



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku

Mibrex (rivaroxabanum)

we wskazaniu:

**w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu
miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje
choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic
obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem
zdarzeń niedokrwiennej**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.4.2025

Data ukończenia: 17 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. 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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A..

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)².

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 2022 r., poz. 902) 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.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
AF	Migotanie przedsionków
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
ALI	Ostre niedokrwienie kończyn
ARR	Bezwzględna redukcja ryzyka
ASA	Kwas acetylosalicylowy
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BARC	Akademickie Konsorcjum Badawcze Krwawień (definiowane jako krwawienie stopnia 3b lub wyższego)
bid	Lek przyjmowany dwa razy dziennie
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care)
CABG	Zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego
CAD	Choroba wieńcowa
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CV	Sercowo-naczyniowe
CZN	Cena zbytu netto
DAPT	Podwójna terapia przeciwplatek
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DPI	Podwójne zahamowanie szlaku krzepnięcia i agregacji płytek krwi
EF	Frakcja wyrzutowa
eGFR	Szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia, zawiera pytania dotyczące możliwości chodzenia, samoobsługi, codziennej aktywności, bólu i dyskomfortu, lęku i depresji.
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HF	Niewydolność serca
HR	Iloraz ryzyka (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IR	Częstość występowania
IS	Istotny statystycznie
ISTH	Międzynarodowe Towarzystwo ds. Zakrzepicy i Hemostazy
KLO	Klopidogrel
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
MACE	Poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe
MALE	Poważne zdarzenia niepożądane związane z kończynami
MI	Zawał mięśnia sercowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	Liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (number needed to treat)
OBS	Okres obserwacji
OnT	Populacja chorych, którzy nie przegrali leczenia po wystąpieniu pierwszego zdarzenia (ang. on-treatment)
p	Prawdopodobieństwo testowe (p-value)
PAD	Choroba tętnic obwodowych
PAN	Pantoprazol
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PPI	Inhibitor pompy protonowej
PY	Pacjentolat
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie 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)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	Dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej
RYW	Rywaroksaban
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SD	Odchylenie standardowe (standard deviation)

SE	Błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	Leczenie standardowe
TEAE	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia
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
TESAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia
TIMI	Tromboliza w zawałe mięśnia sercowego
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku.....	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	13
3.2. Problem zdrowotny.....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	33
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	33
4. Ocena analizy klinicznej	35
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	35
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	37
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	45
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	49
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	50
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	50
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	74
4.3. Komentarz Agencji	84
5. Ocena analizy ekonomicznej.....	91
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	91

5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	91
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	92
5.1.3.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	96
5.1.3.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	96
5.1.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	96
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	98
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	98
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	99
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	100
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	101
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	102
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	103
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	103
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	104
5.4.	Komentarz Agencji	104
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	105
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	105
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	105
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	106
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	108
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	109
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	110
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	112
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	113
	Komentarz Agencji	113
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	115
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	116
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	118
10.	Kluczowe informacje i wnioski	120
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	130
12.	Źródła.....	131
13.	Załączniki.....	133

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 15.01.2025 r.
PLR.4500.4125.2024.4.DŻY

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

- objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Mibrex (rivaroxabanum), tabletki powlekane 2,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991440350

- Wnioskowane wskazanie:

w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polska

Wnioskodawca

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.01.2025 r., znak PLR.4500.4125.2024.4.DŻY (data wpływu do AOTMiT 15.01.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Mibrex (rivaroxabanum), tabletki powlekane 2,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991440350,

w wskazaniu: w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.02.2024 r., znak OT.423.0.4.2025.2.PZ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.03.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Mibrex (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2025 r.;
- [REDAKTOWANE], Mibrex (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, Analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2025 r.;
- [REDAKTOWANE], Mibrex (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2025 r.;
- [REDAKTOWANE], Mibrex (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2025 r.;
- Uzupełnienia niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją leku Mibrex (rywaroksaban) – odpowiedź Wnioskodawcy z dnia 19.03.2025 r.

