



BP.422.10.2024.MKS

Warszawa, dnia 14 maja 2024 r.

Pan

Maciej Miłkowski

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia, przekazane pismem znak: PLR2.4504.428.2024.2.JW z dnia 3 kwietnia 2024 r., wydane na podstawie art. 31n pkt 2g *ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią oraz raportem analitycznym (RA). Zlecenie dotyczyło przygotowania opinii dotyczącej zasadności rozdzielenia grupy limitowej 22.0 heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych na dwie osobne grupy wraz z oceną wpływu tego działania na zmianę obciążenia pacjentów oraz skutki finansowe dla płatnika publicznego.

Metodyka oceny

W celu oceny zasadności wprowadzenia zmiany na zasadzie rozdzielenia grupy limitowej 22.0 na dwie odrębne zawierające odpowiednio:

- heparyny drobnocząsteczkowe
(w refundacji enoksaparyna i nadroparyna, poza refundacją pozostają dopuszczone przez URPL bemiparyna i daltepararyna);
- inhibitory trombiny i czynnika Xa
(w refundacji apiksaban, dabigatran, rywaroksaban, poza refundacją pozostają biwalirudyna, edoksaban),

przeprowadzono: przegląd rekomendacji i wytycznych klinicznych; przeprowadzono oszacowania: efektów zdrowotnych, kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego, wielkości populacji docelowej oraz wpływu ewentualnego rozdziału grupy limitowej na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Zgodnie ze zleceniem proponowane jest pozostawienie brzmienia nazwy grupy limitowej 22.0 bez zmian, czyli *heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych* oraz dodanie grupy 22.1 w brzmieniu *leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa*.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

W analizie przedstawiono aktualizację danych z raportu OT.434.27.2017, odnaleziono 4 dokumenty opisujące leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) z wykorzystaniem heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) oraz doustnych, bezpośrednich leków przeciwkrzepliwych (DOAC), w których przedstawiono siłę zaleceń i jakość dowodów naukowych: europejskie ESVS 2023, niemieckie AWMF 2023 oraz amerykańskie CHEST 2021 i ASH 2020.

Wszystkie wytyczne wskazują, że zarówno HDCz oraz DOAC mogą być stosowane w terapii zapobiegającej ŻChZZ. W leczeniu wstępnym (5-21 dni) zazwyczaj stosuje się wysokie dawki DOAC lub HDCz. W przypadku planowanego stosowania terapii z użyciem DAB, niezbędne jest wcześniejsze stosowanie HDCz podczas leczenia wstępnego. Obecnie, o ile nie ma przeciwwskazań, zaleca się stosowanie DOAC w fazie podstawowej i przedłużonej zamiast terapii standardowej, rozumianej jako skojarzenie HDCz z antagonistami witaminy K (VKA).

DOAC wykazują podobną skuteczność co HDCz, jednak zwrócono uwagę, że mają lepszy profil bezpieczeństwa (ESVS 2023 i AWMF 2023). Podobnie jak podczas leczenia ŻChZZ, w profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) zaleca się stosowanie DOAC (RIV i API w niższych dawkach, natomiast DAB w terapeutycznych) zamiast terapii standardowej z użyciem HDCz+VKA.

Wytyczne ASH 2020 wskazują na brak dowodów na wyższość jednej terapii nad drugą w momencie publikacji wytycznych.

Szczególne grupy pacjentów

- W celu zapobiegania pooperacyjnej ŻChZZ zaleca się stosowanie HDCz.
- W przypadku pacjentów z nowotworami wytyczne zalecają terapię inhibitorem czynnika Xa lub przedłużone stosowanie HDCz.
- U pacjentów z nowotworami oraz ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego i w przypadku ostrej ŻChZZ, zaleca się HDCz.
- U pacjentów w ciąży zaleca się HDCz, gdyż DOAC mogą przenikać przez łożysko.
- U pacjentów potrójnie pozytywnych na obecność przeciwciał zaleca się stosowanie terapii standardowej HDCz+VKA.

