

Warszawa, dn. 19 marca 2025 r.

**Szanowny Pan**  
**Daniel Rutkowski**  
Prezes Agencji Oceny Technologii  
Medycznych i Taryfikacji  
ul. Przeskok 2  
00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Mibrex® (rywaroksaban)**, w ramach listy aptecznej, we wskazaniu: „**Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennech**”; znak pisma zlecającego, sygnatura i data wpłynięcia do AOTMiT: PLR.4500.4125.2024.4.DŻY; 15.01.2025

*Szanowny Panie Prezesie,*

w odpowiedzi na pismo otrzymane 28 lutego 2025 roku, znak sprawy OT.423.0.4.2025.2.PZ dotyczące niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Mibrex® (rywaroksaban), tabletki powlekane, 2,5 mg, 28 szt., GTIN: 05909991440350;**

w ramach listy aptecznej, we wskazaniu: „**Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennech**”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345) Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., będący Wnioskodawcą, przesyła uzupełnienie analiz HTA.

Odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.423.0.4.2025.2.PZ dot. analizy HTA dla leku Mibrex®.

#### **I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:**

**Uwaga 1.** Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (**§ 3 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Analizy należy zaktualizować w następującym zakresie: w AKL nie uwzględniono analiz post-hoc Canonico 2025<sup>1</sup> i Leong 2024<sup>2</sup> oraz meta-analizy sieciowej Hennawi<sup>3</sup> (brak dostępu do pełnotekstowej wersji publikacji). Proszę również o uwzględnienie publikacji Gouda 2025<sup>4</sup>, opublikowanej po dacie złożenia wniosku.

Ponadto wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazuje, iż koszty opieki ambulatoryjnej po zawale mięśnia sercowego oraz koszty rehabilitacji oszacowano na podstawie raportu AOTMiT<sup>5</sup> z 2016 r. Dane te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej, aktualnej wielkości oraz charakterystyki populacji chorych. Zasadnym jest uwzględnienie w analizie danych aktualnych, a w przypadku ich braku, uwzględnienie w analizie wskaźnika inflacji.

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych zarządzeń DGL.

#### **Odpowiedź:**

Wskazane publikacje opublikowano po dacie zakończenia przeglądu badań pierwotnych i wtórnych w ramach AKL lub po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Mibrex®, jednak w odpowiedzi na prośbę Analityków Agencji AKL została uzupełniona o wskazane powyżej publikacje.

Należy podkreślić, iż w ramach pierwotnej wersji analizy ekonomicznej (wersja 1.0) uwzględniono wskaźnik inflacji dla kategorii zdrowie aktualny na wrzesień 2024 roku (Rozdział 6.2, Tabela 14 oraz opis pod tabelą).

---

<sup>1</sup> <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.05.060>

<sup>2</sup> <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2024.06.017>

<sup>3</sup> 10.1097/MCA.0000000000001381

<sup>4</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589790X25000411>

<sup>5</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego. 2016; Raport Nr: AOTMiT-WT-553-13/2015

Zgodnie z prośbą analizy zostały także zaktualizowane względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych zarządzeń Prezesa NFZ.

## II. W ramach analizy klinicznej:

**Uwaga 2.** Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (**§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Informacje przedstawione w formie tabelarycznej utrudniają jednoznaczną interpretację danych, tj. brakuje legend objaśniających zastosowane skróty i oznaczenia. Przykładowo, w Tabeli 6 nie wyjaśniono przyczyny podziału pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego na dwa wiersze, ani skąd wynikają dwa okresy obserwacji. Analogiczne braki odnotowano w Tabelach 13, 21, 26 oraz 29, gdzie użyte skróty, takie jak OBS, RYW czy ASA nie zostały zdefiniowane.

Dodatkowo, niektóre sformułowania w tabelach wymagają doprecyzowania, np. w Tabeli 6 określenie „wyniki dla chorych stosujących leczenie” pozostaje niejasne – brak precyzyjnego wskazania, czy odnosi się ono do całej populacji stosującej RYS + ASA, czy też jedynie do określonej podgrupy pacjentów.