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	Mibrex (rivaroxabanum), tabletki powlekane 2,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991440350
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa Kod ATC: B01AF01
Substancja czynna	Rywaroksaban
Wnioskowane wskazanie	w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych
Dawkowanie	<p><i>Zalecana dawka to 2,5 mg dwa razy na dobę.</i></p> <p><i>CAD/PAD</i></p> <p><i>Pacjenci przyjmujący rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA.</i></p> <p><i>U pacjentów po udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub śródnaczyniowym, w tym zabiegi hybrydowe) z powodu objawowej PAD nie należy rozpoczynać leczenia do momentu osiągnięcia hemostazy.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>OZW, CAD/PAD</i></p> <p><i>Jednoczesne podawanie z terapią przeciw płytkową</i></p> <p><i>U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanych procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwplatek, należy przeanalizować, czy stosowanie rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwplatekowego.</i></p> <p><i>Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwplatekową badano jedynie u pacjentów</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>po niedawno przebytych OZW w skojarzeniu z ASA plus kłopidogrelem/tyklopidyną oraz</i> • <i>po niedawno przebytych zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD w skojarzeniu z ASA i, w razie potrzeby, krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu.</i>
Droga podania	<i>Podanie doustne.</i>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną 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.</i>

Ponadto dla produktu leczniczego Mibrex dostępne są opakowania o mocy 10 mg, 15 mg, 20 mg rywaroksabanu (tabl. powł. i kaps. twarde).

Źródło: ChPL Mibrex 2,5 mg

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 26092 (DCP) Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.11.2020 r.*
Zarejestrowane wskazania do stosowania**	<i>Produkt Mibrex, podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi.</i> <i>Produkt Mibrex, 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.</i>
Status leku sierocego	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

* lek referencyjny (Xarelto): data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 września 2008 r. Pozwolenie we wnioskowanym wskazaniu: 23.08.2018 r.

** rywaroksaban w dawce 10 mg posiada rejestrację we wskazaniach: *Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.*

rywaroksaban w dawkach 15 mg i 20 mg posiada rejestrację we wskazaniach: *Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.*

Źródło: ChPL Mibrex 2,5 mg

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Mibrex nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT, natomiast ocenie podlegał lek Xarelto³, zawierający tę samą substancję czynną w dawce 2,5 mg, w ramach wniosku o objęcie refundacją we wskazaniu węższym niż oceniane, tj.: 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. Xarelto uzyskał negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2019 z dnia 1 lipca 2019 r. Jako główne argumenty decyzji wymieniono: brak przekonujących danych, iż korzyści ze stosowanej technologii nie zostaną zniwelowane przez działania uboczne pod postacią krwawień, brak wpływu na przeżycie i zbyt wysoka cena leku, nie odpowiadająca jego małej dawce. Z kolei rekomendacja Prezesa Agencji nr 51/2019 z dnia 4 lipca 2019 r. była pozytywna pod warunkiem zaproponowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) opartego o wolumen sprzedaży (szczegółowe informacje dotyczące powyższej oceny przedstawiono w tabeli poniżej).

Ponadto Xarelto podlegał ocenie również w innych zarejestrowanych wskazaniach. W 2013 r.⁴ 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.

³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6017-79-2019-zlc?highlight=WyJyeXdhcm9rc2FiYW4iLCJicnl3YXJhY2V0YW0iXQ==>

⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=1021>

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące Xarelto we wskazaniu zbliżonym do ocenianego.