Podsumowanie dowodów naukowych

Uzupełniająco odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą z lutego 2024 (Iyengar 2024¹), w którym przedstawiono porównanie DOAC vs HDCz w grupie pacjentów z pierwotnym i przerzutowym guzie zlokalizowanym. Łączny współczynnik ryzyka dla krwotoku wewnątrzczaszkowego u pacjentów otrzymujących DOAC w porównaniu z pacjentami otrzymującymi HDCz wyniósł 0,65 (95% CI 0,36; 1,17; p = 0,15; I² = 50%). Całkowite ryzyko śmiertelnego ICH nie różniło się w przypadku poszczególnych leków przeciwzakrzepowych.

W innym aktualnym przeglądzie z metaanalizą sieciową (Marcucci 2022²), gdzie porównano wpływ doustnych leków przeciwzakrzepowych i heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce przeciwzakrzepowej pacjentów poddawanych operacjom niekardiochirurgicznym. Wykazano, że niskie dawki heparyn (iloraz szans 0,33, 95% CI 0,16; 0,67), wysokie dawki (0,19, 0,07; 0,54) i doustne leki przeciwzakrzepowe (0,17, 0,07; 0,41) zmniejszyły objawową żylną chorobę zakrzepowo-zatorową w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia. Żadna z substancji czynnych nie zmniejszyła objawowej zatorowości płucnej. Doustne leki przeciwzakrzepowe i heparyna drobnocząsteczkowa wiązały się odpowiednio z 2- i 3-krotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia.

W poprzedniej analizie w zakresie grupy limitowej 22.0 zebrano wyniki na podstawie uprzednio przeprowadzonych analiz weryfikacyjnych w celu oszacowania efektów zdrowotnych. Wykorzystano dane dla produktów leczniczych Eliquis³, Pradaxa⁴ i Xarelto⁵. W raporcie wykazano, że porównanie pośrednie apiksabanu (API) vs HDCz, dabigatranu (DAB) vs HDCz oraz rywaroksabanu (RIV) vs HDCz nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w skuteczności i bezpieczeństwie leczenia i profilaktyki ŻChZZ. Wyjątkami są:

- szansa wystąpienia krwawienia jakiegokolwiek rodzaju na niekorzyść DAB vs HDCz
- szansa na wystąpienie poważnego krwawienia na korzyść RIV vs HDCz.

¹ Iyengar V, Agrawal S, Chiasakul T, Tehranchi K, McNichol M, Carney BJ, Leader A, Zwicker JI, Patell R. Comparison of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin in primary and metastatic brain cancers: a meta-analysis and systematic review. *J Thromb Haemost.* 2024 Feb;22(2):423-429. doi: 10.1016/j.jth.2023.10.011. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37866517.

² Marcucci M, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Yang S, Germini F, Gupta S, Agarwal A, Ventresca M, Tang S, Morgano GP, Wang M, Ahmed MM, Neumann I, Izcovich A, Criniti J, Popoff F, Devereaux PJ, Dahm P, Anderson D, Lavikainen LI, Tikkinen KAO, Guyatt GH, Schünemann HJ, Violette PD. Benefits and harms of direct oral anticoagulation and low molecular weight heparin for thromboprophylaxis in patients undergoing non-cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2022 Mar 9;376:e066785. doi: 10.1136/bmj-2021-066785. PMID: 35264372; PMCID: PMC8905353.

³ OT.4350.3.2017

⁴ AOTM-OT-4350-37/2014

⁵ AOTM-OT-433-30/2011 oraz AOTM-OT-4350-10/2013

Porównanie wielkości kosztów uzyskiwania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego

W analizie Muñoz 2022 wykazano, że stosowanie DOAC jest tańsze niż terapia z wykorzystaniem HDCz w leczeniu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego związanego z nowotworem. Należy jednak zwrócić uwagę, że oszacowania kosztowe zostały przeprowadzone w systemie Hiszpańskim.

- roczne koszty stosowania DOAC oszacowano na poziomie 1 994 €, a HDCz 2 152 €;
- szacunki QALY wyniosły:
0,54 dla DOAC ogółem
(apiksaban 0,55, rywaroksaban 0,53 i edoksaban 0,52) oraz
0,53 dla HDCz.