W AKL pominięto informacje na temat istotności statystycznej wyników uzyskanych dla niektórych punktów końcowych. W Tabeli 26 zamiast współczynnika p zastosowano jedynie oznaczenie „TAK/NIE”, mimo że w publikacji Eikelboom 2017 podano wartości. Podobna sytuacja występuje w Tabeli 23, co utrudnia ocenę istotności statystycznej wyników.

Nie podano także informacji, czy analizy dla podgrup w badaniach włączonych do AKL zostały określone w protokole badania, nie przedstawiono też interpretacji wyników dla podgrup w materiałach dodatkowych.

Proszę o uzupełnienie ww. informacji w celu zapewnienia jednoznacznej interpretacji danych i pełnej oceny wyników.

### Odpowiedź:

- a) Dotyczy Uwagi: *Przykładowo, w Tabeli 6 nie wyjaśniono przyczyny podziału pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego na dwa wiersze, ani skąd wynikają dwa okresy obserwacji.*

W celu zachowania czytelności tabel, szczegółowe wyjaśnienie przyczyny podziału pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego na dwa wiersze jest zamieszczone w AKL pod Tabelą 6. W drugim wierszu przedstawiono dane dla innego okresu obserwacji (mediana 1,9 [lata]) oraz dla innej liczby chorych (dane dla chorych, którzy po ukończeniu randomizowanej fazy badania przyjmowali RYW + ASA w badaniu *COMPASS LTOLE*).

- b) Dotyczy Uwagi: *Analogiczne braki odnotowano w Tabelach 13, 21, 26 oraz 29, gdzie użyte skróty, takie jak OBS, RYW czy ASA nie zostały zdefiniowane.*

W celu zachowania czytelności, skróty zastosowane w Analizie zdefiniowane są w Tabeli z Indeksom skrótów a także w pierwszym miejscu ich wystąpienia (np. w Rozdziale 1 w AKL).

- c) Dotyczy Uwagi: *Dodatkowo, niektóre sformułowania w tabelach wymagają doprecyzowania, np. w Tabeli 6 określenie „wyniki dla chorych stosujących leczenie” pozostaje niejasne – brak precyzyjnego wskazania, czy odnosi się ono do całej populacji stosującej RYS + ASA, czy też jedynie do określonej podgrupy pacjentów.*

Przedstawione w Tabeli 6 określenie „wyniki dla chorych stosujących leczenie” odnosi się do analizy eksploracyjnej określonej jako „*on-treatment analysis*”. W rozdziale 4.1.1. AKL wskazano, iż w analizie tej cenzurowano chorych w momencie trwałego przerwania leczenia badanego. W AKL dopisano dodatkowo w tabelach odpowiednie wyjaśnienie przy „wynikach dla chorych stosujących leczenie”.

- d) Dotyczy Uwagi: *W AKL pominięto informacje na temat istotności statystycznej wyników uzyskanych dla niektórych punktów końcowych. W Tabeli 26 zamiast współczynnika *p* zastosowano jedynie oznaczenie „TAK/NIE”, mimo że w publikacji Eikelboom 2017 podano wartości. Podobna sytuacja występuje w Tabeli 23, co utrudnia ocenę istotności statystycznej wyników.*

Zasady ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy przedstawiono szczegółowo w AKL w Rozdziale 3.7. Zgodnie z przedstawionymi w tym rozdziale informacjami:

- w ramach oceny skuteczności istotność statystyczną oceniano na podstawie wartości *p*, bądź wartości HR (95% CI) podanych przez autorów publikacji, a w przypadku braku tych wartości w publikacji odstąpiono od samodzielnego wnioskowania. Istotność statystyczna porównania w przypadku braku wartości *p* może zostać oceniona w oparciu o wartość HR, zgodnie z przedstawioną w AKL interpretacją (Rozdział 3.9.).

- dla analizy bezpieczeństwa parametry: RD, OR, oraz NNT/NNH obliczono samodzielnie i na ich podstawie wnioskowano o istotności statystycznej różnicy.