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 51/2019 z dnia 4 lipca 2019 r.</p>	<p>Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: 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.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Xarelto (rivaroxabanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125, <p>we wskazaniu: 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, pod warunkiem zaproponowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) opartego o wolumen sprzedaży.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendację refundacyjną uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne nie wskazują możliwości stosowania rywaroksabanu jako opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu. Przy czym należy podkreślić, iż rejestracja leku Xarelto w omawianym wskazaniu nastąpiła po dacie opublikowania wszystkich odnalezionych wytycznych.</p> <p>Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa rywaroksabanu (RVX) oparto na jednym, wysokiej jakości, randomizowanym badaniu klinicznym COMPASS, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo RVX w skojarzeniu z ASA w porównaniu z ASA w monoterapii. Jednakże, populacja w badaniu COMPASS nie jest w pełni zgodna z populacją wnioskowaną pod względem zawału serca w wywiadzie oraz niewydolności nerek. W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił dane dla subpopulacji</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy badania COMPASS stanowił punkt złożony i obejmował wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub udaru mózgu, lub zawału serca.</p> <p>Nie odnaleziono badań dotyczących rzeczywistej praktyki, co uniemożliwia potwierdzenie wniosków odnośnie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w praktyce.</p> <p>Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, przeprowadzona metodą kosztów-użyteczności, wskazuje, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce wybranego komparatora jest</p> <p>Należy podkreślić, iż oszacowania wnioskodawcy obarczone są wieloma ograniczeniami związanymi z przyjętymi założeniami. Najważniejsze z nich dotyczą: uwzględnienia efektów nieistotnych statystycznie; braku danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku; brak dowodów potwierdzających dożywnie stosowanie profilaktyki RVX + ASA w praktyce klinicznej oraz założenia 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.</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
		<p><i>Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wskazuje [redacted].</i></p> <p><i>W ocenie Agencji propozycja włączenia rywaroksabanu do nowej grupy limitowej nie znajduje uzasadnienia i sugeruje się rozważenie włączenia leku do istniejącej grupy limitowej. Należy mieć jednak na uwadze, że takie działanie wpłynie istotnie na zwiększenie kosztów po stronie pacjenta.</i></p> <p><i>Należy podkreślić, iż wskazanie rejestracyjne jest znacznie szersze od wnioskowanego i bez właściwej preskrypcji (przestrzegania czasu do rozpoczęcia profilaktyki RVX + ASA u pacjentów po zawale oraz odpowiedniego monitorowania zaburzeń nerek) może dojść do nadużywania ocenianej technologii (wzrostu populacji). Należy również zaznaczyć, że oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji są niepewne ze względu na przyjęte założenia. Zatem, biorąc pod uwagę powyższe kwestie należy zaproponować dodatkowy mechanizm dzielenia ryzyka, oparty np. o wolumen sprzedaży.</i></p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2019 z dnia 1 lipca 2019 r.</p>		<p><i>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xarelto (rivaroxabanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125, we wskazaniu: 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. (...)</i></p> <p><i><u>Główne argumenty decyzji</u></i></p> <p><i>Brak przekonujących danych, iż korzyści z proponowanej technologii nie zostaną zniwelowane przez działania uboczne pod postacią krwawień.</i></p> <p><i>Brak wpływu proponowanej technologii na przeżycia pacjentów.</i></p> <p><i>Zbyt wysoka proponowana cena leku, nie odpowiadająca jego małej dawce.</i></p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] – Mibrex (rivaroxabanum), tabletki powlekane 2,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991440350
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 22.1., Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazania zarejestrowane produktu leczniczego Mibrex w dawce 2,5 mg dotyczą zastosowania rywaroksabanu:

- w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną, do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi;
- w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), 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.

Wskazanie wnioskowane obejmuje profilaktykę zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych i jest zgodne z jednym ze wskazań zarejestrowanych.

Obecnie produkt leczniczy Mibrex (rivaroxabanum) refundowany jest w ramach grupy limitowej 22.1., Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa:

- a) w katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności 30% we wskazaniach:
 - o *leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych* (tabl. powł. 15 mg i 20 mg, kaps. twarde 15 mg i 20 mg (opak. 14 szt.),
 - o *profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca* (tabl. powł. 15 mg i 20 mg (opak. 28 szt.).
- b) w ramach katalogu D2. leki bezpłatne w populacji 65+ we wskazaniu:
 - o *leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych* (tabl. powł. 15 mg i 20 mg, kaps. twarde 15 mg i 20 mg (opak. 14 szt.),
- c) w ramach katalogu G1: za odpłatnością 30%, leki wytwarzane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej albo takie, do których wytworzenia wykorzystano substancję czynną wytworzoną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej: we wskazaniu:
 - o *profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca* (tabl. powł., 15 mg i 20 mg (opak. 14 szt. i 28 szt.)).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Mibrex będzie on dostępny dla pacjentów za odpłatnością 30% w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem, technologia lekowa Mibrex ma być refundowana w ramach Istniejącej grupy limitowej 22.1., *Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa*.

Instrument dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano.

