA + PLC: 46 (0,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • krwawienia z określonych organów, • krwawienia zakończone zgonem, • krwawienia niezakończone zgonem, • objawowe krwawienia wewnątrzczaszkowe, • niezakończone zgonem krwawienia w krytycznym miejscu, • niezakończone zgonem inne niż wewnątrzczaszkowe krwawienia objawowe w krytycznym miejscu, • krwawienia wymagające ponownej operacji, • krwawienia wymagające hospitalizacji, • transfuzja w ciągu 48 godz. po krwawieniu, • mniejsze krwawienia, • krwawienia wg kryteriów ISTH, • krwawienia wg kryteriów GUSTO, • krwawienia z podziałem na lokalizację (układ pokarmowy, wewnątrzczaszkowe, z układu moczowego, w obrębie skóry lub miejsca iniekcji), <p><u>Łączna analiza korzyści klinicznej</u> ang. <i>net clinical benefit</i>, złożony punkt końcowy obejmujący wystąpienie MACE (poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, ang. <i>major adverse cardiovascular event</i>) oraz krwawienia zakończonego zgonem/objawowego krwawienia w krytycznym miejscu.</p>

ASA – kwas acetylosalicylowy; ABI – wskaźnik kostkowo-ramienny (ang. ankle-brachial index); CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. coronary artery bypass grafting); CAD – choroba wieńcowa, PAD – choroba tętnic obwodowych, RVX – rywaroksaban, PLC – placebo, eGFR – szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate); IRF – zaburzenia czynności nerek (ang. impaired renal function); MI – zawał serca (myocardial infarction); MACE - poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event); PCI – przeszskórna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary interventions); PTCA – przeszskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa (ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty)

* Definicja CAD obejmuje:

- przebyty w ciągu 20 lat zawał serca, lub
- wielonaczyniową CAD z występującymi obecnie lub w przeszłości objawami stabilnej lub niestabilnej dusznicy, lub
- wielonaczyniowy zabieg PCI w wywiadzie, lub
- wielonaczyniowy zabieg CABG w wywiadzie.

**definicja PAD obejmuje:

- zabieg pomostowania aortalno-udowego lub kończyn dolnych, zabieg PTCA na tętnicy biodrowej lub pachwinowej w wywiadzie, lub
- amputację kończyny dolnej lub stopy z powodu choroby naczyń w wywiadzie,
- chromanie przestankowe w wywiadzie wraz z dodatkowo występującym ABI <0,90 lub znaczne zwężenie tętnic obwodowych (≥50%) określone na podstawie podwójnej ultrasonografii lub angiografii,
- zabieg szczyjnej rewaskularyzacji lub bezobjawowe zwężenie tętnicy szczyjnej (≥50%) określone na podstawie podwójnej ultrasonografii lub angiografii.

*** Zgon z powodu choroby wieńcowej obejmuje: zgon z powodu ostrego zawału serca, nagłą śmierć sercową lub zgon w trakcie procedury sercowo-naczyniowej.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu COMPASS wg Cochrane Collaboration. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	COMPASS
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie
Inne czynniki	Niskie

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w wymienionych w tabeli obszarach.

Oceny jakości przeglądów systematycznych dokonano w skali AMSTAR 2. Jakość przeglądu systematycznego Yuan 2018 włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy została oceniona jako niska. Nie podano wyniku punktowego w tej skali. Analitycy Agencji również ocenili jakość przeglądu jako niską.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 38 AKL wnioskodawcy):

- *Brak stratyfikacji w badaniu COMPASS odnośnie do MI (przyp. analityka: zawał serca, ang. myocardial infarction) w wywiadzie oraz obecności lub braku zaburzeń czynności nerek.*
- *Badanie COMPASS zakończono przed zaplanowanym terminem w związku z zaleceniem zespołu monitorującego bezpieczeństwo, który stwierdził znaczną korzyść kliniczną ze stosowania RVX + ASA nad ASA. Zanim jednak badanie zostało wstrzymane, wzrost korzyści z terapii RVX + ASA nad ASA był obserwowany przez ponad rok.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:



4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 38 AKL wnioskodawcy):

- *Średni okres obserwacji w badaniu COMPASS wyniósł 1,95 roku (23 mies.) Uważa się, że w takim przypadku może dojść do przeszacowania efektu terapeutycznego. Zanim jednak badanie zostało wstrzymane, przewaga RVX+ ASA nad ASA była obserwowana przez ponad rok.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:



- Część istotnych klinicznie punktów końcowych badano jedynie w populacji szerszej niż wnioskowana, co uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie na ich podstawie odnośnie efektu osiąganego w populacji wnioskowanej.
- Spośród pacjentów włączanych do badania COMPASS ok. 38% osób z CAD (w każdym z ramion) nie przeżyło zawału serca, co oznacza, że wyniki dla populacji CAD dotyczą pacjentów mniej obciążonych i skuteczność rywaroksabanu we wnioskowanej populacji chorych po zawale z zaburzeniami nerek może być

inna, co jest szczególnie istotne przy interpretacji tych punktów końcowych, które oceniane były jedynie w populacji CAD, [REDACTED].

- Populacja w badaniu COMPASS nie w pełni odpowiada wnioskowanej także pod względem stopnia niewydolności nerek – niewydolność nerek nie była warunkiem koniecznym do włączenia do badania. Jedynie ok. 23% spośród pacjentów z CAD miało niewydolności nerek.

- Czas trwania badania COMPASS (23 mies.) nie umożliwia wnioskowania o długofalowym stosunku korzyści do ryzyka wynikającym z zastosowania wnioskowanej interwencji, w tym jej wpływu na odległe przeżycia pacjentów.
- Pierwszorzędowy punkt końcowy MACE (poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe, ang. *major adverse cardiovascular event*, obejmował wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub udaru mózgu lub zawału serca) dotyczący skuteczności jest punktem złożonym, co utrudnia wnioskowanie na temat wpływu ocenianej interwencji na jego poszczególne komponenty, a wyniki uzyskane w zakresie większości pojedynczych punktów końcowych, m.in. zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, które stanowią składowe MACE nie potwierdzają uzyskanej w nim przewagi nad komparatorem.
- Badanie COMPASS obejmowało okres *run-in* trwający 30 dni, a do właściwego etapu badania włączani byli wyłącznie pacjenci, których stosowanie się do terapii (ang. *adherence*) podczas okresu *run-in* wynosiło >80%. Do fazy randomizacji badania COMPASS włączana więc była populacja wyselekcjonowana pod względem adherencji do terapii. Ze względu na konieczność przewlekłego stosowania leku Xarelto stosowanie się pacjentów do terapii w warunkach praktyki klinicznej, a co za tym idzie jej skuteczność może więc znacznie odbiegać od tej zaobserwowanej w badaniu COMPASS.
- W toku analizy nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej, które umożliwiłyby potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii wykazanej w badaniu klinicznym.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki trwającego 23 mies. badania COMPASS.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W poniższym podsumowaniu przedstawiono wartości parametrów HR, a w przypadku punktów końcowych, dla których uzyskany wynik był na granicy istotności klinicznej, przedstawiono również wynik parametru RR. Szczegółowe dane dotyczące obu tych parametrów znajdują się w tabelach poniżej.

W badaniu klinicznym COMPASS nie analizowano przeżycia pacjentów ani ich jakości życia.

Punkt końcowy	RVX+ASA n/N (%)	ASA n/N (%)	HR [95% CI]	p**	RR [95% CI]	p***
MACE – pierwszorzędowy punkt końcowy						
Udar niedokrwienny/MI/ALI/zgon z powodu choroby wieńcowej						
Udar niedokrwienny/MI/ALI/zgon z przyczyn sercowo naczyniowych						
Zgony ogółem						
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych						
Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowych						
Udar ogółem						
Zawał serca						

² W analizie skuteczności dla wszystkich punktów końcowych wnioskodawca przedstawił wyniki HR [95% CI], RR [95% CI], oraz RD/NNT [95% CI]. Wartość HR pochodziła z publikacji, pozostałe parametry zostały obliczone przez wnioskodawcę. W niniejszej AWA przedstawiono wartość parametrów HR [95% CI], a w przypadku gdy wynik ten był na granicy istotności statystycznej również wynik RR [95% CI], w celu ułatwienia wnioskowania.

MACE- poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular event*); MI – zawał serca (ang. *myocardial infarction*); ALI – ostre niedokrwienie kończyny (ang. *acute limb ischemia*)

**wartość p dla HR raportowana w publikacji

***wartość p obliczona przez analityków Agencji, wnioskodawca nie przedstawił tego parametru

Wyniki dla populacji pacjentów z chorobą wieńcową (CAD)

W populacji CAD wykazano różnice na korzyść RVX+ASA vs ASA w zakresie redukcji ryzyka:

- udaru niedokrwienego lub nieokreślonego o 50%, HR=0,50, [95% CI: 0,36; 0,67], p<0,0001);
- [redacted]
- [redacted]
- hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 8%, HR=0,92, [95% CI: 0,85; 1,00], p=0,046, (niemniej wynik dla parametru ryzyka względnego znajdował się na granicy istotności statystycznej: RR=0,93, 95% CI: [0,86; 1,00] p=0,053).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do udaru krwotocznego, zawału serca, niewydolności serca, [redacted] rewaskularyzacji mięśnia sercowego, zakrzepicy w stencie, migotania przedsionków, [redacted], odsetka pacjentów poddanych hospitalizacji ogółem oraz hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

W ramach analizy post-hoc oceniano także złożone punkty końcowe: MI/nagła śmierć sercowa oraz MI/zgon z powodu choroby wieńcowej/nagła śmierć sercowa/przywrócona akcja serca/niestabilna dławica piersiowa. W przypadku MI/nagła śmierć sercowa wynik nie był istotny statystycznie, natomiast w przypadku punktu MI/zgon z powodu choroby wieńcowej/nagła śmierć sercowa/przywrócona akcja serca/niestabilna dławica piersiowa wynik był istotny statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji (redukcja ryzyka o 17%, HR 0,83, [95% CI 0,71; 0,98], p=0,028).

Tabela 18. Analiza skuteczności na podstawie badania COMPASS w populacji CAD

Punkt końcowy	RVX+ASA n/N (%)	ASA n/N (%)	HR [95% CI]	p**	RR [95% CI]	p***
Udar niedokrwieny lub nieokreślony	60/8313 (1%)	120/8261 (2%)	0,50 [0,36; 0,67]	<0,0001	0,50 [0,37; 0,68]	<0,001
Udar krwotoczny	14/8313 (<1%)	10/8261 (<1%)	1,39 [0,62; 3,32]	0,43	1,39 [0,62; 3,13]	0,425
MI/ nagła śmierć sercowa	234/8313 (3%)	273/8261 (3%)	0,85 [0,71; 1,01]	0,065	0,85 [0,72; 1,01]	0,067
MI/ zgon z powodu choroby wieńcowej/ nagła śmierć sercowa /przywrócona akcja serca/niestabilna dławica piersiowa	264/8313 (3%)	314/8261 (4%)	0,83 [0,71; 0,98]	0,028	0,84 [0,71; 0,98]	0,028
Niewydolność serca	178/8313 (2%)	182/8261 (4%)	0,97 [0,79; 1,19]	0,78	0,97 [0,79; 1,19]	0,785
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rewaskularyzacja mięśnia sercowego	530/8313 (6%)	553/8261 (7%)	0,95 [0,84; 1,07]	0,39	0,95 [0,85; 1,07]	0,407
Zakrzepica w stencie	50/8313 (1%)	46/8261 (1%)	1,08 [0,72; 1,61]	0,71	1,08 [0,72; 1,61]	0,705
AF (migotanie przedsionków)	121/8313 (1%)	121/8261 (1%)	Bd	Bd	0,99 [0,77; 1,28]	0,961
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	RVX+ASA n/N (%)	ASA n/N (%)	HR [95% CI]	p**	RR [95% CI]	p***
Hospitalizacja ogółem	2369/8313 (29%)	2402/8261 (29%)	0,98 [0,92; 1,04]	0,46	0,98 [0,93; 1,03]	0,411
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	1189/8313 (14%)	1270/8261 (15%)	0,92 [0,85; 1,00]	0,046	0,93 [0,86; 1,001]	0,053
Hospitalizacja z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	1552/8313 (19%)	1481/8261 (18%)	1,05 [0,98; 1,13]	0,18	1,04 [0,98; 1,11]	0,217

**wartość p dla HR raportowana w publ kacji

***wartość p obliczona przez analityków Agencji, wnioskodawca nie przedstawił tego parametru

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji dokonano w oparciu o badanie COMPASS.

Zgony

W badaniu COMPASS zgony analizowane były jako część złożonego punktu końcowego odnoszącego się do skuteczności oraz jako zgony ogółem. Wyniki te zamieszczono w rozdziale dotyczącym skuteczności 4.2.1.1.

[Redacted text]

[Redacted text]

Punkt końcowy	RVX+ASA n/N (%)	ASA n/N (%)	HR [95% CI]	p**	RR [95% CI]	p***
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki dla populacji pacjentów z chorobą wieńcową (CAD)

Nie zaobserwowano wyników IS wskazujących na lepszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w porównaniu do komparatora.

Wyniki **IS na niekorzyść** wnioskowanej terapii odnotowano w odniesieniu do ryzyka:

- krwawień z układu pokarmowego, HR=2,13 [95% CI: 1,57; 2,12], p<0,0001;
- poważnych krwawień ogółem, HR=1,66 [95% CI: 1,37; 2,03], p<0,0001;
- krwawień wymagających hospitalizacji ogółem, HR=1,85 [95% CI: 1,46; 2,35], p<0,001;
- krwawień skórnych lub w miejscu iniekcji, HR=2,47 [95% CI: 1,19; 5,14], p=0,012;
- poważnych krwawień ogółem, HR=1,66 [95% CI: 1,37; 2,03], p<0,0001;
- innych poważnych krwawień, HR=1,85 [95% CI: 1,46; 2,34], p<0,0001;
- [Redacted];
- [Redacted];
- poważnych krwawień wg kryteriów ISTH, HR=1,77 [95% CI: 1,39; 2,24], p<0,0001;
- umiarkowanych krwawień wg kryteriów GUSTO, HR=2,04 [95% CI: 1,38; 3,03], p=0,0003;

- transfuzji w ciągu 48h po krwawieniu, HR=1,92 [95% CI: 1,31; 2,80], p=0,0006;
- mniejszych krwawień, HR=1,74 [95% CI: 1,55; 1,95], p<0,0001.

Brak IS różnic między terapiami odnotowano w odniesieniu do ryzyka:

- krwawień wewnątrzczaszkowych, HR=1,12 [95% CI: 0,64; 1,96], p=bd;
- poważnych krwawień zakończonych zgonem, HR=1,55 [95% CI: 0,67; 3,58], p=bd;
- krwawień wymagających ponownej operacji, HR=1,13 [95% CI: 0,41; 3,12], p=0,81;
- krwawień w układzie moczowym, HR=0,61 [95% CI: 0,31; 1,23], p=0,16;
- niezakończonych zgonem objawowych ICH (krwawienie wewnątrzczaszkowe ang. *intracranial hemorrhage*), HR=0,99 [95% CI: 0,52; 1,87], p=0,98;
- niezakończonych zgonem lub ICH, objawowych krwawień w krytycznym miejscu, HR=1,42 [95% CI: 0,85; 2,36], p=0,18;
- krwawień zakończonych zgonem lub objawowych ICH, HR=1,17 [95% CI: 0,71; 1,93], p=0,54;
- krwawień zakończonych zgonem lub objawowych krwawień w krytycznym miejscu lub do miejsca operacji wymagających ponownej operacji, HR=1,30 [95% CI: 0,92; 1,83], p=0,13;

- poważnych lub zagrażających życiu krwawień wg kryteriów GUSTO, HR=1,06 [95% CI: 0,63; 1,78], p=0,82.

Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania COMPASS w populacji CAD

Punkt końcowy	RVX+ASA n/N (%)	ASA n/N (%)	HR [95% CI]	p**	RR [95% CI]	p***
Krwawienia w układzie pokarmowym	130/8313 (2%)	61/8261 (1%)	2,13 [1,57; 2,88]	<0,0001	2,12 [1,56; 2,87]	<0,001
Krwawienia wewnątrzczaszkowe	26/8313 (<1%)	23/8261 (<1%)	1,12 [0,64; 1,96]	0,69	1,12 [0,64; 1,97]	0,684
Poważne krwawienia ogółem	263/8313 (3%)	158/8261 (2%)	1,66 [1,37; 2,03]	<0,0001	1,65 [1,36; 2,01]	<0,001
Poważne krwawienia zakończone zgonem	14/8313 (<1%)	9/8261 (<1%)	1,55 [0,67; 3,58]	0,30	1,55 [0,67; 3,57]	0,308
Krwawienie wymagające ponownej operacji	8/8313 (<1%)	7/8261 (<1%)	1,13 [0,41; 3,12]	0,81	1,14 [0,41; 3,13]	0,806
Krwawienie wymagające hospitalizacji ogółem	191/8313 (2%)	103/8261 (1%)	1,85 [1,46; 2,35]	<0,001	1,84 [1,45; 2,34]	<0,001
Krwawienia skórne lub w miejscu iniekcji	25/8313 (<1%)	10/8261 (<1%)	2,47 [1,19; 5,14]	0,012	2,48 [1,19; 5,17]	0,015
Krwawienia z układu moczowego	13/8313 (<1%)	21/8261 (<1%)	0,61 [0,31; 1,23]	0,16	0,62 [0,31; 1,23]	0,168
Niezakończone zgonem objawowe ICH	19/8313 (<1%)	19/8261 (<1%)	0,99 [0,52; 1,87]	0,98	0,99 [0,53; 1,88]	0,985
Niezakończone zgonem lub ICH, objawowe krwawienie w krytycznym miejscu*	36/8313 (<1%)	25/8261 (<1%)	1,42 [0,85; 2,36]	0,18	1,43 [0,86; 2,38]	0,168
Inne poważne krwawienia	194/8313 (2%)	105/8261 (1%)	1,85 [1,46; 2,34]	<0,0001	1,84 [1,45; 2,32]	<0,001

Punkt końcowy	RVX+ASA n/N (%)	ASA n/N (%)	HR [95% CI]	p**	RR [95% CI]	p***
Krwawienie zakończone zgonem lub objawowe ICH	33/8313 (<1%)	28/8261 (<1%)	1,17 [0,71; 1,93]	0,54	1,17 [0,71; 1,94]	0,538
Krwawienie zakończone zgonem lub objawowe krwawienie w krytycznym miejscu* lub do miejsca operacji wymagające ponownej operacji	76/8313 (1%)	58/8261 (1%)	1,30 [0,92; 1,83]	0,13	1,30 [0,93; 1,83]	0,128
Poważne krwawienie wg kryteriów ISTH	186/8313 (2%)	105/8261 (1%)	1,77 [1,39; 2,24]	<0,0001	1,76 [1,39; 2,23]	<0,001
Poważne lub zagrażające życiu krwawienie wg kryteriów GUSTO	30/8313 (<1%)	28/8261 (<1%)	1,06 [0,63; 1,78]	0,82	1,06 [0,64; 1,78]	0,811
Umiarkowane krwawienie wg kryteriów GUSTO	76/8313 (<1%)	37/8261 (<1%)	2,04 [1,38; 3,03]	0,0003	2,04 [1,38; 3,02]	
Transfuzja w ciągu 48 h po krwawieniu	79/8313 (1%)	41/8261 (1%)	1,92 [1,31; 2,80]	0,0006	1,91 [1,31; 2,79]	
Mniejsze krwawienie	775/8313 (8%)	454/8261 (6%)	1,74 [1,55; 1,95]	<0,0001	1,70 [1,52; 1,90]	

**wartość p dla HR raportowana w publikacji

***wartość p obliczona przez analityków

4.2.1.3. Wyniki analizy korzyści klinicznej

W badaniu COMPASS w populacji CAD (szersza niż wnioskowana) oceniano korzyść kliniczną za pomocą złożonego punktu końcowego, na który składały się:

- pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności terapii (poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe),
- pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa terapii (krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w miejscu krytycznym).