Tabela 26 w AKL dotyczy częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu COMPASS. Zgodnie z zasadami ekstrakcji dla analizy bezpieczeństwa parametry: RD, OR, oraz NNT/NNH obliczono samodzielnie i to na ich podstawie wnioskowano o istotności statystycznej w postaci decyzji „TAK/NIE” w kolumnie „IS”. W związku z tym, w Tabeli 26 nie przedstawiano p-wartości z publikacji.

Tabela 23 dotyczy punktu końcowego *Wyniki związane z poważnymi lub innymi krwawieniami z badania COMPASS*. Dla tego punktu końcowego w analizowanych publikacjach przedstawiono wartości HR (95% CI). W związku z tym, w tym przypadku istotność statystyczną oceniano na podstawie p-wartości (o ile była przedstawiona w publikacji), bądź wartości HR (95% CI) podanych przez autorów publikacji.

- e) Dotyczy Uwagi: *Nie podano także informacji, czy analizy dla podgrup w badaniach włączonych do AKL zostały określone w protokole badania, nie przedstawiono też interpretacji wyników dla podgrup w materiałach dodatkowych.*

Wskazane informacje, w tym czy analiza danej podgrupy była wstępnie określona w badaniu, zostały szczegółowo przedstawione w AKL (o ile były dostępne w danej publikacji włączonej do analizy) w Załączniku 12.2 AKL (*Plan analizy statystycznej w badaniach włączonych*).

Z uwagi na mnogość danych w publikacjach włączonych do analizy, w Załącznikach przedstawiono jedynie dodatkowe (uzupełniające wyniki) z badań włączonych do analizy i opatrzone je odpowiednim komentarzem. Należy zauważyć, iż analiza danych dla podgrup, które są kluczowe dla wnioskowania, biorąc pod uwagę opis rozpatrywanej populacji docelowej, np. w przypadku badania COMPASS podgrup chorych z CAD, z PAD czy chorych wyodrębnionych wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych, przedstawiona została w głównej części AKL wraz z odpowiednią interpretacją uzyskanych wyników.

**Uwaga 3.** Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych w postaci tabelarycznej (**§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej wskazano, że użyteczności stanów zdrowia zostały oszacowane na podstawie wyników oceny jakości życia przedstawionych w raporcie NICE TA607 na podstawie badania COMPASS. Należy jednak zaznaczyć, że w analizie klinicznej nie przedstawiono wspomnianych wyżej wyników dotyczących jakości życia pacjentów stosujących rywaroksaban.

## **Odpowiedź:**

Zgodnie z prośbą Analityków Agencji, w analizie klinicznej przedstawiono dodatkowo (w ramach Załącznika) wspomniane wyżej wyniki dotyczące jakości życia chorych stosujących rywaroksaban, przedstawione w raporcie *NICE TA607* na podstawie badania *COMPASS*.

### **III. W ramach analizy ekonomicznej:**

**Uwaga 4.** Analiza podstawowa AE 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**).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

- nie przedstawiono informacji dotyczących sposobu wyliczania kosztów różniących się między podgrupami pacjentów z CAD, PAD oraz CAD + PAD. Wnioskodawca nie przedstawił założeń określających, w której podgrupie występują poszczególne zdarzenia (Rozdział 6.5 AE);
- uwzględniono koszty leczenia zdarzeń głównych, zdarzeń dodatkowych oraz leczenia zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) i innych niż CV, opierając się m.in. na danych z Informatora o umowach NFZ. Nie wskazano jednak, w jaki sposób obliczono te koszty, tj. czy stanowią one średnie wartości dla poszczególnych województw, oraz z którego roku pochodzą;
- podano ceny komparatora wyłącznie dla 1 źródła, tj. z wyszukiwarki Bazy Leków – Medycyna Praktyczna. Niezbędne jest uwzględnienie kilku źródeł danych, celem oszacowania średniej wartości ceny.