W raporcie analitycznym wskazano na porównywalne wartości QALY dla ocenianych interwencji, natomiast w zakresie współczynników kosztów do uzyskiwanych efektów (CUR):

- w przypadku dabigatranu i rywaroksabanu wartość CUR była niższa niż dla HDCz.
- dla apiksabanu współczynnik CUR był wyższy niż CUR dla HDCz/VKA.

Bazując na danych NFZ za 2023 rok przeprowadzono porównanie zużycia poszczególnych substancji czynnych wraz z określeniem kosztów płatnika publicznego oraz odniesieniem do wartości DDD.

Substancja czynna	Liczba pacjentów	Zużycie [mg lub j.m.]	Zużycie w DDD/pacjenta archiwalne	Zużycie w DDD/pacjenta nowe	Koszt/pacjenta
DOAC razem	179 359	1 415 mln mg	317	164	1 401,16 zł
apiksaban	53 177	66 mln mg	251	125	1 143,70 zł
dabigatran	23 441	957 mln mg	186	136	1 231,98 zł
rywaroksaban	106 527	392 mln mg	368	184	1 517,11 zł
HDCz razem	1 278 956	196 618 mln j.m.	77	76	328,86 zł
enoksaparyna	1 255 031	192 894 mln j.m.	77		330,13 zł
nadroparyna	30 904	3 723 mln j.m.	48	42	203,16 zł

Dane płatnika publicznego jednoznacznie wskazują, że bazując na DDD heparyny drobnocząsteczkowe stosowane są w krótszym horyzoncie czasowym niż inhibitory trombiny i czynnika Xa. Koszty leczenia pacjentów zależne są wprost od intensywności zużycia.

Wpływ proponowanej zmiany na populację i budżet płatnika publicznego

W oparciu o dane NFZ określono liczebność populacji stosującej substancje czynne ujęte w grupie limitowej 22.0, liczbę zrefundowanych jednostek poszczególnych prezentacji leków oraz udziały w rynku. Uwzględniono fakt, że wszystkie substancje czynne z ocenianej grupy są dostępne bezpłatnie dla populacji powyżej 65 roku życia (wykaz D2), natomiast enoksaparyna i nadroparyna są dostępne bezpłatnie również dla populacji w wieku do ukończenia 18 roku życia (wykaz D1).

W scenariuszu nowym uwzględniono dwie grupy limitowe, w których udziały zostały dostosowane proporcjonalnie do udziałów obrotu ilościowego substancji. W scenariuszu istniejącym utrzymano podstawę limitu wyznaczoną przez produkt Neoparin zawierający enoksaparynę, z kolei w scenariuszu nowym w grupie heparyn podstawa pozostałaby bez zmian, a w grupie inhibitorów trombiny i czynnika Xa podstawę wyznaczyłby lek Xarelto zawierający rywaroksaban.

Zmiany wysokości dopłat pacjentów aktualne oraz po rozdzieleniu grup zostały przedstawione poniżej. Przedstawiono szacunek za 30 DDD w perspektywie płatnika i pacjenta. Kolorem zielonym zaznaczono aktualną podstawę limitu, a żółtym podstawy limitu po wejściu w życie proponowanych zmian.

Substancja czynna	Nazwa	GTIN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
			Płatnik	Pacjent	Płatnik	Pacjent
Enoxaparinum natricum	Neoparin	05906395161010	118,23	9,6	116,44	11,39
	Neoparin Forte	05906395161126	113,92	3,20	113,92	3,20
	Neoparin Forte	05906395161164	112,62	3,20	112,62	3,20
	Neoparin	05906395161096	118,14	3,20	118,14	3,20
	Neoparin	05906395161072	120,09	3,20	120,09	3,20
	Neoparin	05906395161058	122,84	3,20	122,84	3,20
	Neoparin	05906395161034	126,38	4,80	121,24	9,94
	Clexane	05909990775026	127,98	30,89	122,84	36,03
	Clexane forte	05909990891528	127,98	32,27	122,84	37,41
Clexane	05909990774821	127,98	38,47	122,84	43,61	
Nadroparinum calcicum	Fraxodi	05909990836932	127,98	40,31	122,84	45,45
	Fraxodi	05909990837038	127,98	39,90	122,84	45,04
Enoxaparinum natricum	Clexane forte	05909990891429	127,98	41,73	122,84	46,87
	Clexane	05909990048427	126,38	56,22	121,24	61,36
	Clexane	05909990048328	121,58	69,91	116,44	75,05
	Clexane	05909990774920	127,98	56,87	122,84	62,01
Nadroparinum calcicum	Fraxiparine	05909990716920	127,58	83,13	122,44	88,27
	Fraxiparine	05909990716821	123,98	102,51	118,84	107,65
	Fraxiparine	05909990075720	126,38	96,12	121,24	101,26
	Fraxiparine	05909990075621	121,58	117,19	116,44	122,33