W ocenie łącznej korzyści klinicznej (ang. *net clinical benefit*) wykazano istotną statystycznie przewagę RVX+ASA nad ASA w populacji pacjentów z CAD, co oznacza, że korzyści z redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przewyższają ryzyko związane z krwawieniami. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Analiza korzyści klinicznych (ang. *net clinical benefit*): MACE/krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w miejscu krytycznym dla porównania RVX+ASA vs ASA

Populacja	RVX+ASA n/N (%)	ASA n/N (%)	RVX + ASA vs ASA			
			HR [95% CI]	p	RR [95% CI]	p
CAD	392/8313 (5%)	494/8261 (6%)	0,78 [0,69; 0,90]	0,0003	0,79 [0,69; 0,90]	<0,001

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.

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

Informacje na podstawie ChPL Xarelto

W ChPL Xarelto jako działania niepożądane zgłaszane bardzo często ($\geq 1/100$) wskazano: niedokrwistość, zawroty głowy, ból głowy, krwotok oczny, nadciśnienie tętnicze, krwiak, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwawienia z dziąseł i przewodu pokarmowego, zwiększenie aktywności aminotransferaz, świąd, ból kończyn, krwotok z układu moczowo-płciowego, zaburzenia czynności nerek, gorączkę, obrzęk obwodowy. Jako niezbyt częste działania niepożądane ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) wymieniono: nadpłytkowość, reakcje alergiczne, alergiczne zapalenie skóry, krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie, tachykardię, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, pokrzywkę, wylew krwi do stawu, złe samopoczucie, zwiększenie poziomu LDH, zwiększenie aktywności lipazy i amylazy.

Środki ostrożności

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący Xarelto są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu Xarelto jeśli wystąpi poważny krwotok.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Xarelto u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że Xarelto zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Xarelto nie jest zalecane u tych pacjentów.

Wpływ na czynność wątroby

Stosowanie Xarelto jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh.

Wpływ na czynność nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując Xarelto u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 – 49 ml/min.) stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które powodują zwiększenie stężenia rywaroksabanu w osoczu produkt Xarelto należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 3 czerwca 2019 r. odnaleziono dane dotyczące zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia produktem Xarelto. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Podejrzewane działania niepożądane rywaroksabanu wg WHO Uppsala Monitoring Centre (aktualne na dzień 03.06.2019)

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	42 102
Zaburzenia układu nerwowego	23 519
Zaburzenia naczyniowe	18 955

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	15 615
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	15 351
Zaburzenia wyn ków laboratoryjnych	10 243
Choroby nerek i układu moczowego	9961
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8282
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	7926
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6100
Zaburzenia serca	5117
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4171
Zakażenia i zarażenia	3391
Choroby oczu	2618
Zaburzenia psychiatryczne	2499
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	2291
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1677
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1415
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1379
Zaburzenia ucha i błędnika	742
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	725
Problemy z produktem	694
Zaburzenia układu immunologicznego	522
Zaburzenia endokrynologiczne	217
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	72
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	72

źródło: <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 03.06.2019 r.)

Baza ADRR

Wnioskodawca przedstawił wyniki przeszukania zgłoszeń dot. reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Xarelto w bazie ADRR. W dniu 06.06.2019 r. analitycy Agencji dokonali własnego wyszukiwania. W bazie ADRR liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 177 734. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń żołądkowo-jelitowych (37 406), zaburzeń naczyniowych (21 187) oraz zaburzeń układu nerwowego (20 731). Należy wziąć pod uwagę fakt, iż przedstawione statystyki dotyczą nie tylko produktu leczniczego Xarelto 2,5 mg, ale również większych dawek.

Tabela 23 Reakcje niepożądane rywaroksabanu wg ADRR (aktualne na dzień 06.06.2019)

Rodzaj zdarzenia	Liczba zdarzeń
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	37 406
Zaburzenia naczyniowe	21 187
Zaburzenia układu nerwowego	20 731
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	14 202
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	13 545
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	12 630
Nieprawidłowe wyniki badań	8966
Zaburzenia nerek i układu moczowego	8896
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	7234
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5017
Zaburzenia serca	4627

Rodzaj zdarzenia	Liczba zdarzeń
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4387
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3843
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2755
Zaburzenia oka	2376
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	2269
Zaburzenia psychiczne	1559
Zaburzenia wątroby	1338
Choroby nowotworowe	1297
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1252
Zaburzenia ucha i błędnika	575
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	557
Zaburzenia układu immunologicznego	367
Problemy związane z produktem	294
Zaburzenia endokrynologiczne	194
Sytuacje społeczne	175
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	55
Łącznie	177 734

Źródło: <http://www.adrreports.eu> (data dostępu: 03.06.2019 r.)

EMA

Na spotkaniu PRAC, które odbyło się w dniach 25-29 września 2017 roku przedstawiono informację, iż zidentyfikowano przypadki pacjentów stosujących rywaroksaban, u których doszło do zatoru cholesterolowego. EMA wezwała firmę do przedstawienia raportu w tej sprawie.

FDA

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zwraca uwagę na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności nerek, uszkodzeń wątroby oraz zapalenia naczyń w przypadku stosowania leku Xarelto i rozważa podjęcie działań regulacyjnych (FDA Drug Safety 2016, 2017, 2018). ChPL Xarelto zostało zaktualizowane o powyższe dane.

URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Xarelto 2,5 mg. Odnaleziono informacje o bezpieczeństwie leku Xarelto 10 mg. W komunikacie z dnia 3 października 2018 r. dostępnym na stronie wskazano, iż rywaroksaban w badaniu klinicznym GALILEO powodował zwiększenie ogólnej śmiertelności, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i krwawień u pacjentów po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej. Ponadto zidentyfikowano komunikat z dnia 20 maja 2019 r. o niestosowaniu rywaroksabanu (Xarelto w dawkach 20 i 15 mg), apiksabanu (Eliquis), eteksylanu dabigatranu (Pradaxa), edoksabanu (Lixiana/Roteas) u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym z powodu możliwego zwiększonego ryzyka nawrotów zdarzeń zakrzepowych.

4.3. Komentarz Agencji

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto na jednym, wysokiej jakości, randomizowanym badaniu klinicznym COMPASS, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo RVX w skojarzeniu z ASA w porównaniu z ASA lub z samym RVX.

Warto zwrócić uwagę, że populacja w badaniu COMPASS nie w pełni odpowiada wnioskowanej populacji. Oceniana interwencja (RVX+ASA) miała być stosowana u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.

Populacja w badaniu COMPASS obejmowała pacjentów z CAD, natomiast zawał serca występował jedynie u 62% pacjentów w grupie RVX+ASA oraz 63% w grupie ASA. Występowanie zaburzeń nerek nie było kryterium

obowiązkowym u włączanych do badania pacjentów i występowało jedynie u 15% pacjentów włączonych do badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania COMPASS stanowił punkt złożony i obejmował wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub udaru mózgu lub zawału serca.

Należy jednak zwrócić uwagę na niepewności w interpretacji złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, ze względu na fakt, że w badaniu oceniano także wpływ skojarzenia RVX+ASA na jego pojedyncze komponenty

Podkreślenia wymaga fakt, że dla części istotnych klinicznie punktów końcowych przedstawiono wyniki jedynie w populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z CAD), co ogranicza wiarygodne wnioskowanie na ich podstawie odnośnie wielkości efektu w populacji, która docelowo miałaby zostać objęta ocenianą interwencją.

W odniesieniu do bezpieczeństwa, mimo że

W badaniu COMPASS w populacji CAD oceniano także łączną korzyść kliniczną (ang. *net clinical benefit*), na którą składały się poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe oraz krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w miejscu krytycznym. Wykazano, że korzyści z redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przewyższają ryzyko związane z krwawieniami, natomiast należy mieć na uwadze, że ze względu na przewlekły charakter stosowania ocenianej interwencji, istotnym ograniczeniem jest stosunkowo krótki czas stosowania interwencji w badaniu, który uniemożliwia wnioskowanie o odległych skutkach przyjmowania wnioskowanej terapii, jej wpływie na przeżycie czy ryzyko krwawienia po wieloletnim stosowaniu.

Oceniana interwencja obejmuje stosowanie dwóch leków (RVX+ASA) dwa razy dziennie, co może stwarzać problemy ze stosowaniem się pacjentów do zaleceń. Należy zwrócić uwagę, że do badania COMPASS włączano jedynie pacjentów którzy w okresie *run-in* wykazali adhezję do terapii na poziomie minimum 80%. Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej, które zobrazowałyby stopień adhezji pacjentów do schematu terapeutycznego oraz wpływ potencjalnie niższego *compliance* (w porównaniu do środowiska badania klinicznego) na uzyskiwane efekty zdrowotne.

Wnioskodawca włączył do analizy przegląd wtórny z metaanalizą Yuan 2018, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo dołączenia RVX do terapii przeciwplatekowej u pacjentów z CAD. Jego wyniki wskazują, że dołączenie rywaroksabanu do terapii przeciwplatekowej u pacjentów z CAD istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego zgon sercowy/zawał serca/udar/zakrzepica w stencie (OR=0,81 [95% CI: 0,74; 0,88]; p = 0,00001). Należy jednak wskazać, że do metaanalizy włączani byli pacjenci zarówno w ostrych stanach wieńcowych, jak i ze stabilną postacią CAD, podlegający profilaktyce wtórnej. Oceniane w nim interwencje oprócz RVX i ASA obejmowały także stosowanie tikagreloru i kłopidogrelu. W związku z powyższymi ograniczeniami, przegląd ten nie może posłużyć do potwierdzenia wniosków płynących z analiz wnioskodawcy odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa połączenia RVX+ASA vs ASA we wnioskowanej populacji.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena zasadności wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Xarelto (rywaroksaban, RVX) stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR<60 ml/min) oraz zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału wyniósł ≥ 12 miesięcy.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) i dodatkowo analizę kosztów-efektywności.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną terapię skojarzoną RVX + ASA porównano z monoterapią ASA w niskich dawkach (75-100 mg).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

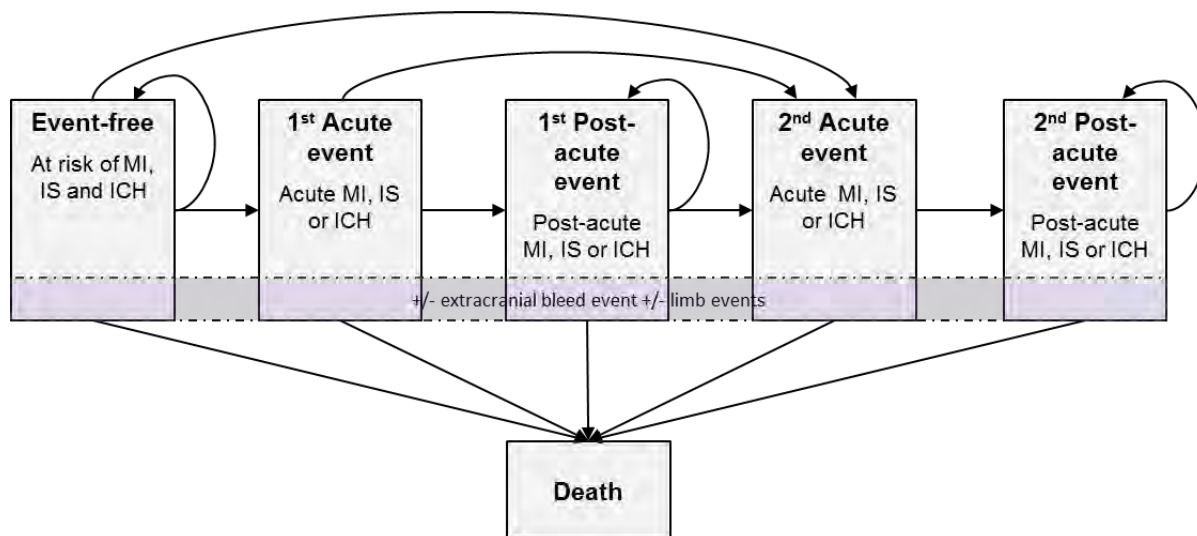
W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dostosowanego do warunków polskich kohortowego modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszybie MS Excel. Model umożliwia przeprowadzenie symulacji w zakresie występowania zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym w populacji docelowej objętej profilaktyką wtórną.

W modelu zaimplementowano 3-miesięczne cykle i uwzględniono korektę połowy cyklu. Możliwe przejścia pomiędzy stanami zdrowia przedstawia schemat poniżej.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 19]



Na początku symulacji pacjenci znajdują się w stanie „brak zdarzeń” i pozostają w nim do momentu wystąpienia jednego z trzech zdarzeń głównych:

- zawału serca (MI),
- udaru niedokrwinnego mózgu (IS) lub
- krwawienia wewnątrzczaszkowe (ICH).

W każdym cyklu możliwy jest zgon pacjenta. W modelu uwzględniono również możliwość wystąpienia zdarzeń dodatkowych – krwawień pozaczaszkowych (*extracranial bleed events*) lub zdarzeń związanych z kończynami (*limb events*), tj.:

- ostre niedokrwienie kończyn,
- mniejsza amputacja,
- poważna amputacja,
- poważne krwawienie pozaczaszkowe,
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ).

Po przebyciu zdarzenia głównego (faza ostrej) pacjent może przejść do stanu określonego jako „po fazie ostrej”. W modelu założono, że u jednego pacjenta mogą wystąpić maksymalnie dwa zdarzenia główne. Możliwe jest ponadto wystąpienie dwóch zdarzeń w jednym 3-miesięcznym cyklu. Występowanie zdarzeń dodatkowych modelowano niezależnie od zdarzeń głównych.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia oszacowano na podstawie danych indywidualnych z badania COMPASS. W długim horyzoncie, wykraczającym poza okres obserwacji w badaniu COMPASS uwzględniono wzrost ryzyka występowania zdarzeń głównych i zgonu na podstawie danych z rejestrów.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Początkowa charakterystyka chorych w modelu została ustalona na podstawie badania COMPASS. W ramach analizy podstawowej uwzględniono dane dla podgrupy pacjentów zbieżnej z populacją docelową. Wiek pacjentów na początku modelu wynosił [] a odsetek mężczyzn [].

Skuteczność kliniczna

Ryzyko występowania zdarzeń głównych (MI, IS, ICH) dla terapii referencyjnej (ASA) dla każdego cyklu w modelu wyznaczono na podstawie wyników badania klinicznego COMPASS. W wariancie podstawowym prawdopodobieństwa zdarzeń wyznaczono bezpośrednio z danych indywidualnych pacjentów z podgrupy zgodnej z populacją docelową analizy ([]; patrz rozdz. 3.2.2 na str. 29 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

Ponadto, ponieważ dane z badania COMPASS (maksymalny okres obserwacji pojedynczego pacjenta wynosił 47 mies.) obejmują znacznie krótszy okres czasu niż uwzględniony w analizie (dożywotni), uwzględniono dodatkowe dane z rejestru REACH (Wilson 2012), za pomocą których modyfikowano ryzyko wyjściowe zdarzeń dla terapii referencyjnej w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania COMPASS. Pozwoliło to na uwzględnienie zwiększającego się ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wraz z wiekiem pacjenta. Ryzyko to, zgodnie z danymi z rejestru REACH zwiększa się o HR=1,03 rocznie. W związku z powyższym począwszy od piątego roku symulacji prawdopodobieństwa zdarzeń dla ASA zwiększają się zgodnie z wartością HR=1,03.

Dla ocenianej interwencji RVX + ASA prawdopodobieństwa występowania zdarzeń głównych oszacowano przy zastosowaniu współczynników HR dla poszczególnych zdarzeń również posługując się danymi z badania COMPASS. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Wartości współczynników HR dla prawdopodobieństw zdarzeń głównych – RVX + ASA vs ASA

Zdarzenie	RVX + ASA vs ASA HR [95% CI]	Populacja
MI		
IS		
ICH		

W analizie założono, że efekt terapeutyczny dla RVX + ASA w porównaniu z ASA jest stały w czasie (założenie proporcjonalnego hazardu), co uzasadniono w opisie oryginalnego modelu (;)

Ryzyko występowania zdarzeń dodatkowych dla terapii referencyjnej ASA w cyklu modelu wyznaczono na podstawie wyników badania klinicznego COMPASS. Prawdopodobieństwa zdarzeń wyznaczono bezpośrednio z danych indywidualnych pacjentów z podgrupy zgodnej z populacją docelową analizy (patrz rozdz. 3.2.3 na str. 33 Analizy ekonomicznej wnioskodawcy). Dla ocenianej interwencji RVX + ASA prawdopodobieństwo zdarzeń dodatkowych oszacowano przy zastosowaniu współczynników HR dla poszczególnych zdarzeń również posługując się danymi z badania COMPASS. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku trzech z pięciu zdarzeń dodatkowych wnioskodawcy nie udało się ocenić skuteczności interwencji względem terapii referencyjnej w populacji docelowej i przyjęto wartości HR wyznaczone dla szerszej populacji.

Tabela 25. Wartości współczynników HR dla prawdopodobieństw zdarzeń dodatkowych – RVX + ASA vs ASA

Zdarzenie	RVX + ASA vs ASA HR [95% CI]	Populacja
Niedokrwienie kończyn		
Mniejsza amputacja		
Poważna amputacja		
Poważne krwawienie pozaczaszkowe		
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa		

W modelu możliwe przyczyny zgonów podzielone są na sercowo-naczyniowe i pozostałe. Dodatkowo u pacjentów, u których od początku symulacji nie wystąpiło lub wystąpiło zdarzenie główne wyróżniono dodatkowy podział na zgony z powodu: zawału serca, udaru, krwawienia, niewydolności serca, w trakcie procedury sercowo-naczyniowej, nagły zgon sercowo-naczyniowy i inne przyczyny sercowo-naczyniowe. Dla pacjentów po dwóch zdarzeniach głównych nie wyróżniano szczegółowych przyczyn zgonu. Prawdopodobieństwo pozostałych przyczyn zgonów wyznaczono na podstawie danych o prawdopodobieństwie zgonu w ogólnej populacji pomniejszone o odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ryzyko występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych dla terapii referencyjnej (ASA) w cyklu modelu wyznaczono na podstawie wyników badania klinicznego COMPASS. Prawdopodobieństwa zgonów wyznaczono bezpośrednio z danych indywidualnych pacjentów z podgrupy zgodnej z populacją docelową analizy. Ponadto w analizie uwzględniono dodatkowe dane z rejestru REACH, za pomocą których modyfikowano ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych dla terapii referencyjnej w okresie wykraczającym poza horyzont czasowy badania COMPASS. Pozwoliło to na uwzględnienie zwiększającego się ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wraz z wiekiem pacjenta od piątego roku analizy (roczny wzrost ryzyka o HR=1,05). Dla ocenianej interwencji RVX + ASA prawdopodobieństwo zgonu oszacowano przy zastosowaniu współczynnika HR dla poszczególnych zdarzeń również posługując się danymi z badania COMPASS (patrz rozdz. 3.2.4 na str. 34 AE wnioskodawcy).