## **Odpowiedź:**

Struktura modelu farmakoekonomicznego dla każdej z uwzględnionych w analizie subpopulacji jest analogiczna. Tym samym w każdej z analizowanych subpopulacji uwzględnione zdarzenia główne oraz zdarzenia dodatkowe są takie same. Zróżnicowanie kosztów różniących pomiędzy poszczególnymi subpopulacjami wynika z odmiennych prawdopodobieństw wystąpienia poszczególnych zdarzeń głównych i dodatkowych, co przedstawiono w Tabeli nr 2 analizy ekonomicznej (str. 27, 28 i 29).

Uwzględnione w analizie ekonomicznej dane z Informatora o umowach NFZ pochodzą z 2024 roku. Średnią wycenę punktu dla uwzględnionych świadczeń oszacowano jako średnią wartość dla wszystkich świadczeniodawców, dla których dostępne były dane na dzień przeszukiwania bazy.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Odpowiedź:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Uwaga 7.** Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca, w ramach analizy podstawowej dla populacji pacjentów z CAD i PAD wskazał 35-letni horyzont czasowy (str. 39 AE), przy czym w modelu dla populacji CAD oraz PAD przyjęto odpowiednio 14- i 16-letni horyzont czasowy. Proszę o wyjaśnienie lub korektę założenia.

**Odpowiedź:**

Prawidłowe brzmienie przytoczonego fragmentu jest następujące: „W analizie podstawowej w przypadku populacji chorych na CAD+PAD przyjęto 15-letni (dożywotni) horyzont czasowy”. Należy zaznaczyć, iż zarówno w modelu farmakoekonomicznym jak i pozostałych fragmentach pierwotnej wersji analizy ekonomicznej (wersja 1.0) odwołujących się do długości horyzontu czasowego analizy dla chorych na CAD i PAD, tj. tabeli z danymi wejściowymi, analizie wrażliwości, walidacji, horyzont ten został opisany prawidłowo. W wersji 1.1 analizy ekonomicznej nadano prawidłowe brzmienie przytoczonemu fragmentowi (str. 40).

#### **IV. W ramach analizy wpływu na budżet:**

**Uwaga 8.** AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, 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, w szczególności założeń



dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie badania ankietowego (jeden ekspert) oraz historycznych danych NFZ. Nie przedstawiono informacji o przeszukaniu alternatywnych źródeł danych. Zasadnym jest przetestowanie również dodatkowych scenariuszy rozpowszechnienia leku na podstawie alternatywnych danych.

**Odpowiedź:**

[Redacted content]

#### IV. W ramach wskazania źródeł danych:

**Uwaga 9.** 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).

Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródła, którego nie można zweryfikować, stanowiącego materiał dostarczony przez Wnioskodawcę (APD, str. 97).

Dodatkowo, Rysunek 23 (AKL) przypisywany pracy Anand 2024, nie został zidentyfikowany w jej treści. Proszę o dostarczenie uzupełniających informacji źródłowych umożliwiających weryfikację autentyczności materiałów.

---

<sup>6</sup> <https://www.medicaid.gov/medicaid/prescription-drugs/state-drug-utilization-data/index.html>

Ponadto, z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii eksperta klinicznego należy przedstawić ankiety, w celu umożliwienia ich weryfikacji.

[Redacted]

**Odpowiedź:**

Na stronie 97 APD nie występuje odwołanie do źródła stanowiącego materiał dostarczony przez Wnioskodawcę. Jeśli uwaga dotyczy pozycji „ChPL Mibrex®” to dokument ten został pobrany ze strony Rejestru Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i załączony w formacie PDF w ramach publikacji udostępnionych AOTMiT.

Rysunek 23 w AKL, zgodnie z informacją wskazaną w AKL, został opracowany na podstawie publikacji *Anand 2024*. Znajduje się on w suplemencie tej publikacji. Publikacja *Anand 2024* wraz z suplementami została załączona w formacie PDF w ramach publikacji udostępnionych AOTMiT.

Wyniki badania ankietowego wykorzystanego w przedłożonych analizach zostały załączone w ramach publikacji udostępnionych AOTMiT.

[Redacted]