Uwaga analityków AOTMiT: produkt leczniczy Mibrex tabletki powlekane 2,5 mg, 28 tabl. jest dostępny w obrocie na terenie Polski. Według danych na stronie www.gdziepolek.pl (stan na 15.04.2025 r.) zakres cen wynosi od 27,89 zł do 49,99 zł (50 aptek). Z kolei lek referencyjny Xarelto (rivaroxabanum), 2,5 mg, 28 tabl. zgodnie z informacjami na stronie www.gdziepolek.pl jest dostępny w cenie detalicznej od 59,00 PLN.

Informacje dodatkowe

W celach poglądowych przedstawiono zestawienie cen zbytu netto obecnie refundowanych prezentacji leku Mibrex (na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ⁵) w porównaniu do zaproponowanej ceny zbytu netto dla leku Mibrex 2,5 mg. CZN za mg rywaroksabanu w postaci tabletek powlekanych wynosi 0,09 PLN/mg, natomiast w postaci kapsułek twardych 0,13 PLN/mg.

Tabela 5. Zestawienie cen zbytu netto aktualnie refundowanych prezentacji leku Mibrex oraz wnioskowanej prezentacji leku Mibrex

Substancja	Dawka [mg]	Liczba tabl.	Liczba mg w opakowaniu	Cena zbytu netto (CZN) [PLN]	CZN/ mg [PLN]
Mibrex (rivaroksabanum) tabl. powl. 2,5 mg	2,5	28	70		
Mibrex (rivaroksabanum) tabl. powl. 15 mg	15	14	210	18,69	0,09
Mibrex (rivaroksabanum) kaps. twarde, 15 mg	15	14	210	27,50	0,13
Mibrex (rivaroksabanum) tabl. powl., 15 mg	15	28	420	37,38	0,09
Mibrex (rivaroksabanum) tabl. powl., 20 mg	20	14	280	24,92	0,09
Mibrex (rivaroksabanum) kaps. twarde, 20 mg	20	14	280	36,40	0,13
Mibrex (rivaroksabanum) tabl. powl., 20 mg	20	28	560	49,84	0,09

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Choroba wieńcowa (ICD-10: I20- I25) powstaje wskutek нефизjologicznego, patologicznego procesu polegającego na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych. Blaszkami miażdżycowymi zlokalizowanymi w tętnicach potencjalnie mogą prowadzić do ich zwężenia i/lub zamknięcia.

Charakter CAD wiąże się z różnorodnymi manifestacjami klinicznymi, które można podzielić na ostre zespoły wieńcowe (OZW) oraz przewlekłe zespoły wieńcowe (CCS).

Choroba tętnic obwodowych (PAD, ICD-10 I70.2, I70.9, I73.9, I74.3, I74.4.) to zaburzenie naczyniowe, charakteryzujące się ograniczeniem przepływu krwi przez naczynia dostarczające krew do obszarów ciała innych niż serce i mózg. Najczęściej jest powodowana pojawieniem się okluzji miażdżycowo-zakrzepowych bądź zwężeniem tętnic, ale może wystąpić także wskutek zapalenia naczyń.

Źródło: APD Mibrex

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.

⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.

Zapadalność na dławicę piersiową wynosi 2-4/1000 osób, a chorobowość 20-40/1000 osób. Roczna 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: AWA Xarelto 2019

Čzęstość występowania choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych wzrasta w kontekście starzejącej się populacji i czynników ryzyka, takich jak otyłość i cukrzyca. Badania populacyjne szacują, że jest trzy razy więcej bezobjawowych chorych z PAD kończyn dolnych niż chorych objawowych. Choroba tętnic obwodowych charakteryzuje się wysokim ryzykiem zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn, w tym ostrego niedokrwienia kończyn i poważnej amputacji, a także poważnych zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych. Standaryzowany względem wieku globalny wskaźnik zachorowalności związany z PAD w roku 2019 wyniósł 127,1 na 100 tys. osób. Wskaźniki zachorowalności były wyższe w krajach o wysokim dochodzie w porównaniu do krajów o dochodzie niskim do średniego (zakresy wskaźników standaryzowanych względem wieku wyniosły odpowiednio 133,6-157,7 oraz 94,1-114,7 na 100 tys. osób). Dodatkowo obserwowano wyższe wskaźniki zachorowalności wśród kobiet w porównaniu do mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych.