W wariacie podstawowym modelu założono, że profilaktyka wtórna z zastosowaniem ASA lub RVX + ASA będzie prowadzona w okresie całego życia pacjenta, a w ramach analiz wrażliwości testowano warianty zakładające: maksymalny czas stosowania RVX, możliwość czasowego przerywania profilaktyki/zmiany leczenia oraz możliwość trwałego przerywania leczenia (patrz rozdz. 3.3 na str. 34 AE wnioskodawcy).

Śmiertelność

Prawdopodobieństwo zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe wyznaczono w oparciu o dane z polskich tablic trwania życia dla populacji ogólnej (GUS 2017) i pomniejszono je o ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dane kosztowe

W ramach AE uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków i koszty leczenia zdarzeń głównych (w tym zakończonych zgonem) oraz zdarzeń dodatkowych.

Koszty rywaroksabanu (Xarelto)

Koszt preparatu Xarelto został obliczony na podstawie danych od wnioskodawcy. W analizie podstawowej założono, że nowe opakowanie rywaroksabanu zawierające 56 tabletek w dawce 2,5 mg będzie finansowane w ramach nowej grupy limitowej, a poziom odpłatności zostanie wyznaczony dla limitowej dawki dobowej (LDD) 5 mg. Szczegółowe uzasadnienie tego założenia przedstawiono w Analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 26. Cena preparatu Xarelto – źródło AE wnioskodawcy (analiza podstawowa)

Zawartość opakowania							
2,5 mg, 56 tabl.							

Koszty kwasu acetylosalicylowego

Kwas acetylosalicylowy nie jest refundowany w Polsce. Koszt ASA oszacowano na podstawie cen preparatów zawierających tę substancję sprzedawanych w Polsce widniejących na stronie internetowej Indeks Leków Medycyna Praktyczna (indeks.mp.pl) w dniu 8 lutego 2019 r. Koszt stosowania ASA jest ponoszony w całości przez pacjenta.

Tabela 27. Koszt kwasu askorbinowego – źródło AE wnioskodawcy

Substancja czynna	Koszt za mg [zł]	Dawka dobowa [mg]	Cena za dawkę [zł]
ASA	0,0026	100	0,2584

Koszty zdarzeń

W analizie uwzględniono koszty leczenia zdarzeń głównych (w tym zakończonych zgonem) oraz zdarzeń dodatkowych. W przypadku wystąpienia jednego z trzech zdarzeń głównych założono, że koszty związane z ich leczeniem będą ponoszone w całym horyzoncie czasowym. W fazie ostrej (0-3 mies.) są to głównie koszty związane z hospitalizacją i rehabilitacją, a następnie w dłuższej perspektywie koszty związane z dalszą rehabilitacją oraz z opieką specjalistyczną (kardiolog, neurolog). Dane dotyczące zużycia zasobów przy leczeniu poszczególnych zdarzeń oszacowano przy użyciu danych literaturowych i założeń własnych. W przypadku występowania zdarzeń dodatkowych założono, że wszystkie koszty z nimi związane kumulują się w cyklu, w którym nastąpiło to zdarzenie. Koszt poszczególnych hospitalizacji obliczono na podstawie statystyk JGP za rok 2016, ponieważ dane na rok 2017 nie zawierały informacji w zakresie kosztu hospitalizacji.

Dokładny opis oszacowań kosztów związanych z występowaniem zdarzeń uwzględnionych w modelu znajduje się w rozdz. 3.5.2 na str. 51-65 AE wnioskodawcy. Dane dotyczące kosztów zdarzeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Koszty związane z występowaniem i leczeniem zdarzeń (wariant podstawowy) – źródło AE wnioskodawcy

Zdarzenie	0–3 miesiące		> 3 miesiące	
	NFZ [zł]	NFZ + pacjent [zł]	NFZ [zł]	NFZ + pacjent [zł]
Zdarzenia główne				
MI	11 258,99	11 258,99	42,50	42,50 zł
IS	11 748,52	11 948,52	100,44	204,12 zł
ICH	10 293,41	10 493,41	100,44	204,12 zł
Zdarzenia dodatkowe				
Ostre niedokrwienie kończyn	2 551,61		-	-
Amputacja mniejsza	1 484,77		-	-
Amputacja poważna	11 518,71		-	-
Krwawienie pozaczaszkowe	3 386,78		-	-
ŻChZZ	3 953,75		-	-

Zdarzenie	0–3 miesiące		> 3 miesiące	
	NFZ [zł]	NFZ + pacjent [zł]	NFZ [zł]	NFZ + pacjent [zł]
Zdarzenia zakończone zgonem				
Zgon z powodu MI	9 342,60		-	-
Zgon z powodu udaru	5 130,46		-	-
Zgon z powodu krwawień	4 059,65		-	-
Zgon z powodu HF	3 626,09		-	-
Zgon procedura CV	5 130,46		-	-
Nagły zgon CV	0		-	-
Zgon CV z innych przyczyn	3 626,09		-	-

CV - zdarzenie / procedura sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular), HF – niewydolność serca (ang. heart failure), ICH – udar krwotoczny / krwawienie wewnątrzczaszkowe (ang. intracranial haemorrhage), IS – udar niedokrwienny (ang. ischaemic stroke) MI – zawał serca (ang. myocardial infarction), ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W przypadku wystąpienia dwóch zdarzeń głównych w cyklu w analizie podstawowej przyjmowano wyższy koszt spośród kosztów tych dwóch zdarzeń. Założenie to testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

Użyteczności stanów zdrowia

W wariancie podstawowym AE wnioskodawcy uwzględniono wartości użyteczności uzyskane z badania COMPASS dla populacji docelowej analizy (CAD + IRF + MI) skorygowane o polskie normy użyteczności (Golicki 2010).

Tabela 29. Użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w analizie uzyskane na podstawie badania COMPASS (wariant podstawowy) – źródło AE wnioskodawcy

Zmienna / efekt	EQ-5D	
	Normy polskie	Normy UK
Wolny od zdarzeń, CAD + IFR + MI		
Faza ostra MI		
Stan po MI		
Faza ostra IS		
Stan po IS		
Faza ostra ICH		
Stan po ICH		
Ostre niedokrwienie kończyn		
Przebywa amputacja mniejsza		
Przebyła poważna amputacja		
Poważne krwawienie pozaczaszkowe		
ŻChZZ		

CAD – choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease); ICH – udar krwotoczny / krwawienie wewnątrzczaszkowe (ang. intracranial haemorrhage); IS – udar niedokrwienny (ang. ischaemic stroke); MI – zawał serca (ang. myocardial infarction); ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono również przegląd badań w bazie PubMed w celu oszacowania wartości użyteczności dla stanów zdrowia w modelu, jednak z uwagi na niską jakość odnalezionych danych zdecydowano się nie uwzględniać ich w analizie. Zidentyfikowane wartości użyteczności dla zdarzeń głównych testowano jednak w jednym ze scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Dane dotyczące użyteczności pochodzące z badania COMPASS oraz z wyszukiwania nie pozwalają na określenie wartości użyteczności dla cykli, w których występują dwa zdarzenia główne. W analizie podstawowej wnioskodawcy dla dwóch zdarzeń w tym samym cyklu przyjmowano niższą wartość spośród użyteczności. Założenie to testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.4.3 AE wnioskodawcy na str. 47).

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytycznymi HTA Agencji.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy kosztów użyteczności. W analizie wnioskodawcy znajdują się ponadto wyniki analizy kosztów-efektywności (patrz rozdz. 5, 6 i 7 AE wnioskodawcy).

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej AE – źródło AE wnioskodawcy

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

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji ze względu na wykazanie wyższej skuteczności analizowanej interwencji w porównaniu z terapią standardową nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości:

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 20 scenariuszy. Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki zostały przedstawione w tabeli poniżej. Pogrubieniem oznaczono wartości ICUR przekraczające próg opłacalności 139 953 zł/QALY.

Tabela 32. Jednokierunkowa analiza wrażliwości AE – źródło AE wnioskodawcy

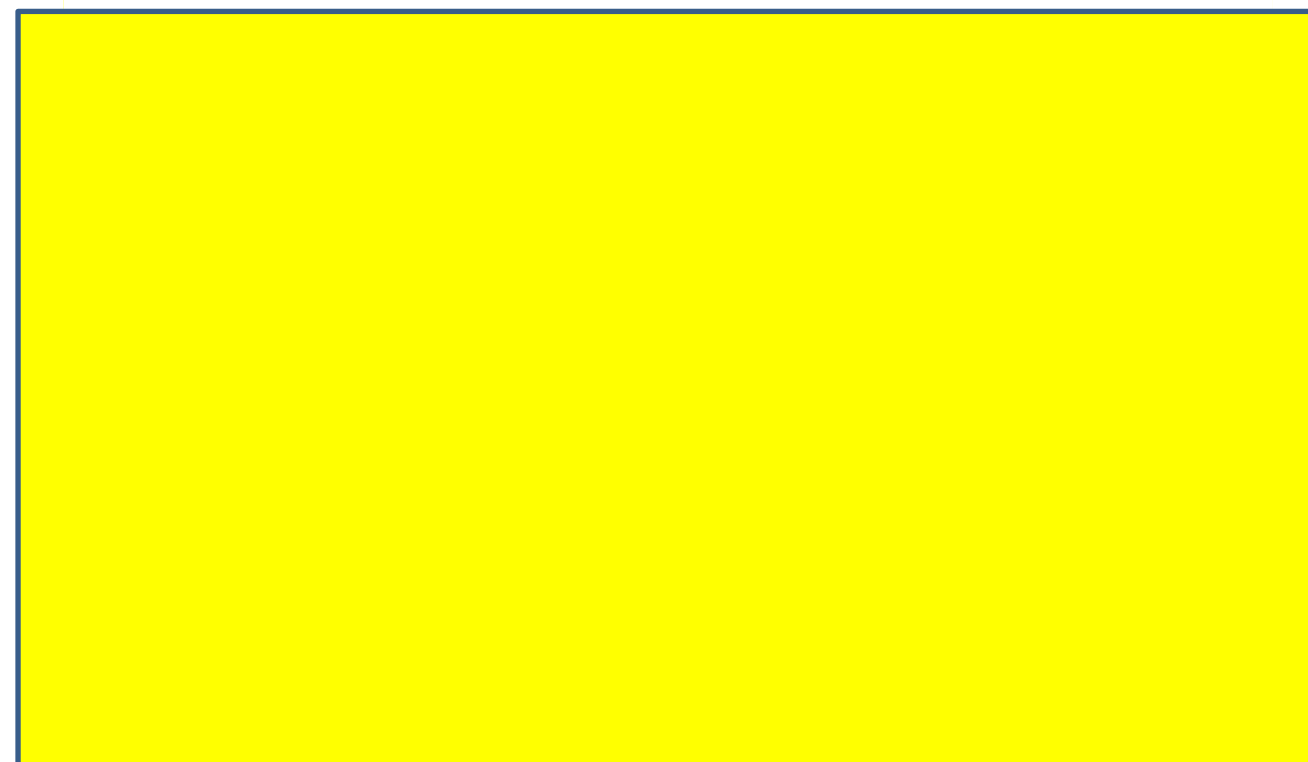
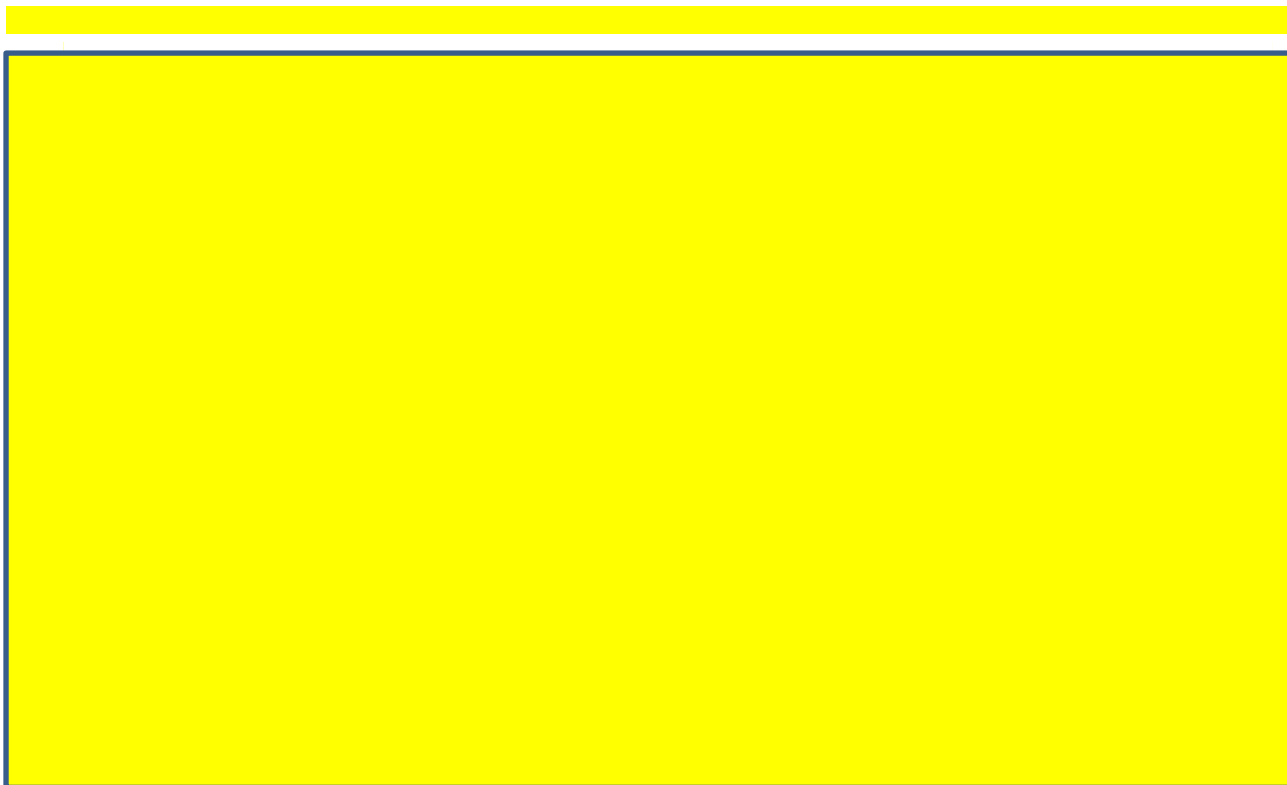
Wariant analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	
	NFZ	NFZ + pacjent
Wariant podstawowy		
Horyzont analizy: 4 lata		
Dyskontowanie: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
Charakterystyka początkowa populacji: badanie COMPASS ogółem		
Korekta zerowych prawdopodobieństw w zakresie prawdopodobieństw zdarzeń dla terapii referencyjnej		
Wartości HR dla RVX+ASA vs ASA jeżeli nie były istotne statystycznie przyjęto jako 1,00		
Maksymalny czas trwania terapii RVX + ASA: 5 lat		
Uwzględnienie czasowego przerywania leczenia		
Uwzględnienie trwałego przerywania leczenia (wpływ na koszty i efekty zdrowotne)		
Uwzględnienie trwałego przerywania leczenia (wpływ tylko na koszty)		
Wartości użyteczności na podstawie COMPASS, normy UK		
Użyteczność dla zdarzeń głównych na podstawie badań z systematycznego przeszukania		
Brak spadku użyteczności dla zdarzeń dodatkowych		
Użyteczności dla stanów złożonych z dwóch zdarzeń głównych: wartość dla drugiego ze zdarzeń		
Użyteczności dla stanów złożonych z dwóch zdarzeń głównych: iloczyn wartości		
Finansowanie Xarelto 2,5 mg: grupa limitowa z rywaroksabanem, apiksabanem i dabiganem		
Koszt leczenia zdarzeń głównych: z uwzględnieniem dodatkowych hospitalizacji		
Koszt zdarzeń zakończonych zgonem: nieuwzględniony		
Koszt dla stanów złożonych z dwóch zdarzeń głównych: suma kosztów obu zdarzeń		
Koszt dla stanów złożonych z dwóch zdarzeń głównych: koszt drugiego ze zdarzeń		
Wariant podstawowy		
Horyzont analizy: 4 lata		
Dyskontowanie: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		
Charakterystyka początkowa populacji: badanie COMPASS ogółem		
Korekta zerowych prawdopodobieństw w zakresie prawdopodobieństw zdarzeń dla terapii referencyjnej		