Substancja czynna	Nazwa	GTIN	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
			Płatnik	Pacjent	Płatnik	Pacjent
Dabigatranum etexilatatum	Daxanlo	03838989761806	88,45	37,91	88,45	37,91
	Daxanlo	03838989761851	83,25	35,68	83,25	35,68
	Daxanlo	03838989761783	121,53	8,72	121,53	8,72
	Daxanlo	03838989761783	121,53	8,72	121,53	8,72
	Daxanlo	03838989761844	117,97	4,36	117,97	4,36
	Daxanlo	03838989761844	117,97	4,36	117,97	4,36
	Telexer	05907594033252	122,45	26,05	139,77	8,73
	Telexer	05907594033252	122,45	26,05	139,77	8,73
	Telexer	05907594033269	126,81	13,75	136,20	4,36
	Telexer	05907594033269	126,81	13,75	136,20	4,36
	Telexer	05907594033306	90,58	38,82	90,58	38,82
	Telexer	05907594033283	91,82	52,80	101,23	43,39
	Telexer	05907594033290	91,82	45,36	96,03	41,15
	Pradaxa	05909990887453	91,82	174,9	186,70	80,02
Rivaroxabanum	Xarelto	05909990910700	91,82	193,01	199,38	85,45
Apixabanum	Eliquis	05909991019396	91,82	202,94	199,38	95,38
Dabigatranum etexilatatum	Pradaxa	05909990641260	91,82	267,44	199,38	159,88
Rivaroxabanum	Xarelto	05909990910663	91,82	266,57	199,38	159,01
	Xarelto	05909990910601	91,82	282,47	199,38	174,91
Apixabanum	Eliquis	05909990861040	91,82	390,46	199,38	282,90
Rivaroxabanum	Xarelto	05909990658145	111,98	446,62	265,63	292,97

W przypadku rozdzielenia grupy limitowej 22.0 prognozowane dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą:

- 21,3 mln oraz 23,6 mln zł odpowiednio w I i II roku od wprowadzenia ocenianego rozwiązania.

Ograniczenia

Większość założeń przyjętych na rzecz niniejszej analizy może mieć istotny wpływ na wyniki oszacowań: dynamika zapotrzebowania, penetracja rynku, preskrypcja recept. Dodatkowe koszty płatnika publicznego, są równoznaczne z oszczędnościami pacjentów (oszczędności dotyczą pacjentów w wieku od 18 do 64 lat). Wobec czego nie uwzględniono możliwych ruchów rynkowych (np. poszerzenie zakresu refundowanych wskazań na wniosek podmiotów zainteresowanych wyznaczających nową podstawę limitu w 22.1) oraz zmian preferencji praktyków i pacjentów wskutek wprowadzenia ocenianej zmiany.

Podsumowanie

Prezes Agencji, mając na względzie porównanie wielkości kosztów uzyskiwania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego w danym stanie klinicznym, uznaje za **niezasadne dokonanie podziału** grupy limitowej 22.0. Zważono w oparciu o dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności, że nie wykazano dodatkowych efektów zdrowotnych różnicujących grupy leków będących przedmiotem oceny. Dane płatnika wskazują na racjonalny poziom wykorzystania analizowanych technologii. Brak aktualnie danych pozwalających na przyjęcie wiarygodnych założeń umożliwiających uszczegółowienie analizy obciążenia płatnika publicznego przedmiotową zmianą.

Z wyrazami szacunku

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Raport „Opracowanie dotyczące oceny zasadności rozdzielenia grupy limitowej 22.0 Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych na dwie osobne grupy” nr OT.422.0.12.2024; data ukończenia: 13 maja 2024 r.