Źródło: APD Mibrex

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: AWA Xarelto 2019

Choroba tętnic obwodowych jest zwykle spowodowana miażdżycową niedrożnością lub zwężeniem tętnic kończyn dolnych, w tym aorty brzusznej, tętnic biodrowych i udowych]. Rzadko przyczynami mogą być zapalenie naczyń, zespół usidlenia tętnicy podkolanowej czy zwłóknienie tętnic. W przebiegu PAD obserwuje się gromadzenie blaszek miażdżycowych w tętnicach. Ustalone czynniki ryzyka PAD obejmują: palenie tytoniu; cukrzycę; wiek ≥ 50 r.ż.; dyslipidemię; nadciśnienie; otyłość; obecność PAD oraz chorób serca oraz udaru w wywiadzie rodzinnym; wysokie stężenie homocysteiny.

Źródło: APD Mibrex

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: AWA Xarelto 2019

Rozpoznanie choroby tętnic obwodowych zwykle jest przeprowadzane na podstawie danych klinicznych, w tym oceny klinicznej stanu naczyń krwionośnych oraz obszernego wywiadu chorobowego, obejmującego ocenę objawów związanych z kończynami dolnymi chorego oraz jego zdolności chodzenia. W wywiadzie należy uwzględnić wpływ objawów na aktywność oraz jakość życia związaną ze stanem zdrowia, ale także czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Do ustalenia rozpoznania nie są wymagane obiektywne testy chodzenia ani badania obrazowe, jednak mogą one dodatkowo wesprzeć proces rozpoznania różnicowego. Spośród przydatnych w rozpoznaniu PAD testów należy wyróżnić kliniczne badanie naczyń. Należy zbadać także stan skóry w celu wykrycia przebarwień, atrofii skóry, owrzodzenia/zgorzeli i objawów zakażenia stopy, towarzyszących przewlekłemu PAD. Dodatkowo można wykonać pomiar wskaźnika ciśnienia kostka-ramię (ABPI). Pomocne w postawieniu rozpoznania przy niejednoznacznych wynikach pozostałych testów mogą być też pomiary całkowitego wskaźnika ciśnienia palca i ramienia. Test na bieżni jest użyteczną metodą rozpoznania, która umożliwia obiektywne określenie nasilenia chromania przestankowego i wykrycie zwężających lub okluzyjnych zmian w tętnicach, które pozostają niewykrywalne w spoczynku. Test 6-minutowego marszu (6MWT) umożliwia ocenę dystansu przebytego przez chorego w czasie 6 minut oraz towarzyszącego aktywności bólu. Dodatkowo, można wykonać badanie ultrasonografii dupleksowej (DUS), angiografię z użyciem tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego, a także inwazyjną cyfrową angiografię subtrakcyjną (na potrzeby planowania zabiegu rewaskularyzacji).

Źródło: APD Mibrex

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: AWA Xarelto 2019

Chorzy na PAD najczęściej zgłaszają się z niespecyficznym dyskomfortem zlokalizowanym w okolicy pleców, pośladków lub nóg. Może pojawić się także przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynom, objawiające się obecnością niedokrwiennego bólu spoczynkowego, zgorzeli lub owrzodzenia kończyny dolnej. Dodatkowo, badanie fizykalne może ujawnić utratę tętna, ból w czasie dotyku, bledność, zanik mięśni, wypadanie włosów, chłodną i siną skórę oraz szmery.

Źródło: APD Mibrex

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: AWA Xarelto 2019

Rokowanie w PAD jest na ogół niekorzystne. U większości chorych współistnieje choroba naczyniowo-mózgowa lub choroba wieńcowa, co zwiększa prawdopodobieństwo zgonu. U chorych na PAD obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn i układu sercowo-naczyniowego, a zdarzenia niepożądane dot. kończyn występują jeszcze częściej wśród chorych, u których przeprowadzono rewaskularyzację kończyny dolnej. Co istotne, przebieg choroby u kobiet jest zazwyczaj gorszy niż u mężczyzn, ze względu na mniejszą średnicę tętnic oraz wysokie ryzyko powikłań i zdarzeń zatorowych.

Źródło: APD Mibrex

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2023 i 2024 r. liczba pacjentów (unikalne numery PESEL dla danego rozpoznania) dla jednego z rozpoznań głównych i/lub współistniejących wg ICD-10: I20 – I25; I70I I73 i I74 w wieku powyżej 18 r.ż. (wraz z podkodami) mieściła się (w zależności od rozpoznania) w zakresie od 369 do 1 174 371 pacjentów.