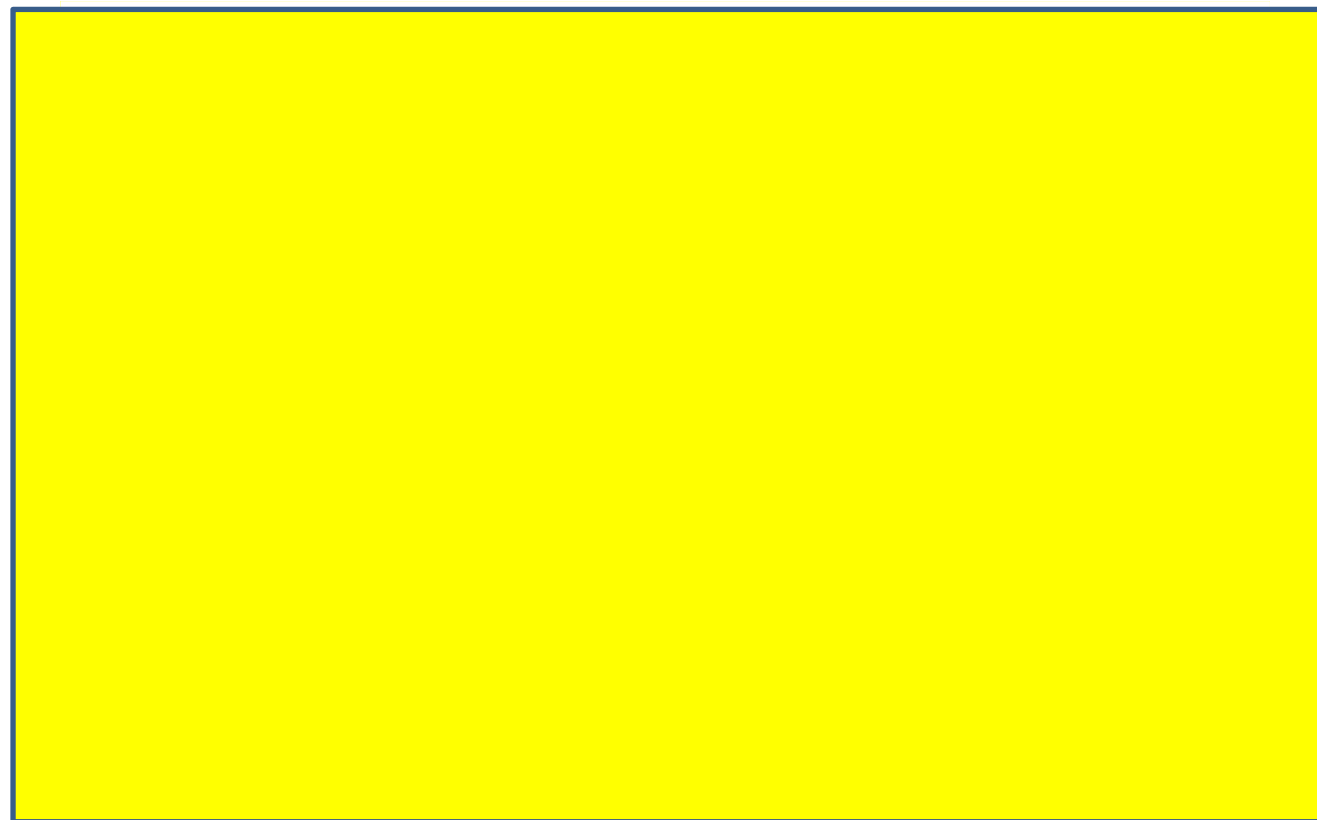
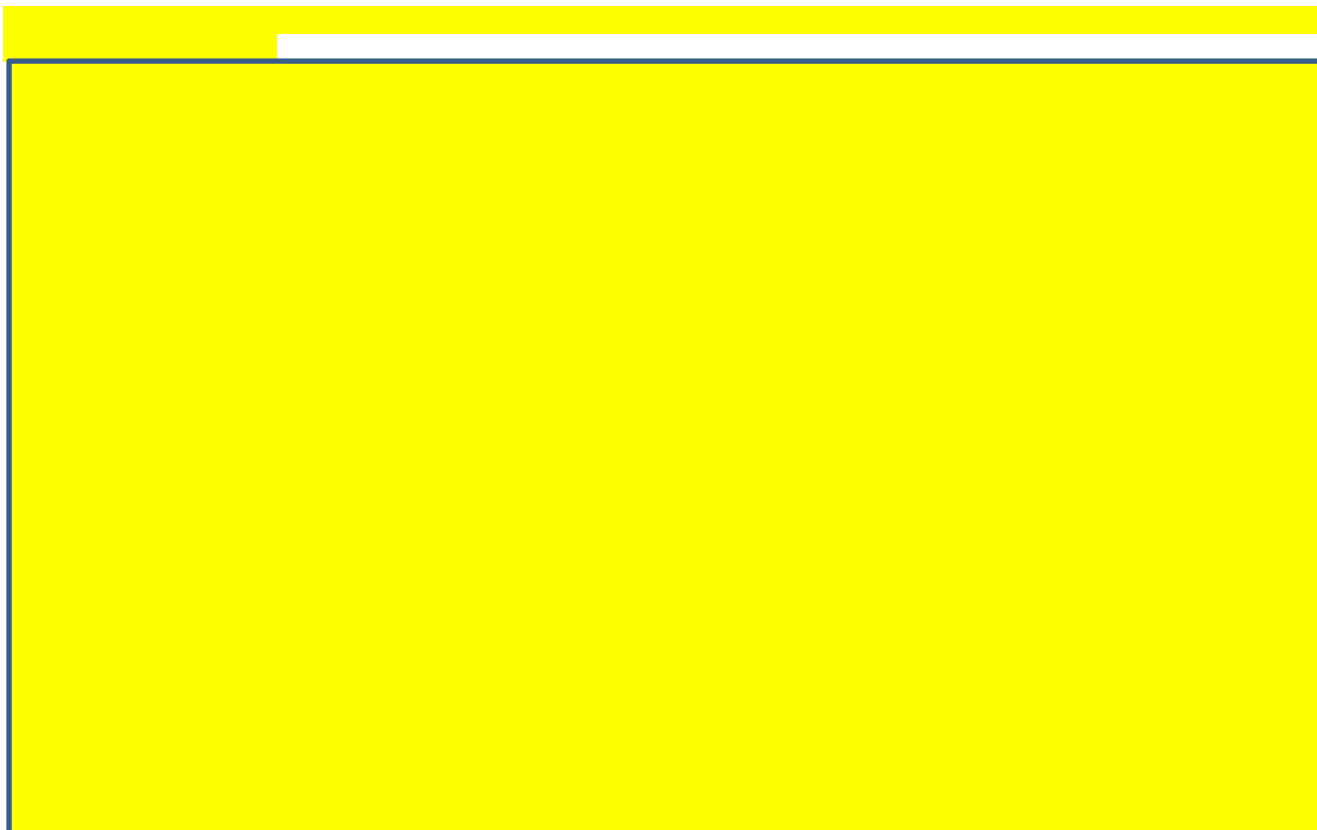
Wariant analizy wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	
	NFZ	NFZ + pacjent
Wartości HR dla RVX+ASA vs ASA jeżeli nie były istotne statystycznie przyjęto jako 1,00	■	■
Maksymalny czas trwania terapii RVX + ASA: 5 lat	■	■
Uwzględnienie czasowego przerywania leczenia	■	■
Uwzględnienie trwałego przerywania leczenia (wpływ na koszty i efekty zdrowotne)	■	■
Uwzględnienie trwałego przerywania leczenia (wpływ tylko na koszty)	■	■
Wartości użyteczności na podstawie COMPASS, normy UK	■	■
Użyteczność dla zdarzeń głównych na podstawie badań z systematycznego przeszukania	■	■
Brak spadku użyteczności dla zdarzeń dodatkowych	■	■
Użyteczności dla stanów złożonych z dwóch zdarzeń głównych: wartość dla drugiego ze zdarzeń	■	■
Użyteczności dla stanów złożonych z dwóch zdarzeń głównych: iloczyn wartości	■	■
Finansowanie Xarelto 2,5 mg: grupa limitowa z rywaroksabanem, apiksabanem i dabiganem	■	■
Koszt leczenia zdarzeń głównych: z uwzględnieniem dodatkowych hospitalizacji	■	■
Koszt zdarzeń zakończonych zgonem: nieuwzględniony	■	■
Koszt dla stanów złożonych z dwóch zdarzeń głównych: suma kosztów obu zdarzeń	■	■
Koszt dla stanów złożonych z dwóch zdarzeń głównych: koszt drugiego ze zdarzeń	■	■

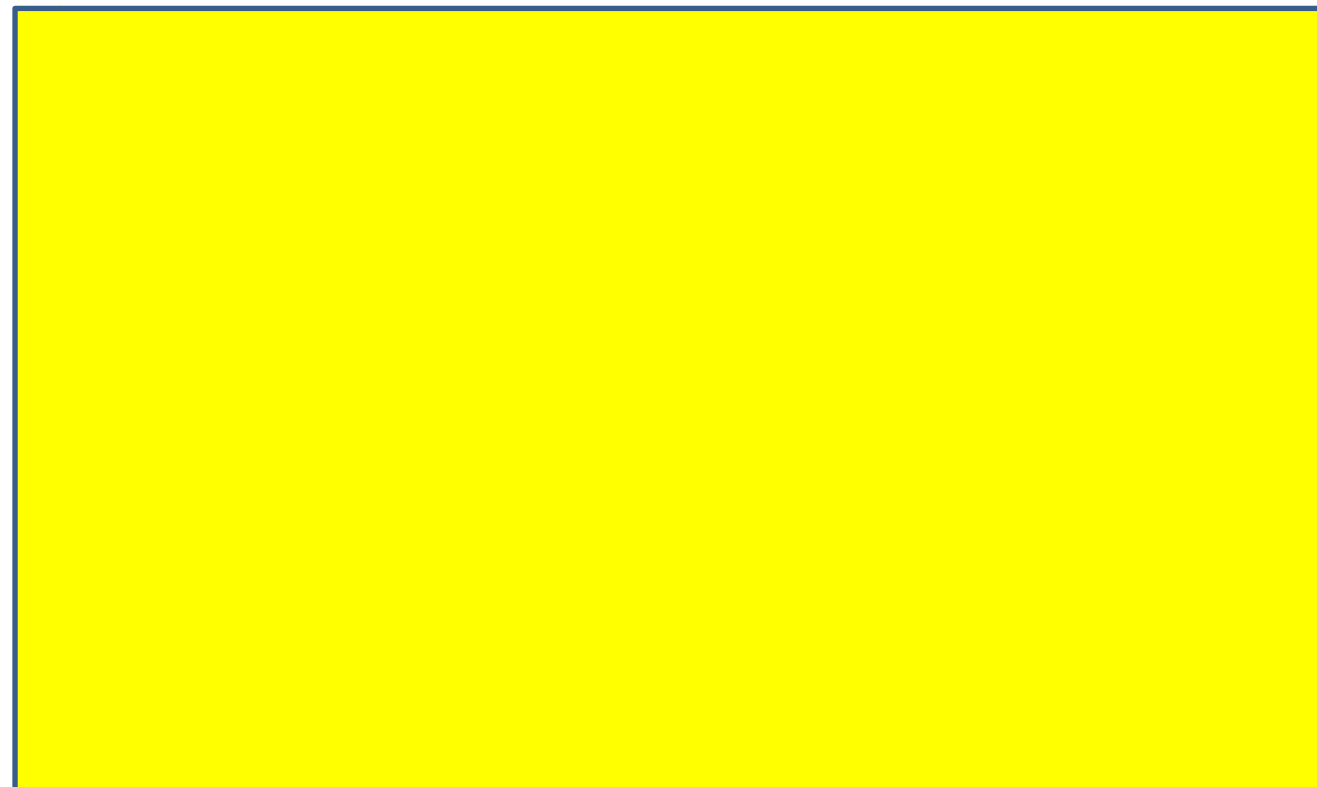
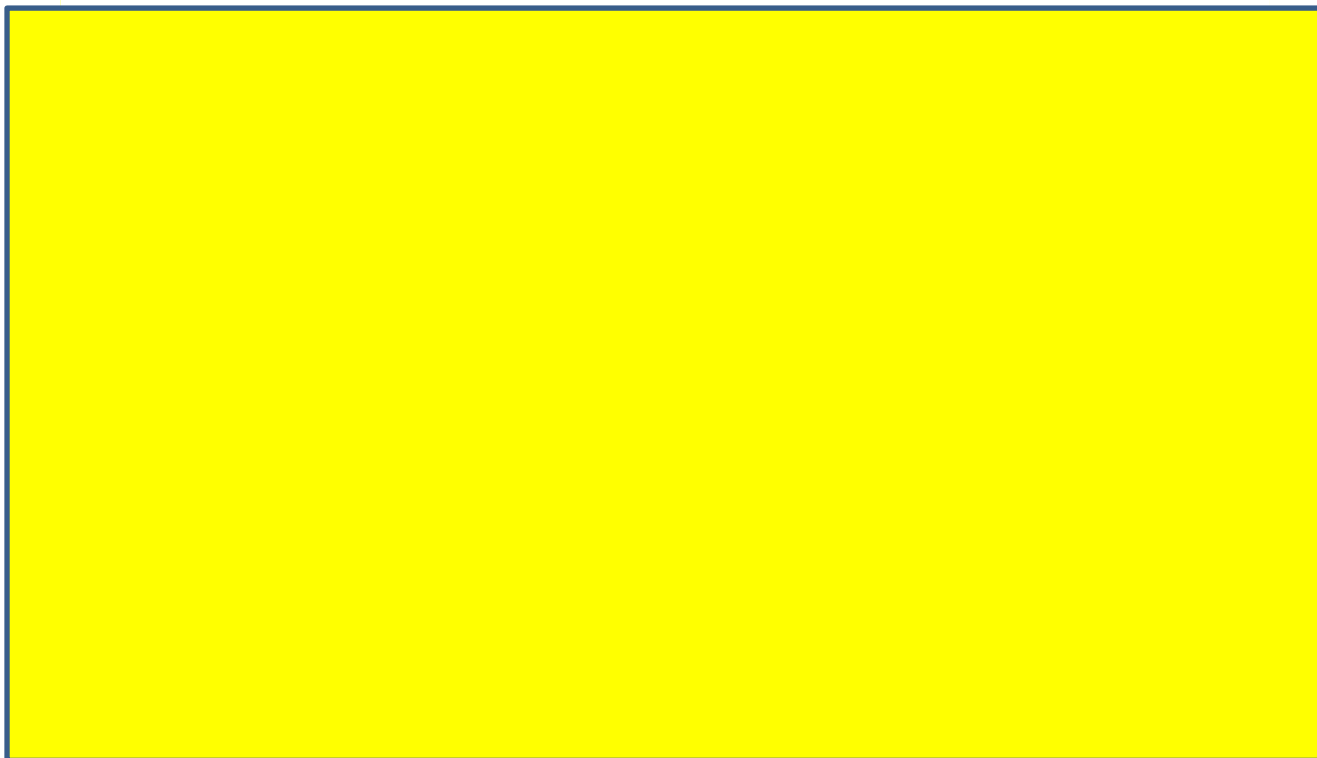
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:

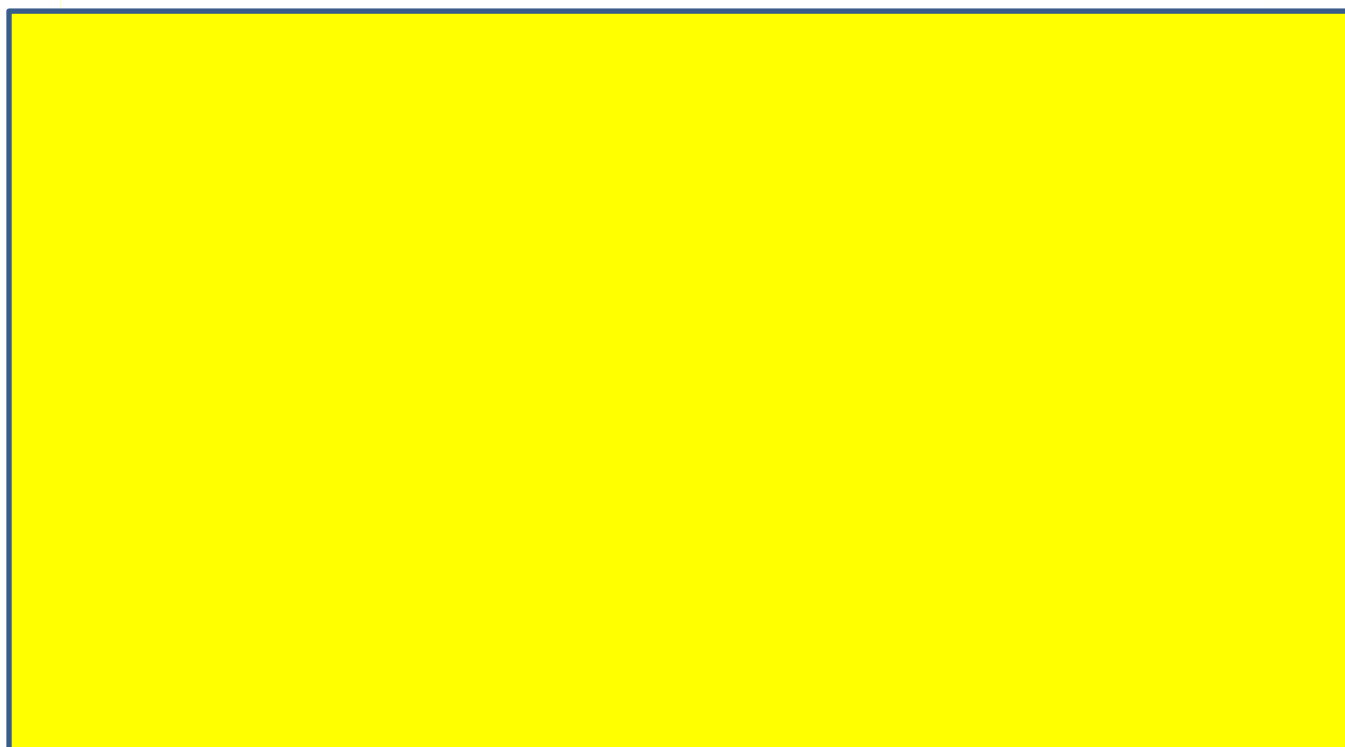
W ramach analizy probabilistycznej wykonano 1000 symulacji przypisując wybrane rozkłady prawdopodobieństwa do poszczególnych parametrów. Wybór rozkładów prawdopodobieństwa dla poszczególnych parametrów/grup parametrów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdz. 2.13 AE wnioskodawcy na str. 26.

Uzyskane przez wnioskodawcę krzywe akceptowalności przedstawiono na wykresach poniżej.









5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja wnioskowana obejmuje dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies. Wprawdzie wnioskowane wskazanie nie precyzuje czy choroba wieńcowa jest w okresie stabilizacji, jednak fakt, iż czas terapii od wystąpienia zawału wynosi ponad rok, należy przyjąć, iż populacja tak określona obejmuje pacjentów ze stabilną CAD.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy.
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 HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 100 analizy ekonomicznej):

- *Obliczenia analizy ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez Zamawiającego. Ewentualne ograniczenia dostosowywanego modelu wynikające z jego struktury (np. w zakresie przejść pomiędzy stanami zdrowia czy założeniem o występowaniu co najwyżej dwóch zdarzeń głównych) przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.*
- *Autorzy oryginalnego modelu przyjęli na podstawie wyników badania COMPASS, że w całym horyzoncie życia pacjenta z symulowanej kohorty mogą wystąpić maksymalnie 2 zdarzenia główne. Maksymalny okres obserwacji w badaniu COMPASS wyniósł 47 miesięcy i jest znacznie krótszy niż horyzont dożywni. Z tego względu średnia liczba zdarzeń określanych w modelu jako zdarzenia główne może być niedoszacowana.*

Komentarz analityków Agencji:

- Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów użyteczności w porównaniu z terapią referencyjną (ASA) jest zasadny ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość terapii skojarzonej RVX +ASA nad ASA.

- Ponadto w analizie podstawowej uwzględniono nieistotne statystycznie wyniki HR dotyczące prawdopodobieństwa występowania zdarzeń uwzględnionych w modelu. Jednakże, zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których wykorzystane zostały jedynie parametry o wykazanej znamienności statystycznej. Przyjęcie powyższych założeń znacząco wpływa uzyskane wyniki (ponad 3-krotny wzrost wartości ICUR).
- Wybór dożywnotnego horyzontu czasowego należy uznać za właściwy, ponieważ zgodnie ze zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi wtórna profilaktyka sercowo-naczyniowa powinna być prowadzona długoterminowo. W związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywnotnym horyzoncie czasowym są jednak obarczone niepewnością. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której dokonał oszacowań dla 4-letniego horyzontu czasowego.
- Wątpliwości analityków Agencji budzi zastosowanie w modelu cykli trzymiesięcznych, co może mieć negatywny wpływ na dokładność oszacowań. Stosunkowo długie cykle w modelu oraz jego prosta struktura wiązały się również z przyjęciem dodatkowych założeń w analizie wnioskodawcy – w przypadku wystąpienia dwóch zdarzeń głównych w cyklu w analizie podstawowej przyjmowano wyższy koszt oraz niższą wartość użyteczności dla tych dwóch zdarzeń. Założenia te były jednak testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 100 analizy ekonomicznej):

- *Nie odnaleziono polskich danych, na podstawie których byłoby możliwe określenie charakterystyki początkowej populacji docelowej.*
- *Dane dotyczące prawdopodobieństw występowania zdarzeń i przechodzenia między stanami zdrowia w modelu dla terapii referencyjnej przyjęto zgodnie z wartościami zaimplementowanymi do oryginalnego modelu, które zostały obliczone na podstawie szczegółowych danych z badania COMPASS. Są to dane nieopublikowane.*
- *Skuteczność terapii RVX + ASA względem terapii referencyjnej ASA określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. W związku z tym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie stanowią również ograniczenie analizy ekonomicznej. Przykładowo część współczynników HR uzyskano od pacjentów z populacji szerszej niż populacja docelowa analizy.*
- *Założenia dotyczące czasu/ zasad prowadzenia profilaktyki zostały przyjęte arbitralnie.*
- *Podobnie, jak w analizie wpływu na budżet, przyjęto, że w przypadku rozpoczęcia refundacji Xarelto w dawce 2,5 mg, będzie on finansowany w ramach osobnej grupy limitowej przy LDD ustalonym na poziomie dawki dobowej równej 5 mg.*
- *W celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń w modelu konieczne było przyjęcie odpowiednich założeń, np. w zakresie sposobu rozliczania świadczeń. Ponadto, wykorzystywano dane ze statystyk JGP NFZ w zakresie kosztów hospitalizacji, pochodzą z roku 2016. Rzeczywiste koszty związane z leczeniem zdarzeń uwzględnionych w modelu mogą być inne niż oszacowano.*
- *W przypadku uwzględnienia w analizie perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, współpłacenie dotyczy głównie kosztów ponoszonych przez pacjenta na leki. W przypadku współpłacenia dla procedur medycznych związanych z leczeniem zdarzeń, uwzględniono wyłącznie współpłacenie pacjenta dla rehabilitacji po udarze. W praktyce do współpłacenia może dochodzić również w przypadku innych zdarzeń i procedur. Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby oszacować ten koszt.*

Komentarz analityków agencji

- Poważnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 47 miesięcy). W AE wnioskodawcy od piątego roku analizy ryzyko zdarzeń głównych oraz zgonów sercowo-naczyniowych oszacowano przy uwzględnieniu wzrostu ryzyka zgodnie z danymi z rejestru REACH (HR=1,03 dla zdarzeń głównych i HR=1,05 dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych). Prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń głównych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych dla schematu RVX + ASA obliczono na podstawie wartości współczynników HR względem terapii referencyjnej ASA z badania COMPASS. Zdaniem analityków Agencji przyjęcie takich założeń, a w szczególności stałego w czasie współczynnika

HR dla porównania wnioskowanej interwencji z terapią referencyjną stanowi bardzo duże uproszczenie analizy i wiąże się ze znacznym ograniczeniem wiarygodności długoterminowych wyników zdrowotnych analizy.

- Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie czasu stosowania profilaktyki RVX + ASA lub ASA w ramach praktyki klinicznej. W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, zgodnie z którym profilaktyka ta stosowana jest dożywotnio, co może nie mieć przełożenia na rzeczywiste obciążenia kosztowe i wyniki zdrowotne.
- Poważnym ograniczeniem analizy zdaniem analityków Agencji jest założenie, zgodnie z którym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Xarelto będzie finansowany w ramach oddzielnej grupy limitowej, chociaż rywaroksaban (Xarelto) jest już refundowany w istniejącej grupie limitowej 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych w innym wskazaniu i w innej dawce. Wnioskodawca przedstawił jedynie wariant analizy wrażliwości, w którym założył, że produkt leczniczy Xarelto w dawce 2,5 mg będzie finansowany w grupie limitowej z lekami zawierającymi substancje czynne: rywaroksaban, apiksaban i dabigatran. Obliczenia w tym wariancie przeprowadzono na podstawie opinii Rady Przejrzystości z 2017 r. (ORP 264/2017) dotyczącej utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne: apixabanum, dabigatranum etexilatam, rivaroxabanum. Z uwagi na fakt, że opinia ta została wydana w 2017 r. i do dnia zakończenia prac nad niniejszą analizą Obwieszczenie MZ nie uległo zmianie w tym zakresie, w opinii analityków Agencji wariant ten jest mało prawdopodobny.
- Ograniczenie analizy stanowi również wykorzystanie w niej danych nieopublikowanych, w tym wspomnianych w analizie wnioskodawcy danych dotyczących prawdopodobieństw występowania zdarzeń i przechodzenia między stanami zdrowia z badania COMPASS, ale również danych dotyczących użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia również z badania COMPASS.
- Ograniczenie analizy stanowi również fakt, że badanie COMPASS nie było zaprojektowane pod względem oceny użyteczności, a liczba uzyskanych kwestionariuszy EQ-5D w tym badaniu była niewielka. Pomimo tego w analizie podstawowej przyjęto dane EQ-5D z badania COMPASS. Wartości użyteczności bazujące na wartościach literaturowych z przeprowadzonego przeglądu systematycznego testowano jednak w jednym ze scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.
- Należy wyraźnie podkreślić, że koszty uwzględnione w modelu są jedynie przybliżeniem realnie ponoszonych kosztów. Uwaga ta odnosi się głównie do kosztów związanych z leczeniem zdarzeń uwzględnionych w modelu, które oszacowano na podstawie danych literaturowych, założeń arbitralnych wnioskodawcy i statystyk JGP z 2016 r. Wykorzystanie danych z roku 2016 w ramach odpowiedzi wnioskodawcy na pismo dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań przez analizy uzasadniono faktem, że rok 2016 jest ostatnim, dla którego raportowane są dane dotyczące kosztów hospitalizacji. W związku z tym w analizie wnioskodawcy zdecydowano się na pozostawienie cen na poziomie z roku 2016 jako ostatnich realnych danych. Ponadto, zgodnie z opinią wnioskodawcy, z uwagi na spodziewany wzrost cen w latach 2017-2018 oraz wyższą skuteczność schematu RVX + ASA względem ASA (co przekłada się na niższą liczbę zdarzeń w ramieniu interwencji ocenianej) podejście to ma charakter konserwatywny.

Ograniczenie analizy stanowi również oszacowanie kosztów ASA na podstawie danych kosztowych dla wszystkich dostępnych na rynku opakowania ASA. Zdaniem analityków Agencji w oszacowaniu kosztów ASA nie powinno się uwzględniać preparatów zawierających ASA w dawkach 300-500 mg. Produkty te są bowiem wskazane w leczeniu stanów ostrych, a nie w profilaktyce sercowo-naczyniowej. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań zgodził się z uwagą Agencji, jednak wskazał, że jej uwzględnienie nie wpłynęłoby na wyniki analizy z perspektywy NFZ i wpłynęłoby jedynie nieznacznie na koszty ASA z perspektywy wspólnej (spadek kosztów dobowych ASA o ok. 0,06 zł na dobę i ok. 20 zł rocznie), co zostało pozytywnie zweryfikowane przez analityków Agencji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że model został zwalidowany przez jego twórców, a w ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano zmian, których poprawność została sprawdzona.

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

Wnioskodawca przeprowadził również walidację konwergencji poprzez wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeszukiwania systematycznego nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dla interwencji uwzględnionych w analizie wnioskodawcy oraz w populacji zgodnej z docelową. Odnaleziono jednak trzy analizy ekonomiczne oceniające skuteczność profilaktyki wtórnej u pacjentów po epizodzie ostrego zespołu wieńcowego. W każdej z nich źródłem danych było badanie ATLAS 2 TIMI 51 przeprowadzone w populacji pacjentów po niedawno przeżytym epizodzie zawału serca lub niestabilnej dławicy piersiowej. Strukturę modeli w analizach oceniono na zbliżoną do modelu wnioskodawcy pod względem zdarzeń uwzględnionych w modelu, jednak z uwagi na różnice w populacji uznano, że bezpośrednie porównywanie wyników nie jest wskazane. Odnaleziono również dwie analizy ekonomiczne oceniające opłacalność terapii RVX + ASA względem ASA w populacji zgodnej z populacją z badania COMPASS. W obu analizach uwzględniono, podobnie jak w analizie wnioskodawcy, zdarzenia takie jak zawał serca i udar mózgu, a w jednej również zdarzenia związane z kończynami, w tym amputacje. W odnalezionych analizach oceniano skuteczność profilaktyki wtórnej u pacjentów po niedawno przeżytym epizodzie OZW, a do badania COMPASS włączano pacjentów po przeżytym zawale serca w ostatnich 20 latach. Ze względu na różnice w populacjach oraz odmienną strukturę modeli w odnalezionych analizach (uwzględniały one tylko trzy stany zdrowia: brak zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzenie sercowo-naczyniowe oraz zgon) nie porównywano ich wyników z wynikami analizy wnioskodawcy.

W zakresie walidacji zewnętrznej wnioskodawca nie odnalazł badań klinicznych ani rejestrów umożliwiających porównanie wejściowych danych klinicznych w modelu ekonomicznym dla wnioskowanej populacji. Odnaleziono jednak publikację Darmon 2018, w której uwzględniono dane z rejestru REACH – dużego, międzynarodowego, prospektywnego rejestru prowadzonego wśród pacjentów z chorobami o podłożu miażdżycowym (choroba wieńcowa, choroba naczyń obwodowych, choroby sercowo-naczyniowe) oraz z wysokim ryzykiem kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Spośród tych pacjentów 17 tys. osób spełniałoby kryteria kwalifikacji do badania COMPASS, a ponad 11 tys. to chorzy z populacji CAD. Populacja docelowa analizy stanowi podgrupę populacji CAD. Wyniki porównania częstości występowania niektórych zdarzeń sercowo-naczyniowych wskazują, że częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych może być [redacted] w praktyce klinicznej niż w badaniu COMPASS ([redacted] dla porównań w zakresie częstości występowania: złożonego punktu składającego się ze zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca lub udaru, zgonów ogółem, zgonów sercowo-naczyniowych oraz zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe). [redacted]

Szczegółowy opis przeprowadzonej walidacji znajduje się w rozdz. 8 na str. 94 i w rozdz. A.1.1 na str. 113 AE wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

[Redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Xarelto stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR<60 ml/min.) oraz zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału wyniósł ≥12 miesięcy.

[Redacted]

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się wieloma ograniczeniami. Poważnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności

wnioskowanego leku (powyżej 47 miesięcy) oraz szereg założeń przyjętych celem uzyskania danych w dłuższej perspektywie czasu. Również założenie o dożywotnim stosowaniu profilaktyki RVX + AXA może nie mieć przełożenia na rzeczywistość.

Ponadto w analizie podstawowej uwzględniono nieistotne statystycznie wyniki HR dotyczące prawdopodobieństwa występowania zdarzeń uwzględnionych w modelu. Jednakże, zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których wykorzystane zostały jedynie parametry o wykazanej znamienności statystycznej. Przyjęcie powyższych założeń znacząco wpływa uzyskane wyniki (ponad 3-krotny wzrost wartości ICUR).

Poważnym ograniczeniem analizy jest również założenie w ramach analizy podstawowej, że lek Xarelto 2,5 mg będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej, chociaż rywaroksaban (Xarelto) jest już refundowany w istniejącej grupie limitowej 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych w innym wskazaniu i w innej dawce.

Ponadto w analizie wykorzystano wiele danych nieopublikowanych dotyczących skuteczności leczenia oraz wartości użyteczności przyjętych w analizie. Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej na podstawie badania COMPASS są obciążone niepewnością również dlatego, że badanie COMPASS nie było zaprojektowane celem oceny użyteczności, a liczba uzyskanych kwestionariuszy EQ-5D w tym badaniu była niewielka.

Należy wyraźnie podkreślić, że koszty uwzględnione w modelu są jedynie przybliżeniem realnie ponoszonych kosztów. Uwaga ta odnosi się głównie do kosztów związanych z leczeniem zdarzeń uwzględnionych w modelu, które oszacowano na podstawie danych literaturowych, założeń arbitralnych i statystyk JGP z 2016 r.

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

Celem analizy jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) refundacji produktu leczniczego Xarelto (rywaroksaban (RVX), w dawce 2,5 mg, stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR<60 ml/min) oraz zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału wynosi ≥ 12 mies.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

Scenariusz „istniejący”

Brak refundacji ocenianego produktu leczniczego w populacji docelowej analizy oraz brak stosowania profilaktyki RVX + ASA, pomimo możliwości zakupu Xarelto w dawce 2,5 mg na rynku prywatnym (od października 2018 r. lek jest dostępny w sprzedaży aptecznej). Założono, iż wszyscy dorośli pacjenci z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie stosują profilaktykę wtórną z zastosowaniem ASA w niskich dawkach (75–100 mg).

Scenariusz „nowy”

Produkt leczniczy Xarelto w dawce 2,5 mg będzie finansowany w ramach wykazu otwartego i zostanie włączony do nowej grupy limitowej. Stopniowo część pacjentów z populacji docelowej leczonych obecnie ASA w niskich dawkach rozpocznie leczenie za pomocą schematu RVX + ASA.

Struktura i zmiana w rynku

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Xarelto, lek ten będzie przejmował udziały rynkowe kwasu acetylosalicylowego stosowanego w monoterapii. Założono, że do terapii RVX + ASA kwalifikować się będą wyłącznie pacjenci obecnie stosujący ASA. Pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania ASA nie będą kwalifikowani do terapii złożonej. W analizie podstawowej przyjęto, że docelowe udziały terapii RVX + ASA w populacji docelowej zostaną osiągnięte od początku drugiego roku refundacji leku Xarelto i wyniosą [redacted]. W pierwszym roku refundacji, udziały RVX + ASA będą rosły liniowo i wyniosą 1/5 w pierwszym kwartale po czym osiągną 4/5 udziałów docelowych w IV kwartale. Prognozowane udziały w rynku oszacowano na podstawie danych z badania ankietowego przeprowadzonego wśród kardiologów i lekarzy pierwszego kontaktu, w którym oceniono skłonność pacjentów do ponoszenia określonych, miesięcznych kosztów leczenia jednym lub więcej niż jednym preparatem kardiologicznym.

Warianty analizy

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w dwóch wariantach: [redacted]

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości parametrów uwzględnionych w analizie. Na podstawie uzyskanych wyników określono wariant minimalny i maksymalny dla całkowitych wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, populacja docelowa analizy ograniczona jest do dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR<60 ml/min) oraz zawałem serca w wywiadzie (czas od jego wystąpienia ≥ 12 mies.).

W analizie wnioskodawcy do oszacowania liczebności populacji wykorzystano: polskie dane demograficzne, polskie dane epidemiologiczne oraz dane z badań i rejestrów, w tym rejestrów polskich: Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca (AMI-PL), Ogólnopolskiego Rejestru Ostkich Zespołów Wieńcowych (PL-ACS) i zagranicznych: Prospective observational longitudinal registry of patients with stable coronary artery disease (CLARIFY). Obliczenia przeprowadzono etapowo, szacując liczebność kolejnych grup pacjentów, składających się na populację docelową:

- pacjentów z przebyłym zawałem serca (MI) w wywiadzie (czas od jego wystąpienia ≥ 12 miesięcy);
- pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (IRF) wśród osób z przebyłym MI w wywiadzie;
- pacjentów z IRF + MI stosujących długoterminową profilaktykę ASA;
- odsetek pacjentów z brakiem przeciwwskazań do stosowania Xarelto.

Do oszacowania liczby pacjentów z przebyłym zawałem serca wykorzystano dane dotyczące liczby pacjentów hospitalizowanych z powodu MI w latach 2000-2020. Obliczenia przeprowadzono w dwóch wariantach w zależności od wykorzystanego źródła danych tj.: na podstawie danych demograficznych skumulowanych z danymi z bazy AMI-PL (Gierlotka 2015) oraz na podstawie danych z Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej. W celu oszacowania liczby unikatowych pacjentów hospitalizowanych z powodu MI po raz pierwszy, powyższe dane skorygowano o odsetek pacjentów z ponownym zawałem bazując na danych pozyskanych z rejestru PL-ACS (Trzeciak 2017, Hawranek 2017, Poloński 2007).

Liczbę pacjentów nowohospitalizowanych pomniejszono o liczbę pacjentów, którzy zmarli w trakcie pobytu w szpitalu oraz o liczbę pacjentów, którzy zmarli w ciągu roku od wypisu ze szpitala. Następnie na podstawie skonstruowanych długookresowych krzywych przeżycia wyznaczono liczbę pacjentów w roku 2020 i 2021, która przeszła zawał serca w okresie ostatnich 20 lat. Śmiertelność związaną z MI oszacowano na podstawie danych z rejestru AMI-PL (Gierlotka 2015), tablic trwania życia oraz duńskiego krajowego rejestru pacjentów z przebyłym MI (Norgaard 2010).

Odsetek pacjentów z IRF (eGFR w zakresie 15-59 ml/min/1,73 m²) wśród osób z przebyłym MI w wywiadzie, wynoszący 23,4%, został obliczony na podstawie danych z rejestru PL-ACS (Hawranek 2017).

Liczbę pacjentów stosujących ASA w ramach długoterminowej profilaktyki zdarzeń zakrzepowych oszacowano bazując na danych dla polskiej populacji z rejestru CLARIFY obejmującego pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową (Stępińska 2014) oraz danych na temat wpływu poziomu eGFR na terapię CAD, dostępnych dla populacji całkowitej uwzględnionej w powyższym rejestrze (Kalra 2014).

Zgodnie z ChPL, podstawowe przeciwwskazanie do stosowania Xarelto w dawce 2,5 mg stanowi wystąpienie nieprawidłowości i stanów stanowiących znaczące ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Ze względu na niepewność danych pozwalających określić odsetek pacjentów, u których występują przeciwwskazania do stosowania Xarelto, w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy przyjęto założenie, że Xarelto będzie stosowany u 100% pacjentów zakwalifikowanych do leczenia (brak przeciwwskazań do stosowania Xarelto u wszystkich pacjentów).

Do obliczenia liczby pacjentów, u których zastosowany zostanie produkt Xarelto 2,5 mg w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wykorzystano dane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród kardiologów i lekarzy pierwszego kontaktu, którego celem była ocena liczby pacjentów, którzy zaakceptowałyby leczenie jednym lub więcej niż jednym lekiem kardiologicznym o określonym koszcie miesięcznej terapii (Segmenter 2012). Wartości kosztowe skorygowano o mnożnik obliczony na podstawie danych GUS o dochodach rozporządzalnych w Polsce z 2017 r. Następnie, bazując na krzywych dopasowania uzyskanych w wyniku estymacji przeprowadzonej metodą najmniejszych kwadratów oszacowano odsetek pacjentów, którzy zaakceptowałyby leczenie przy obliczonym miesięcznym koszcie stosowania Xarelto.

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono różniące kategorie kosztowe zaczerpnięte z AE:

- koszty leków (RVX, ASA),

- koszty leczenia zdarzeń zakrzepowych (sercowo-naczyniowych).

Koszty leków

Przyjęto założenie, że produkt leczniczy Xarelto 2,5 mg będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy ██████████. W obliczeniach przyjęto, iż LDD zostanie ustalona na poziomie równym dawce dobowej, czyli 5 mg.

Koszt ASA oszacowano na podstawie cen preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy, które są w sprzedaży w Polsce. Dane pozyskano z portalu Indeks Leków Medycyna Praktyczna.

Koszty leczenia zdarzeń zakrzepowych (sercowo-naczyniowych)

W analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet możliwe zdarzenia zakrzepowe podzielono na: zdarzenia główne i zdarzenia dodatkowe.

Koszty leczenia powyższych zdarzeń zostały oszacowane w ramach AE.

Grupa limitowa

W analizie podstawowej przyjęto założenie, że produkt leczniczy Xarelto 2,5 mg będzie refundowany w odrębnej grupie limitowej. Limitową dawkę dobową (LDD) przyjęto na poziomie równym dawce dobowej, czyli 5 mg.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy



Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji*

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	██████	██████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	██████	██████

*W ramach analizy wnioskodawcy scenariusz minimalny i maksymalny wynikający z liczebności populacji docelowej nie został określony. Różne warianty wpływające na liczebność populacji docelowej testowane były w ramach analizy wrażliwości.

**Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, w scenariuszu nowym wpływ na liczbę pacjentów stosujących terapię RVX + ASA w populacji docelowej ma zmiana wartości dopłaty pacjenta.




Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący								
Koszty wnioskowanego leku (Xarelto)	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty ASA	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy								
Koszty wnioskowanego leku (Xarelto)	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty ASA	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne								
Koszty wnioskowanego leku (Xarelto)	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty ASA	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■	■	■

*Koszty leczenia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zdarzeń głównych (zawał serca, udar niedokrwienny lub krwotoczny) i dodatkowych (ostre niedokrwienie kończyn, amputacje kończyn, poważne krwawienia pozaczaszkowe, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. 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?	TAK/?	<p>Do przeprowadzenia obliczeń wykorzystano informacje z wielu źródeł, w tym dane z badań i rejestrów polskich i zagranicznych, z których uzyskane wyniki dotyczyły m.in. okresu sprzed 2010 roku (rejestr AMI-PL, PL-ACS, Norgaard 2010) co może wpływać na aktualność oszacowań.</p> <p>Obliczenia przeprowadzono przyjmując wiele założeń upraszczających m.in. arbitralnie przyjęto, że docelowe rozpowszechnienie RVX + ASA zostanie osiągnięte od początku drugiego roku refundacji.</p> <p>Do obliczenia liczby pacjentów, u których zastosowany zostanie produkt Xarelto 2,5 mg w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wykorzystano dane z badania ankietowego z 2012 r., którego celem była m.in. ocena liczby pacjentów, którzy zaakceptowaliby leczenie jednym lub więcej niż jednym lekiem kardiologicznym o określonym koszcie miesięcznej terapii. Ze względu na poważne ograniczenia wynikające z jakości powyższego źródła oraz wątpliwości w zakresie poprawności uzyskanych danych, wyniki oszacowania obciążone są niepewnością.</p> <p>Jednocześnie należy zauważyć, iż brak jest danych pozwalających na bezpośrednie oszacowanie liczebności populacji docelowej. Liczebność populacji docelowej oraz potencjalny odsetek osób, u których Xarelto byłby stosowany po objęciu go refundacją wskazany w przekazanych opiniach eksperckich są zbliżone do wyników uzyskanych w oszacowaniu wnioskodawcy.</p> <p>Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.2.2.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
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	<p>Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.</p> <p>Uwagi do założeń dotyczących innych uwzględnionych świadczeń zamieszczono w rozdziale 5.3.2 analizy ekonomicznej.</p>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjął, że terapia złożona RVX + ASA zastąpi ASA w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Założono, że do terapii RVX + ASA kwalifikować się będą wszyscy pacjenci obecnie stosujący ASA, co można uznać za podejście konserwatywne.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizie klinicznej, wariantie podstawowym analizy ekonomicznej i analizie wpływu na budżet jako komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto kwas acetylosalicylowy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	<p>Pozyskane dane NFZ nie pozwoliły na precyzyjne oszacowanie populacji mogącej stosować lek Xarelto w dawce 2,5 mg w przypadku jego refundacji.</p> <p></p> <p>Niemniej jednak powyższe dane nie pozwalają na wnioskowanie o przyszłej sprzedaży.</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Analitycy Agencji nie mają zastrzeżeń co do wyznaczonego poziomu odpłatności leku Xarelto w dawce 2,5 mg – ██████ w przypadku włączenia go do nowej grupy limitowej.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca w analizie podstawowej proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla produktu Xarelto w dawce 2,5 mg oraz ustalenie LDD na poziomie 5 mg. W uzasadnieniu wskazano, iż w ramach istniejącej grupy limitowej (22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych), w której finansowane są inne prezentacje leku Xarelto, brak jest obecnie refundowanych leków we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy. Analitycy Agencji uznali takie podejście za nieuzasadnione. Szczegółowy komentarz dotyczący tego zagadnienia zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3 oraz 6.2.2.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów wejściowych, w tym liczebności pacjentów po MI, gdzie uwzględniono arbitralnie wartości alternatywne (+/- 10%). W zakresie rozpowszechnienia terapii RVX + ASA, w analizie wrażliwości testowano warianty, w których wykorzystano wartości oszacowane na podstawie badania ankietowego Segmenter 2012 (ograniczenia powyższego badania omówiono w rozdz. 6.2.2). Nie przeprowadzono alternatywnego wariantu oszacowania np. w oparciu o dane sprzedażowe. Wnioskodawca nie uwzględnił ewentualnego wpisania wnioskowanego leku do wykazu leków dostępnych bezpłatnie dla świadczeniobiorców, którzy ukończyli 75. rok życia. Według analityków Agencji, ze względu na wysoką średnią wieku pacjentów stosujących profilaktykę wtórną w przebiegu CAD oraz na brak przeciwwskazań do stosowania leku Xarelto w populacji pacjentów powyżej 75 lat wariant ten powinien zostać uwzględniony w analizie, gdyż może potencjalnie dodatkowo obciążać budżet państwa.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy w zakresie uwzględnionych kosztów:

- W analizie przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Xarelto 2,5 mg w analizowanym wskazaniu będzie on refundowany w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej oraz poziom odpłatności za lek zostanie wyznaczony dla LDD równego 5 mg. W przypadku braku spełnienia tego założenia, wyniki analizy z perspektywy NFZ w zakresie prognozowanych wydatków inkrementalnych oraz w scenariuszu nowym mogą być inne niż oszacowano. W przypadku perspektywy wspólnej ewentualne rozbieżności nie będą duże.

Komentarz analityków Agencji: Podstawowym ograniczeniem przedłożonej analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej. Pomimo przekazania przez Agencję powyższej uwagi w ramach pisma dotyczącego niespełniania wymagań minimalnych, wnioskodawca nie przedstawił odpowiedniego wariantu oszacowania. W uzasadnieniu wnioskodawca wskazał, iż żaden z produktów włączonych do powyższej grupy nie jest refundowany we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, w ramach istniejącej grupy limitowej 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, refundowane są inne prezentacje leku Xarelto (10 mg, 15 mg, 20 mg). W ramach grupy limitowej 22.0 oprócz rywaroksabanu refundowane są również leki zawierające

substancje czynne: apiksaban, dabigatran oraz leki z grupy heparyn: dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna. Wszystkie produkty włączone do grupy 22.0 stosowane są w terapii zdarzeń zakrzepowych. Zdaniem analityków Agencji, ze względu na aktualną kwalifikację innych prezentacji leku Xarelto oraz podobne przeznaczenie kliniczne leków znajdujących się w tej grupie, zasadne jest włączenie leku Xarelto w dawce 2,5 mg do przedmiotowej grupy limitowej.

Wnioskodawca w analizie wrażliwości proponuje utworzenie nowej, hipotetycznej wspólnej grupy limitowej z lekami zawierającymi substancje czynne: rywaroksaban, apiksaban i dabigatran. Należy jednak podkreślić, iż proponowana w powyższym wariantcie grupa limitowa nie istnieje i założenie to nie odzwierciedla rzeczywistej sytuacji refundacyjnej.

- *Koszty związane z występowaniem zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym przyjęto zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej związane z oszacowaniem tych kosztów są również ograniczeniami niniejszej analizy.*

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy w zakresie liczebności populacji:

- *Nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednie wskazanie lub oszacowanie liczebności populacji docelowej. Z tego powodu do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z wielu źródeł danych oraz konieczne było przyjęcie kilku założeń. To wszystko wpływa na poziom niepewności związany z oszacowaniem wielkości populacji.*
- *W analizie przyjęto, że populację docelową w danym roku analizy stanowią pacjenci z przebyłym zawałem serca w ostatnich 20 latach, zgodnie z kryteriami włączenia do badania COMPASS. Tym samym nie uwzględniono potencjalnych osób, które przebyły zawał serca > 20 lat wcześniej.*
- *W oszacowaniach populacji docelowej na rok 2021 nie są uwzględnieni pacjenci z przebyłym MI w roku 2000, którzy stanowią populację docelową w roku 2020. Założenie to może prowadzić do niedoszacowania pacjentów leczonych RVX + ASA w scenariuszu nowym w drugim roku analizy, bowiem pacjenci z przebyłym MI w roku 2000, którzy w scenariuszu nowym rozpoczną terapię RVX + ASA nie będą uwzględnieni w obliczeniach w roku 2021.*
- *W scenariuszu istniejącym nie uwzględniono możliwości stosowania terapii RVX + ASA przez pacjentów z populacji docelowej. Ze względu na dostępność Xarelto w dawce 2,5 mg na rynku prywatnym część osób z populacji docelowej będzie mogła stosować RVX + ASA również w przypadku braku jego refundacji. Tym samym prognozowany w analizie wzrost wydatków z perspektywy NFZ + pacjent w praktyce może być niższy.*
- *Prognozowane docelowe rozpowszechnienie schematu RVX + ASA obliczono na podstawie danych z odnalezionego badania ankietowego z roku 2012, które pozwala na określenie zależności pomiędzy kosztem terapii dla pacjenta a jej przewidywanym rozpowszechnieniem. Wyniki tego badania skorygowano po uwzględnieniu danych o dochodzie rozporządzalnym publikowanych przez GUS⁴, który w ostatnich latach zwiększył się. Badanie to nie dotyczyło przewidywanego rozpowszechnienia terapii RVX, a innych leków kardiologicznych.*
- *Przyjęto arbitralnie, że docelowe rozpowszechnienie RVX + ASA zostanie osiągnięte od początku drugiego roku refundacji.*
- *Ze względu na charakter dostępnych danych prognozowane rozpowszechnienie RVX + ASA zależne jest wyłącznie od poziomu odpłatności pacjenta za leczenie. Nie są uwzględnione ewentualne preferencje pacjenta wynikające z możliwości zastosowania schematu charakteryzującego się wyższą skutecznością niż terapia obecnie dostępna.*

Komentarz analityków Agencji: Wątpliwość budzi zakładana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej oraz liczebność populacji, która będzie stosowała lek Xarelto w dawce 2,5 mg w przypadku objęcia go refundacją. Oprócz ograniczeń zidentyfikowanych przez wnioskodawcę, należy wskazać, iż dane uzyskane z rejestru AMI - PL, PL-ACS i duńskiego badania Norgaard 2010 dotyczą odpowiednio lat 2009-2012, 2007-2006 oraz 1997-2006, co może wpływać na aktualność przeprowadzonych oszacowań.

⁴Do obliczeń wykorzystano mnożnik stanowiący stosunek dochodu rozporządzalnego w 2017 roku do dochodu rozporządzalnego w 2012 roku. Dochód rozporządzalny stanowi sumę bieżących dochodów gospodarstw domowych, pomniejszona o zaliczki na podatek dochodowy, o podatki od dochodów z własności, podatki płacone przez osoby pracujące na własny rachunek (...) oraz o składki na ubezpieczenie społeczne i zdrowotne. https://stat.gov.pl/metainformacje/sloownik-pojec/pojecia-stosowane-w-statystyce-publicznej/63_pojecie.html

Ponadto, scenariusz minimalny i maksymalny analizy wnioskodawcy nie jest oparty na oszacowaniach populacyjnych. Należy również wskazać, iż zgodnie z konstrukcją modelu wnioskodawcy zmiana wartości dopłaty pacjenta wpływa na zmianę rozpowszechnienia terapii RVX + ASA w populacji docelowej. Przykładowo w obliczeniach dla hipotetycznej grupy limitowej (jeden z wariantów analizy wrażliwości – wariant minimalny) w skutek wzrostu dopłaty pacjenta dochodzi do spadku liczebności populacji. Zmiana ta jest wynikiem wzrostu dopłaty pacjenta za lek.

Do obliczenia liczby pacjentów, u których zastosowany zostanie produkt Xarelto 2,5 mg w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wykorzystano dane z badania ankietowego z 2012 (Segmenter 2012). Należy podkreślić, iż brak jest dostępu do pełnego raportu/publikacji przedstawiającego jego szczegółowe założenia i wyniki. W publikacji przekazanej przez wnioskodawcę przedstawiono jedynie krótkie podsumowanie wyników i założeń, które mogą wskazywać, iż powyższe badanie ukierunkowane było na ocenę akceptacji terapii w zależności od kosztów za antagonistów wapnia lub ewentualnie inne leki kardiologiczne. Ponadto w badaniu tym, lekarze kardiologowie i lekarze POZ odpowiadali na pytanie, u jakiej części pacjentów mogliby zastosować terapię, przy określonym miesięcznym koszcie leczenia jednym lub więcej niż jednym preparatem kardiologicznym. Należy zauważyć, iż ocena dokonywana przez lekarzy może nie odzwierciedlać realnych preferencji pacjentów. Biorąc pod uwagę wątpliwości w zakresie wykorzystanych danych oraz poważne ograniczenia wynikające z jakości powyższego źródła, oszacowanie rozpowszechnienia RVX + ASA przeprowadzone przez wnioskodawcę obarczone jest dużą niepewnością.

Dodatkowe ograniczenia AWB zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Brak testowania w ramach analizy wrażliwości scenariusza, w którym rozpowszechnienie terapii RVX + ASA, oszacowane jest na podstawie alternatywnych źródeł danych niż publikacja Segmenter 2012 (ograniczenia jakościowe powyższego badania zostały omówione powyżej). Nie przeprowadzono alternatywnych obliczeń bazujących na innych doniesieniach np. sprzedażowych. Ponadto zakres zmienności dla parametru liczebność pacjentów po MI oparto na arbitralnym założeniu, iż wielkość populacji różni się od wariantu podstawowego o +/- 10%.

•

- Zidentyfikowano również niespójność treści analizy i pliku obliczeniowego. W treści analizy wskazano, iż w wariantcie hipotetycznej grupy limitowej Xarelto 2,5 mg (str. 42). przy założeniu LDD na poziomie 5 mg.

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla kluczowych, zdaniem wnioskodawcy, parametrów wejściowych. W analizie testowano następujące parametry: liczebność osób z przebyłym MI, liczebność osób z IRF wśród osób z przebyłym MI, liczebność osób stosujących profilaktykę ASA wśród IFR + MI, uwzględnienie przeciwwskazań do stosowania Xarelto, rozpowszechnienie RVX + ASA, kwalifikację leku Xarelto 2,5 mg do alternatywnej grupy limitowej, koszty związane z występowaniem zdarzeń. Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny i maksymalny dla całkowitych wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie podstawowej (szczegóły przedstawiają poniższe tabele).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla wariantów minimalnego i maksymalnego, które w największym stopniu wpływają na uzyskane koszty inkrementalne w scenariuszu podstawowym AWB.

Tabela 39 Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego, przy i bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa					
Wariant minimalny:					
Wariant maksymalny					

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla pozostałych scenariuszy testowanych w AWB wnioskodawcy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AWB wnioskodawcy, rozdz. A.1.1 i A.1.2.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, przy uwzględnieniu RSS

Parametr analizy (wariant podstawowy)	Wariant testowany	Wydatki inkrementalne			
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	I				

Parametr analizy (wariant podstawowy)	Wariant testowany	Wydatki inkrementalne			
		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt leczenia zdarzeń głównych					

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których oszacowano inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, dla wariantu, w którym produkt Xarelto po objęciu refundacją zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej, tj. 22.0 – *Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych* – [redacted]. W jednym ze scenariuszy założono, że limitowa dawka dobową (LDD), na podstawie której obliczane są poziomy odpłatności pacjenta dla każdego z opakowań będzie równa 5 mg (dawka dobową zgodna z ChPL), a w scenariuszu drugim założono, że LDD będzie wynosić 10 mg (tak jak w przypadku preparatów Xarelto znajdujących się już na liście refundacyjnej). W obliczeniach Agencji korzystano z arkusza kalkulacyjnego dostarczonego przez wnioskodawcę. Rozpowszechnienie terapii RVX + ASA przyjęto zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy tj. [redacted] (osiągnięte od początku drugiego roku analiz). [redacted]

Tabela 41. Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego, przy braku uwzględnienia RSS w zależności od klasyfikacji do grupy limitowej oraz od przyjętego LDD

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
LDD = 5mg				
Analiza podstawowa wnioskodawcy				
Analiza wrażliwości wnioskodawcy (hipotetyczna grupa limitowa)*				
Xarelto refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej				

Wariant analizy	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
LDD = 10mg				
Xarelto refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej	■	■	■	■

*wyniki uwzględniające korektę ceny detalicznej leku stanowiącego podstawę limitu dokonaną przez Analityków Agencji oraz rozpowszechnienia terapii RVX + ASA przyjęto zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy tj. ■■■■■

Tabela 42 Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego, przy i bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy		Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		I rok	II rok	I rok	II rok
■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■	■	■	■	■
	■■■■■	■	■	■	■
■■■■■ ■■■■■	■	■	■	■	■
	■■■■■	■	■	■	■

6.3. Komentarz Agencji

Podstawowym założeniem wnioskodawcy było zakwalifikowanie leku do nowej grupy limitowej oraz ustalenie LDD na poziomie 5 mg. Zdaniem analityków Agencji, ze względu na podobne przeznaczenie kliniczne tj. terapia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz aktualną refundację innych prezentacji leku Xarelto w ramach grupy limitowej 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, zasadne jest włączenie ocenianego leku Xarelto do przedmiotowej grupy limitowej.

Pomimo przekazania przez Agencję uwagi tym zakresie w ramach pisma dotyczącego niespełniania wymagań minimalnych przez analizy, wnioskodawca nie przedstawił oszacowania uwzględniającego powyższe założenie.

W związku z tym w ramach obliczeń własnych, analitycy Agencji oszacowali wydatki inkrementalne przy założeniu kwalifikacji Xarelto 2,5 mg do istniejącej grupy limitowej (22.0), w dwóch wariantach, dla wartości LDD przyjętej jak dla obecnie refundowanych prezentacji produktu Xarelto, tj. 10 mg oraz zgodnie z propozycją wnioskodawcy, tj. 5 mg (dawka dobową wg ChPL).

Niemniej jednak, dotychczas brak jest implementacji powyższej opinii. W związku z tym, na podstawie wyników uzyskanych w tym wariantcie nie można wnioskować o zasadności jego przyjęcia jako scenariusza podstawowego.

Ponadto wątpliwości budzi również zakładana przez wnioskodawcę liczebność populacji, która będzie stosowała lek Xarelto w dawce 2,5 mg w przypadku objęcia go refundacją. Oszacowanie liczebności w znacznym stopniu oparte jest na jednym badaniu Segmenter 2012, do którego pełnej treści nie ma dostępu. Wątpliwości budzą również same założenia publikacji. Badanie ukierunkowane było na ocenę leków kardiologicznych, innych niż oceniany w przedmiotowej analizie rywaroksaban. Ponadto, w badaniu tym, lekarze kardiologzy i lekarze POZ określali skłonność pacjentów do leczenia jednym lub więcej niż jednym preparatem kardiologicznym w zależności od określonego miesięcznego kosztu terapii. Należy zauważyć, iż ocena dokonywana przez lekarzy może nie odzwierciedlać realnych preferencji pacjentów. Podkreślenia wymaga również fakt, iż uzyskane dane wykorzystano zarówno w analizie podstawowej, jak i wrażliwości.

Niemniej jednak, brak jest danych pozwalających na bezpośrednie oszacowanie liczebności populacji docelowej. W przekazanej opinii eksperckiej prof. Zubilewicz wskazuje, iż liczebność populacji docelowej wynosi ok 150 tys. osób, a odsetek osób, u których Xarelto byłby stosowany po objęciu refundacją ok. 25%. Dane wskazane w opinii przekazanej przez eksperta są spójne z wynikami uzyskanymi w oszacowaniu wnioskodawcy.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż w praktyce, największy wpływ na docelowe rozpowszechnienie leku Xarelto 2,5 mg będzie mieć wysokość dopłaty pacjenta, która uzależniona jest zarówno od kwalifikacji do grupy limitowej, jak i wnioskowanej ceny leku. Ponadto należy zauważyć, iż część pacjentów z analizowanym wskazaniem jest już skutecznie leczona z zastosowaniem ASA. U tych pacjentów może nie występować konieczność rozszerzania terapii o drugi lek, który wiąże się wprawdzie z wyższą skutecznością, ale prowadzi do częstszych krwawień w populacji z chorobą wieńcową i podnosi znacząco koszt terapii.

Ponadto zgodnie z ChPL, Xarelto w dawce 2,5 mg może być stosowany u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym z podwyższonymi biomarkerami sercowymi. Natomiast oceniane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz z zawałem serca w wywiadzie (czas od jego wystąpienia ≥ 12 mies.). W związku z tym, w celu uniknięcia możliwego nadużywania ocenianej technologii, przestrzeganie czasu do rozpoczęcia profilaktyki RVX + ASA u pacjentów po zawale oraz odpowiednie monitorowanie, szczególnie w zakresie czynności nerek jest konieczne.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności, obejmuje możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji: darbepoetyny, golimumabu, pleryksaforu, omalizumabumu oraz wigabatryny, a także z obniżenia cen leków przy wydawaniu kolejnych decyzji refundacyjnych. Wnioskodawca przyjął założenie zgodne z art. 13 ust. 6 pkt 1 Ustawy refundacyjnej, zgodnie z którym urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat, uwzględniając jedynie koszty leków. Roczne koszty refundacji leków przyjęto zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami za okres ostatnich 12 miesięcy dostępnym na czas składania wniosku, tj. listopad 2017-październik 2018 r.

Wyniki przedstawiono w ujęciu rocznym, które pokazuje proporcjonalne oszczędności wynikające z redukcji cen leków będących przedmiotem analizy racjonalizacyjnej.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie wygeneruje oszczędności w wysokości ok. [redacted] PLN w pierwszym roku oraz [redacted] PLN w drugim roku, co wystarczy na pokrycie wydatków, związanych z objęciem refundacją leku Xarelto we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu podstawowym.

Tabela 43. Inkrementalny wynik Analizy racjonalizacyjnej oraz Analizy wpływu na budżet dla scenariusza podstawowego [redacted] [PLN]

Wynik	Suma w okresie horyzontu analizy w mln PLN	
	[redacted]	
	I rok	II rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	

Komentarz analityków Agencji:

[redacted]. Wnioskodawca tłumaczył to w następujący sposób: *wariant podstawowy analizy wpływu na budżet jest wariantem najbardziej prawdopodobnym, tym samym w ramach analizy racjonalizacyjnej skupiono się na znalezieniu rozwiązań, które pozwolą na pokrycie wzrostu wydatków płatnika publicznego w wariantcie podstawowym analizy. Treść Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie prawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (...) nie wskazuje, że w ramach analizy racjonalizacyjnej należy odnieść się do prognozowanych możliwie maksymalnych wydatków płatnika publicznego. Zdaniem analityków Agencji jest to podejście niewłaściwe.* [redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W dniu 31.05.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dla produktu Xarelto (rywaroksaban). Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.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/>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje refundacyjne wraz z ich uzasadnieniami.

Tabela 44 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla leku Xarelto

Organizacja, rok	Nazwa leku	Wskazanie refundacyjne	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC, 2019 Szkocja	Xarelto	Prewencja incydentów miażdżycowo-zakrzepowych w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową, chorobą tętnic obwodowych z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.	<u>Stanowisko:</u> pozytywne z ograniczeniem, iż Xarelto powinien być stosowany u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową nie wymagających podwójnej terapii przeciwplatekowej. <u>Uzasadnienie:</u> Rywaroksaban w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym w małej dawce redukuje częstość wystąpienia złożonego punktu końcowego badania RCT obejmującego udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawał, przede wszystkim w wyniku redukcji liczby udarów i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Rywaroksaban zwiększał ryzyko poważnego krwawienia.
CADTH, 2018 Kanada	Xarelto	Leczenie pacjentów z chorobą wieńcową i/lub chorobą tętnic obwodowych.	<u>Stanowisko:</u> pozytywne, dla pacjentów z CAD i PAD <u>Uzasadnienie:</u> W badaniu randomizowanym wykazano, że rywaroksaban w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym (75-100 mg) zapobiega udarowi, zawałowi serca, zgonowi z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także zmniejsza ryzyko ostrego niedokrwienia kończyn i zgonu.

CAD – stabilna choroba wieńcowa, PAD – choroba tętnic obwodowych

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu Xarelto w leczeniu pacjentów z chorobą wieńcową (SMC 2019, CADTH 2018).

Należy zauważyć, że wskazania określone w powyższych rekomendacjach są szersze niż wskazanie rozpatrywane w niniejszej analizie. Populacja objęta przedmiotowym wnioskiem uwzględnia podanie rywaroksabanu jedynie osobom ze stabilną chorobą wieńcową, niewydolnością nerek eGFR<60ml/min oraz przebyłym zawałem serca ≥12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Odnaleziono również rekomendację NICE z 2015 roku, która dotyczyła zapobiegania zdarzeniom niepożądanym po ostrym zespole wieńcowym. Wytyczne wskazują, że decyzja o kontynuacji leczenia z wykorzystaniem Xarelto 2,5 mg w terapii skojarzonej z ASA w dawce 75-100 mg powinna zostać podjęta najpóźniej 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wskazuje to na możliwość leczenia długofalowego u pacjentów, których stan się ustabilizował, czyli u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Wyszukano również informację o planowanej na sierpień 2019 r. publikacji rekomendacji NICE dotyczącej łączonej terapii rywaroksaban + ASA w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową lub chorobą tętnic obwodowych.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Dania	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Grecja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Holandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Nierefundowany	Nierefundowany	Nierefundowany	
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Refundowany; []	Brak ograniczeń	[]
Norwegia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Portugalia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowenia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Refundowany; []	Brak ograniczeń	[]
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Wielka Brytania	Refundowany; []	Brak ograniczeń	[]
Włochy	Nierefundowany	Nie dotyczy	

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2016 rok (http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en;_dostęp: 29.05.2019)

Według informacji przedstawionych we wnioskach produkt leczniczy Xarelto jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA: w Niemczech, Szwecji i Wielkiej Brytanii (na 31 wskazanych). []

 Lek nie jest refundowany w żadnym z krajów o PKB zbliżonym do Polski.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.04.2019 r. znak PLR. 4600.218.2019.1.MK, 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. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Xarelto (rivaroxabanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125.

Wnioskowana kategoria dostępności to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Proponowana cena zbytu netto dla leku wynosi:

- ██████████.

Lek ma być dostępny za ██████████, co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 2.

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla leku Xarelto 2,5 mg osobnej grupy limitowej. Należy zauważyć, iż zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, w ramach grupy limitowej 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, refundowane są inne prezentacje leku Xarelto (10 mg, 15 mg, 20 mg). Ponadto w ramach grupy limitowej 22.0 oprócz rywaroksabanu refundowane są również leki zawierające substancje czynne: apiksaban, dabigatran oraz leki z grupy heparyn: dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna. Należy zauważyć, iż zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową (...) przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności. Zdaniem analityków Agencji, ze względu na aktualną kwalifikację innych leków stosowanych w terapii i profilaktyce zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym innych prezentacji leku zasadne jest włączenie leku Xarelto w dawce 2,5 mg do przedmiotowej grupy limitowej.

W przypadku finansowania leku Xarelto 2,5 mg w ramach grupy limitowej 22.0 i niezmienionej cenie wnioskowanego leku, odpłatność pacjenta za opakowanie wyniosłaby: ██████████ w przypadku LDD = 10 mg lub ██████████ gdy LDD = 5 mg. W przypadku utworzenia nowej grupy limitowej odpłatność pacjenta wyniosłaby ██████████.

Lek Xarelto 2,5 mg nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Agencja oceniała zasadność finansowania ze środków publicznych Xarelto (rywaroksaban) w dawce 15 mg w leczeniu zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych (inne wskazania kliniczne i inne dawki niż aktualnie oceniane). Zarówno Rekomendacja Prezesa, jak i Stanowisko Rady Przejrzystości były negatywne we wskazaniu: „Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych”. Jednocześnie Rekomendacja Prezesa oraz Stanowisko Rady Przejrzystości były pozytywne dla wskazania: „Xarelto (rywaroksaban) u chorych z zatorowością płucną (ZP) oraz w profilaktyce nawrotowej ZZG 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.

Problem zdrowotny

Stabilna choroba wieńcowa (ICD-10 I25) to zespół kliniczny objawiający się występowaniem bólu, ucisku, pieczenia lub dławienia w klatce piersiowej, wywołanych wysiłkiem fizycznym lub stresem. Ból ten może również występować samoistnie. Stabilna choroba wieńcowa jest spowodowana przez dostarczanie niewystarczającej ilości tlenu i substancji odżywczych do mięśnia sercowego.

Częstość występowania dławicy piersiowej zwiększa się u obu płci z wiekiem i wynosi:

- 5-7% u kobiet w wieku 45-64 lat,
- 10-12% u kobiet w wieku 65-84 lat,
- 4-7% u mężczyzn w wieku 45-64 lat,
- 12-14% u mężczyzn w wieku 65-84 lat.

Zapadalność na dławicę piersiową wynosi 2-4/1000, a chorobowość 20-40/1000. Roczną zapadalność na niepowikłaną dławicę piersiową szacuje się na 1,0% wśród mężczyzn i kobiet w wieku 45-65 lat, 4% wśród kobiet i mężczyzn w wieku 75-84 lat. Roczna śmiertelność według oszacowań wynosi 1,2-3,8%. Roczna śmiertelność z przyczyn sercowych wynosi 0,6-1,4%.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej technologii obrał kwas acetylosalicylowy. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi jest on powszechnie stosowany w ramach prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Kwas acetylosalicylowy nie jest refundowany w Polsce. Należy mieć na uwadze fakt, że koszt ASA jest niski oraz terapia tym produktem leczniczym stanowi powszechną praktykę kliniczną w Polsce.

Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto na jednym, wysokiej jakości, randomizowanym badaniu klinicznym COMPASS, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo RVX w skojarzeniu z ASA w porównaniu z ASA w monoterapii.

Populacja w badaniu COMPASS nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej pod względem zawału serca w wywiadzie oraz niewydolności nerek – nie były to kryteria konieczne do włączenia pacjenta do badania COMPASS.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania COMPASS stanowił punkt złożony i obejmował wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub udaru mózgu, lub zawału serca.

W badaniu COMPASS w populacji CAD oceniano także łączną korzyść kliniczną (ang. *net clinical benefit*), na którą składały się poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz krwawienie zakończone zgonem/objawowe krwawienie w miejscu krytycznym. Wykazano, że korzyści z redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych przewyższają ryzyko związane z krwawieniami, natomiast należy mieć na uwadze, że ze względu na przewlekły charakter stosowania ocenianej interwencji, istotnym ograniczeniem jest stosunkowo krótki czas stosowania interwencji w badaniu, który uniemożliwia wnioskowanie o odległych skutkach przyjmowania wnioskowanej terapii, jej wpływie na przeżycie czy ryzyko krwawienia po wieloletnim stosowaniu.

Nie odnaleziono badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, co uniemożliwia potwierdzenie wniosków odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w praktyce.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując terapię skojarzoną produktem leczniczym Xarelto i kwasem acetylosalicylowym z monoterapią kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącymi

zaburzeniami czynności nerek (eGFR<60 ml/min) oraz zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału wyniósł ≥ 12 miesięcy.

W opinii analityków Agencji ze względu na wykazanie wyższej skuteczności analizowanej interwencji w porównaniu z terapią standardową nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 20 scenariuszy.

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się wieloma ograniczeniami, takimi jak: uwzględnienie efektów nieistotnych statystycznie (wyniki HR dotyczące prawdopodobieństwa występowania zdarzeń uwzględnionych w modelu), brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 47 miesięcy leczenia), brak danych dowodów potwierdzających dożywotnie stosowanie profilaktyki RVX + ASA w praktyce klinicznej, założenie w ramach analizy podstawowej, że lek Xarelto 2,5 mg będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej, chociaż rywaroksaban (Xarelto) jest już refundowany w istniejącej grupie limitowej 22.0, wykorzystanie w analizie danych nieopublikowanych dotyczących skuteczności leczenia oraz wartości użyteczności, niska jakość danych dotyczących wartości użyteczności z badania COMPASS oraz oszacowanie kosztów zdarzeń uwzględnionych w modelu na podstawie danych literaturowych, założeń arbitralnych i statystyk JGP z 2016 r.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca założył utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Xarelto 2,5 mg. Zdaniem analityków Agencji, ze względu na aktualną kwalifikację innych leków stosowanych w terapii i profilaktyce zdarzeń zakrzepowozatorowych, w tym innych prezentacji leku Xarelto do istniejącej grupy limitowej tj. 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, oceniany Xarelto w dawce 2,5 mg spełnia przesłanki, aby zostać włączonym do przedmiotowej grupy limitowej.

W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których oszacowano inkrementalne wydatki w przypadku, w którym produkt Xarelto po objęciu refundacją zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej.

Ograniczeniem przedłożonej analizy jest niepewność związana z oszacowaniami liczebności populacji. W ramach analizy podstawowej wnioskodawcy scenariusz minimalny i maksymalny wynikający z liczebności populacji nie został określony. Obliczenia przeprowadzono przyjmując wiele założeń upraszczających. Ponadto, do obliczenia liczby pacjentów, u których zastosowany zostanie produkt Xarelto 2,5 mg w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zarówno w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości wykorzystano dane z badania ankietowego z 2012 r., którego celem była m.in. ocena liczby pacjentów, którzy zaakceptowaliby leczenie jednym lub więcej niż jednym lekiem kardiologicznym o określonym koszcie miesięcznej terapii dokonywana przez lekarzy kardiologów i POZ. Brak jest danych dotyczących bezpośrednich preferencji pacjenta. Ponadto brak jest dostępu do pełnej publikacji powyższego badania, pozwalającej na zweryfikowanie metodologii i kluczowych założeń.

Należy również zwrócić uwagę, iż zgodnie z ChPL, Xarelto w dawce 2,5 mg może być stosowany u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym z podwyższonymi biomarkerami sercowymi. Natomiast oceniane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz z zawałem serca w wywiadzie (czas od jego wystąpienia ≥ 12 mies.). W związku z tym, w celu uniknięcia możliwego nadużycia ocenianej technologii, przestrzeganie czasu do rozpoczęcia profilaktyki RVX + ASA u pacjentów po zawale oraz odpowiednie monitorowanie, szczególnie w zakresie czynności nerek jest konieczne.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne (SMC 2019, CADTH 2018). Oceniane wskazania dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana (brak ograniczeń odnośnie zaburzeń czynności nerek oraz czasu jaki minął od przebytego zawału serca). Wszystkie odnalezione rekomendacje są pozytywne, wskazując, że lek Xarelto w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym redukuje częstość wystąpienia udaru, zawału serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Rekomendacja szkocka podkreślała fakt, że produkt leczniczy Xarelto zwiększa ryzyko krwawień.

Dodatkowo rekomendacja NICE z 2015 roku wskazuje, że decyzja o kontynuacji leczenia z wykorzystaniem Xarelto 2,5 mg w terapii skojarzonej z ASA w dawce 75-100 mg powinna zostać podjęta najpóźniej 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia po ostrym zespole wieńcowym. Ponadto odnaleziono informację o przygotowywanej publikacji rekomendacji NICE dotyczącej łączonej terapii rywaroksaban + ASA w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową lub chorobą tętnic obwodowych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Informacje zawarte w analizach nie były aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wskazać należy na wątpliwości związane z aktualnością wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej i niepewność związaną z prawidłowością przeprowadzonego wyszukiwania. Przede wszystkim wyjaśnienia wymaga fakt uzyskania mniejszej liczby rekordów (dla niektórych kwerend) w przypadku wyszukiwania przeprowadzonego w ramach aktualizacji ze stycznia 2019 r. niż w ramach aktualizacji przeprowadzonej w lipcu 2018 r. Ponadto w ramach szczegółowego opisu kwerend strategii wyszukiwania badań RCT i RWE/RWD (strona 59 AKL) pod tabelą zawarto informację, iż przeszukano łącznie bazy Embase z okresu 1974 do lutego 2017 r. oraz Database Info Icon Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) (bez określenia zakresu czasowego dla przeszukania publikacji) co wskazuje na nieaktualność przeprowadzonego wyszukiwania.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzone w ramach Analizy Ekonomicznej, dotyczące użyteczności stanów zdrowia nie było aktualne na dzień złożenia wniosku (24.05.2018 r.). W ramach przedstawionej dokumentacji nie odnaleziono również informacji dotyczącej daty aktualizacji cen preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy, co uniemożliwia ocenę aktualności kosztów technologii opcjonalnej.</p> <p>Nie określono również dat wyszukiwania rekomendacji klinicznych.</p>	?	<p>Wyjaśniono wątpliwości związane z wyszukiwaniem w bazie OVID oraz z aktualnością cen preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy.</p> <p>Odnosnie wyszukiwania użyteczności, wnioskodawca nie uaktualnił przeglądu użyteczności wskazując na zapis wytycznych AOTMiT: „przeгляд systematyczny użyteczności (...) jest aktualny do 5 lat od momentu publikacji”.</p> <p>Należy jednak wskazać, że zapis w wytycznych odnosi się do przeglądów systematycznych, które nie budzą wątpliwości co do systematyczności wyszukiwania i stanowią źródła opublikowane.</p> <p>Przeгляд wnioskodawcy wykonany był ty ko w 1 bazie (Medline), tym samym nie spełnia kryterium systematyczności, ponadto analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie stanowi publikacji, a więc przywołane zapisy zawarte w wytycznych nie odnoszą się do przeglądu wykonanego przez wnioskodawcę.</p>
<p>2. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W tabeli 1 i 22 APD wskazano, iż u [redacted] Odsetek ten nie znajduje jednak odzwierciedlenia w danych dotyczących chorobowości przedstawionych w tabeli 2.</p>	Wyjaśniono	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Należy podkreślić, iż wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Xarelto obejmujące pacjentów z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie jest wskazaniem szerokim, które może obejmować wszystkie wskazania określone w ChPL Xarelto 2,5 mg. Tym samym wnioskowane wskazanie może uwzględniać zarówno pacjentów po zawale ze stabilną chorobą wieńcową, jak i po ostrym zespole wieńcowym z podwyższonymi biomarkerami sercowymi. Należy przy tym zauważyć, iż w załączonych do wniosku analizach, w tym w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej rozpatrywane jest wskazanie obejmujące pacjentów ze stabilną chorobą. Jeżeli Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku Xarelto zarówno u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, jak i u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym, kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy klinicznej są węższe niż wnioskowane wskazanie refundacyjne.</p> <p>W związku z powyższym istnieje konieczność doprecyzowania wnioskowanego wskazania i w razie konieczności odpowiednie dostosowanie kryteriów selekcji badań w zakresie populacji, aby były zgodne z populacją docelową.</p> <p>Ponadto w ramach określenia wnioskowanego wskazania zasadne wydaje się dookreślenie kryteriów kwalifikacji do terapii w zakresie niewydolności nerek (parametr eGFR) oraz minimalnego czasu od wystąpienia zawału serca dla populacji docelowej.</p>	TAK	Wnioskodawca doprecyzował wnioskowane wskazanie w sposób, który jednoznacznie określa kryteria kwalifikacji pacjentów z CAD „Dorośli pacjenci z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.
<p>4. AKL nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie metodyki badań (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit. d Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Kryteria włączenia w zakresie metodyki badań uwzględniają obok badań RCT badania obserwacyjne – „badania efektywności rzeczywistej” oraz przeglądy systematyczne. Jednocześnie kryteria włączenia tychże badań uwzględniają precyzyjne określenie punktów końcowych i komparatorów, co nie odpowiada kryteriom uwzględnionym podczas przeprowadzania selekcji powyższych publikacji. W związku z tym konieczna jest modyfikacja kryteriów włączenia, tak aby odpowiadały rzeczywistym założeniom.</p>	TAK	Skorygowano i doprecyzowano.
<p>5. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na nieprecyzyjne określenie populacji docelowej wniosku, które sugeruje możliwość stosowania leku w populacji zarówno ze stabilną, jak i niestabilną chorobą, w analizie należy uwzględnić technologie opcjonalne właściwe również dla ostrej choroby wieńcowej, m.in. kłopidogrel, tyklopidynę i antagonistów witaminy K. W przypadku gdy wnioskowane wskazanie obejmuje jedynie pacjentów z chorobą stabilną, poza korektą wniosku należy także przedstawić wyjaśnienie pominięcia jako komparatorów obecnie refundowanych w przedmiotowym wskazaniu antagonistów witaminy K (np. warfaryna, acenokumarol). Ponadto, bazując na publikacji Barylski 2019 zwracam się z prośbą o wyjaśnienie braku uwzględnienia kłopidogrelu jako technologii alternatywnej w ocenianej populacji.</p>	TAK	Ze względu na doprecyzowanie przez wnioskodawcę wskazania i nieobejmowanie nim ostrej postaci CAD, technologie stosowane w stanie ostrym (kłopidogrel, tyklopidyna, antagoniści witaminy K) nie stanowią komparatora dla wnioskowanej technologii, która stosowana jest w stabilnym CAD. Odnosnie antagonistów witaminy K, wnioskodawca wskazał, że wytyczne leczenia stabilnej CAD nie uwzględniają stosowania tej grupy leków, przez co nie stanowią one komparatora dla wnioskowanej interwencji.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Tym samym niespełnione są inne zapisy § 4. ust. 3 Rozporządzenia.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W przypadku przyjęcia, iż wskazanie refundacyjne obejmuje chorobę wieńcową ogółem, w analizie nie przedstawiono porównania z co najmniej jedną technologią opcjonalną stosowaną w ostrym zespole wieńcowym.</p>	Wyjaśniono	Wnioskodawca doprecyzował wskazanie refundacyjne, stąd uwagę można uznać za nieaktualną.
<p>7. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W diagramie podsumowującym selekcję badań RCT włączonych do analizy klinicznej wskazana łączna liczba przeanalizowanych publikacji pełnotekstowych (774) nie jest zgodna z sumaryczną liczbą publikacji przeanalizowanych w ramach przeglądu pierwotnego i aktualizacji.</p>	TAK	Skorygowano.
<p>8. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Zidentyfikowano informacje dotyczące bezpieczeństwa technologii wnioskowanej zamieszczone w bazie ADRR, nieuwzględnione w AK Wnioskodawcy.</p>	TAK	-
<p>9. Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W związku z powyższym nie są spełnione także pozostałe zapisy § 5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na fakt, że wnioskowane wskazanie nie jest ograniczone do pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, w analizie należy uwzględnić technologie opcjonalne właściwe dla stanu po ostrym zdarzeniu wieńcowym, m.in. klopidoogrel, tyklopidynę i antagonistów wit. K. W powyższej sytuacji, jak również w przypadku stabilnej postaci choroby nie wskazano dowodów naukowych świadczących o wyższości wnioskowanej interwencji nad powyższymi technologiami opcjonalnymi. W związku z czym spełnione są okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Zasadnym jest więc uwzględnienie powyższych komparatorów w analizie lub doprecyzowanie wnioskowanego wskazania (korekta wniosku refundacyjnego) w zakresie choroby wieńcowej do jej stabilnej postaci.</p>	TAK/NIE	<p>Wnioskowane wskazanie zostało doprecyzowane przez wnioskodawcę w zakresie wartości eGFR <60ml/min oraz czasu od wystąpienia zawału ≥ 12 mies. W opinii analityków Agencji wnioskowana interwencja najprawdopodobniej będzie stosowana głównie w stanie stabilnym, jednak zapis wnioskowanego wskazania po zmianie nadal nie ogranicza się jedynie do stabilnej choroby wieńcowej.</p> <p>W opinii wnioskodawcy jednak <i>interwencja nie obejmuje stosowania w ostrym zespole wieńcowym, stąd analizy nie obejmują porównania z technologiami opcjonalnymi stosowanymi w ostrym zespole wieńcowym.</i></p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>10. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Z uwagi na brak danych długoterminowych dotyczących czasu trwania leczenia oraz skuteczności leczenia, zasadnym byłoby przetestowanie dodatkowych, skrajnych wariantów deterministycznej analizy wrażliwości, w ramach których założonoby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zrównanie skuteczności profilaktyki w ramieniu interwencji ze skutecznością w ramieniu komparatora w horyzoncie długoterminowym (wychodzącym poza horyzont danych z badania COMPASS); • średni czas trwania leczenia na podstawie danych z badania COMPASS. 	NIE	Wnioskodawca wskazał analizy wrażliwości, w których testowano różne założenia dotyczące czasu trwania profilaktyki. Nie odniesiono się do prośby dotyczącej przetestowania w ramach analizy wrażliwości zrównania skuteczności profilaktyki w ramieniu interwencji i komparatora w horyzoncie długoterminowym.
<p>11. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań liczebności populacji stosującej obecnie lek Xarelto 2,5 mg, pomimo iż lek jest dostępny na polskim rynku od lipca 2018 r. Zasadnym byłoby przedstawienie danych sprzedażowych w tym zakresie.</p>	TAK	-
<p>12. Analiza wrażliwości BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wnioskodawcy nie wskazano, który wariant analizy wrażliwości stanowi wariant minimalny i maksymalny.</p>	TAK	-
<p>13. AWB nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5. (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie (str. 20) wskazano, iż do oszacowań populacyjnych wykorzystano regresję liniową, niemniej nie przedstawiono szczegółowych danych w tym zakresie.</p>	TAK	-
<p>14. Dokument elektroniczny AWB nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W dokumencie elektronicznym nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących oszacowań rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana i liczebności populacji docelowej.</p>	TAK	Uzupełniono o odpowiedni pl k.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>15. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia), a także oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). Analiza wpływu na budżet nie zawiera również wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> przedłożone analizy nie zawierają uzasadnienia dotyczącego założenia, zgodnie z którym wnioskowany lek będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca w analizie wrażliwości dokonał założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do nieistniejącej grupy limitowej. W związku z brakiem odpowiedniego uzasadnienia dla powyższych założeń konieczne jest przyjęcie w analizach (w ramach wariantu podstawowego), że lek Xarelto 2,5 mg będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 22.0.</p> <p>W zakresie oszacowania kosztów leków brak jest również uzasadnienia dla uwzględnienia cen preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy w dawkach 300-500 mg. Produkty te są wskazane w leczeniu stanów ostrych, a nie w profilaktyce sercowo-naczyniowej. Jeżeli wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie jedynie stabilnej postaci choroby, ww. wysokie dawki ASA nie stanowią w nim aktualnej praktyki klinicznej i nie powinny być uwzględniane. Z kolei jeśli wnioskowane wskazanie obejmuje także leczenie ostrego epizodu wieńcowego, ww. dawki powinny zostać uwzględnione w przyjętym średnim dawkowaniu ASA, które w aktualnie załączonych analizach wynosi 100 mg.</p> <p>Proszę o uzasadnienie takiego podejścia lub modyfikację założeń oraz kalkulacji.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko, zgodnie z którym w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Xarelto będzie stosowany w ramach osobnej grupy limitowej. Wnioskodawca wskazał również, że utworzenie oddzielnej grupy limitowej byłoby korzystne dla pacjenta (z uwagi na niższą odpłatność w porównaniu ze wspólną grupą limitową). Zdaniem analityków Agencji bardziej prawdopodobny jest wariant zakładający włączenie leku Xarelto 2,5 mg do istniejącej grupy limitowej 22.0.</p> <p>Wnioskodawca zgodził się z uwagą dotyczącą nieuwzględnienia w analizie preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy w dawkach 300-500 mg, jednak odstąpił od tego z uwagi na brak wpływu na koszty po stronie NFZ i niewieki wpływ na koszty ponoszone z perspektywy wspólnej.</p> <p>Obie uwagi zostały zaimplementowane w ramach obliczeń własnych Agencji.</p>
<p>16. Dokumenty elektroniczne nie umożliwiają powtórzenia i weryfikacji wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 1–4 i ust. 6 oraz § 6 ust. 1 w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami. (§ 5. ust. 2 pkt 7 oraz § 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W obu dostarczonych arkuszach kalkulacyjnych dla Analizy Ekonomicznej i Analizy Wpływu na Budżet nie przedstawiono obliczeń kosztów jednostkowych: leków, procedur medycznych i stanów zdrowia. Zasadnym jest dostarczenie stosownych obliczeń wraz z podaniem źródeł danych dotyczących wycen procedur medycznych uwzględnionych w analizie oraz datą ich aktualizacji celem umożliwienia weryfikacji tych kalkulacji.</p>	TAK	Uwagę zaimplementowano.
<p>17. AR nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań. (§ 7. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił rozwiązań, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych odpowiadających co najmniej wzrostowi kosztów wynikających z maksymalnego wariantu Analizy Wpływu na Budżet.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie przedstawił rozwiązań uwalniających koszty wynikające z maksymalnego wariantu analizy wpływu na budżet. Według wnioskodawcy wariant podstawowy analizy jest wariantem najbardziej prawdopodobnym i w związku z tym przedstawił rozwiązania pozwalające na pokrycie wzrostu wydatków wynikających z tego wariantu. Analitycy Agencji stoją na stanowisku, że analiza racjonalizacyjna powinna odnosić się do maksymalnego wariantu z analizy wpływu na budżet.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>18. AR nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1. (§ 7. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca w wersji papierowej analizy nie przedstawił tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań.</p>	NIE	Wnioskodawca wskazał, że ze względu na obszerność oszacowań zostały one przedstawione jedynie w arkuszu kalkulacyjnym.
<p>19. AR nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami. (§ 7. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przekazał dokumentu elektronicznego.</p>	TAK	Przekazano dokument elektroniczny.
<p>20. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie ma możliwości otworzenia dokumentów załączonych do analiz:</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>W dokumentach Wnioskodawcy nie przedstawiono następujących pozycji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation, Oxford 2006; • Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. Dostęp: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx (strona internetowa jest niedostępna). 	TAK	Przedstawiono niezbędne dane i wyjaśnienia.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Brak uwag.

Analiza kliniczna:

- Nie przedstawiono szczegółowych definicji punktów końcowych ocenianych w badaniu.
- Nie przedstawiono charakterystyki kryteriów krwawienia wg ISTH oraz GUSTO.
- Analiza skuteczności i bezpieczeństwa [redacted]

Analiza ekonomiczna:

- W ramach analizy wrażliwości nie testowano scenariusza, zgodnie z którym lek Xarelto w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 22.0. Nie testowano również wariantu zakładającego zrównanie skuteczności profilaktyki w ramieniu interwencji ze skutecznością w ramieniu komparatora w horyzoncie długoterminowym (wychodzącym poza horyzont danych z badania COMPASS) oraz średniego czasu trwania leczenia na podstawie danych z badania COMPASS.

Analiza wpływu na budżet:

- W ramach szacowania liczby pacjentów, którzy będą stosowali lek Xarelto nie testowano wariantów przejęcia rynku oszacowanych na podstawie różnych źródeł informacji.
- W ramach analizy wrażliwości nie testowano innych wartości LDD oraz wariantu kwalifikacji Xarelto 2,5 mg do istniejącej grupy limitowej.

Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Anand 2017	Anand S., Bosch J., Eikelboom J., Connolly S. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, www.thelancet.com Published online November 10, 2017
Anand 2018	Anand S., Caron F., Eikelboom J., Bosch J., Major Adverse Limb Events in Lower Extremity Peripheral Artery Disease: COMPASS Trial, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2018
Connolly 2017	Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanas F, Metsarinne K, O'Donnell M, Dans AL, Ha J-W, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, i in. (2017) Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> .
Eikelboom 2017	Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, i in. (2017) Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. <i>N. Engl. J. Med.</i> 377(14):1319–1330.
Yuan 2018	Yuan J. (2018) Efficacy and safety of adding rivaroxaban to the anti-platelet regimen in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Pharmacology and Toxicology</i> 19(19).
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012	Fihn S.D. et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. <i>Circulation</i> 126(25):3097–3137.
ACP 2012	Qaseem A. et al Management of Stable Ischemic Heart Disease: Summary of a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons Update From the American College of Physicians; <i>Annals of Internal Medicine</i> Vol. 157 No. 10, 20 November 2012
AFP 2018	Braun M.M, Stevens W.W, Barstow C.H. (2018) Stable Coronary Artery Disease: Treatment. <i>American Family Physician</i> 97 (6): 376 – 384.
CADTH 2018	CADTH COMMON DRUG REVIEW CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. RIVAROXABAN (XARELTO — BAYER INC.) Indication: Coronary artery disease with or without peripheral artery disease (Final)
CCS 2014	Mancini G.B. et al Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Stable Ischemic Heart Disease. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 30 (2014): 837-849.
ESC 2013	Montalescot G. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Stable-Coronary-Artery-Disease-Management-of .
ESC 2016	Ponikowski P, Voors A.A, Anker S.D, Bueno H, Cleland J.G.F, Coats A.J.S, Fa k V, González-Juanatey J.R, Harjola V.P, Jankowska E.A, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis J.T, Pieske B, Riley J, Rosano G.M.C, Ruilope L.M, Ruschitzka F, Rutten F.H, van der Meer P. (2016) Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. <i>Kardiologia Polska</i> 74 (10): 1037 – 1147.
NICE 2011	NICE. (2011) Stable angina: management CG126. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/cg126/chapter/1-Guidance .
SIGN 2018	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2018. Management of stable angina. Edinburgh: SIGN.
SMC 2019	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4130/rivaroxaban-xarelto-final-jan-2019-for-website.pdf (dostęp: 06.06.2019)
NCPE 2019	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) (2019) http://www.ncpe.ie/drugs/rivaroxaban-xarelto-for-the-prevention-of-atherothrombotic-events/ (dostęp 31.05.2019)
Pozostałe publikacje	

Clinicaltrials.gov	Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease NCT01776424. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776424 (dostęp 06.06.2019).
ChPL Xarelto 2,5 mg	ChPL Xarelto (rywaroksaban) 2,5 mg tabletki powlekane, Xarelto https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pl.pdf
Darmon 2018	Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, Aboyans V, Anand S, Bosch J, Branch KR, Connolly SJ, Dyal L, Eikelboom JW, Fox KAA, Keltai K, Probstfield J, Yusuf S, Abtan J, i in. (2018) External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. <i>European Heart Journal</i> 39(9):750-757a.
ADDR 2019	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostęp: http://www.adrreports.eu/pl/search.html (dostęp 03.06.2019)
FDA 2016	FDA C for DE and. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) October _ December 2016 Report. WebContent, https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm549834.htm . (dostęp 03.06.2019)
FDA 2017	FDA C for DE and. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) July _ September 2017. WebContent, https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm592379.htm . (dostęp 03.06.2019)
FDA 2018	https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-21 (dostęp 03.06.2019)
Gierlotka 2015	Gierlotka M, Zdrojewski T, Wojtyński B, Poloński L, Stokwizewski J, Gąsior M, Kozierkiewicz A, Kalarus Z, Wierucki Ł, Chlebus K, Zembala M, Wysocki M, Opolski G. (2015) Incidence, treatment, in-hospital mortality and one-year outcomes of acute myocardial infarction in Poland in 2009–2012—nationwide AMI-PL database. <i>Kardiologia Polska</i> 73(3): 142 – 158.
Golicki 2010	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. (2010) Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. <i>Value in Health</i> 13(2):289–297.
GUS 2017	Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2017 r. GUS Dostęp: http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html .
Hawranek 2017	Hawranek M, Gierlotka M, Gąsior M, Hudzik B, Desperak P, Ciślak A, Tajstra M, Osadnik T, Rozentryt P, Poloński L. (2017) Renal function on admission affects both treatment strategy and long-term outcomes of patients with myocardial infarction (from the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes). <i>Kardiologia Polska</i> 75(4): 332 – 343.
ikard.pl	http://www.ikard.pl/choroba-wienkowa.html#a4
indeks.mp.pl	Indeks leków. Medycyna Praktyczna. Dostęp: https://indeks.mp.pl/
JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka JGP. Dostęp: https://prog.nfz.gov.pl
Kalra 2014	Kalra PR, Garcí'a-Moll X, Zamorano J, Kalra PA, Fox KM, et al. (2014) Impact of Chronic Kidney Disease on Use of Evidence-Based Therapy in Stable Coronary Artery Disease: A Prospective Analysis of 22,272 Patients. <i>PLoS ONE</i> 9(7): e102335.
Norgaard 2010	Norgaard M.L, Andersen S.S, Schramm T.K, Folke F., Jørgensen C.H, Hansen M.L, Andersson C., Bretler D.M, Vaag A, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason G.H. (2010) Changes in short- and long-term cardiovascular risk of incident diabetes and incident myocardial infarction—a nationwide study. <i>Diabetologia</i> 53: 1612 – 1619.
ORP 246/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 264/2017 z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne: apixabanum, dabigatranum etexilat, rivaroxabanum. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/092/ORP/U_33_343_opinia_264_heparyny_gr_limitowe.pdf .
podyplomie.pl	https://podyplomie.pl/medycyna/26194,stabilna-choroba-wienkowa-czy-leczymy-zgodnie-ze-standardami
Poloński 2007	Poloński L, Gąsior M, Gierlotka M, Kalarus Z, Cieśliński A, Dubiel J, Gil R, Rużyłło W, Trusz-Gluza M, Zembala M, Opolski G. (2007) Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. <i>Kardiologia Polska</i> 65: 861 – 872.
Segmenter 2012	Segmenter Antagoniści wapnia raport ogólny przygotowany przez sequence hc Partners Sp. z o.o. Edycja 2012.
Szczeklik 2017	Szczeklik A. Gajewski P. 2017. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Wyd.8. Kraków, 2017.

Trzeciak 2017	Trzeciak P, Gierlotka M, Poloński L, Gašior M. (2017) Treatment and outcomes of patients under 40 years of age with acute myocardial infarction in Poland in 2009–2013: an analysis from the PL-ACS registry. Polish Archives of Internal Medicine 127(10): 666 – 673.
Stępińska 2014	Stępińska, J., Marona, M., Greenlaw, N., and Steg, G. (2014) Heart rate and the use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease: Polish baseline results of the CLARIFY registry. Kardiologia Polska . ISSN 0022-9032.
WHO	WHO. VigiAccess. Dostęp: http://www.vigiaccess.org/
Wilson 2012	Wilson PWF, D'Agostino R, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, Alberts MJ, Dallongeville J, Goto S, Hirsch AT, Liao C-S, Ohman EM, Röther J, Reid C, Mas J-L, i in. (2012) An International Model to Predict Recurrent Cardiovascular Disease. The American Journal of Medicine 125(7):695 – 703.e1.

Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 2.0, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- Zał. 2. [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza kliniczna, wersja 2.0, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- Zał. 3. [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza racjonalizacyjna, wersja 2.0, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- Zał. 4. [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza ekonomiczna, wersja 2.0, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.
- Zał. 5. [REDACTED] Rywaroksaban (Xarelto®) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.0, HTA Consulting Sp. z o. o., Kraków, 2019.