Z uwagi na fakt, iż u części pacjentów rozpoznania mogą się pokrywać, nie można określić ich sumarycznej liczby, z tego też względu na podstawie danych NFZ nie można precyzyjnie określić liczebności populacji wnioskowanej.

Tabela 6. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: I20 – I25; I70I I73 i I74 w okresie 2023 r. – 2025 r. (styczeń-luty) (źródło: baza SWIAD)

Sumaryczna liczba pacjentów w wieku powyżej 18 r. z wg rozpoznania ICD-10 (wraz z podkodami*), unikalne numery PESEL:	2023	2024	2025 (styczeń-luty)
I20 – dusznica bolesna	184 343	178 311	4 995
I21 – ostry zawał serca	130 125	130 429	5 139
I22 – ponowny zawał serca	641	574	9
I23 – niektóre powikłania występujące w czasie ostrego zawału serca	382	369	12
I24 – inne ostre postacie choroby niedokrwiennej serca	7 557	7 389	155
I25 – przewlekła choroba niedokrwiennej serca	1 174 371	1 220 331	47 249
I70 – miażdżycy	509 397	478 623	17 716
I73 – inne choroby naczyń obwodowych	36 901	35 379	1 011
I74 – zator i zakrzep tętniczy	18 975	20 189	682

* ICD-10: I20 oraz uwzględnione podkody: I20.0; I20.1; I20.8; I20.9

ICD-10: I21 oraz uwzględnione podkody: I21.0; I21.1; I21.2; I21.3; I21.4; I21.9

ICD-10: I22 oraz uwzględnione podkody: I22.0; I22.1; I22.8; I22.9

ICD-10: I23 oraz uwzględnione podkody: I23.0; I23.1; I23.2; I23.3; I23.4; I23.5; I23.6; I23.9

ICD-10: I24 oraz uwzględnione podkody: I24.0; I24.1; I24.8; I24.9

ICD-10: I25 oraz uwzględnione podkody: I25.0; I25.1; I25.2; I25.3; I25.4; I25.5; I25.6; I25.8; I25.9

ICD-10: I70 oraz uwzględnione podkody: I70.0; I70.1; I70.2; I70.8; I70.9

ICD-10: I73 oraz uwzględnione podkody: I73.0; I73.1; I73.8; I73.9

ICD-10: I74 oraz uwzględnione podkody: I74.0; I74.1; I74.2; I74.3; I74.4; I74.5; I74.8; I74.9

Opinie ekspertów

W ramach prac wykorzystano 3 opinie eksperckie od: prof. dr hab. n. med. Waldemara Banasiaka, KK w dziedzinie kardiologii; prof. dr hab. n. med. Anny Tomaszuk-Kazberuk, KW w dziedzinie kardiologii; prof. dr hab. n. med. Andrzeja Surdackiego, Kierownika Kliniki Kardiologii UJ.

Szczegóły przedstawione w opiniach eksperckich znajdują się w tabeli poniżej. Zgodnie z przekazanymi opiniami, populacja pacjentów kwalifikująca się do leczenia rywaroksabanem wynosi od ok. 40 tys. do ok. 160 tys. osób.

Tabela 7. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii ekspertów

Populacja	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 lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii				
Dorośli chorzy z CAD lub PAD	2.3 mln/CAD 1,5 mln i PAD 800 tys.	100.000	4,5%	Mapa potrzeb zdrowotnych i dane z raportów NFZ
Dorośli chorzy z CAD lub PAD obciążeni wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych	700 tys.	255 tys.	14%	Mapa potrzeb zdrowotnych i dane z raportów NFZ
Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii				
Dorośli chorzy z CAD lub PAD	CAD - kobiety 5,5% - 907,5 tys. dane z 2021 r.	CAD Kobiety 0,3% 61,8 tys. dane z 2021 r. Mężczyźni 0,5% 96,7 tys. dane z 2021 r.	CAD 5% PAD 30%	ezdrowie.gov.pl ESC wytyczne PAD 2024 r.

Populacja	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 lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	-mężczyźni 7,5% - 1180,1 tys. dane z 2021 r. PAD Globalnie 1,52%, zwiększa się z wiekiem do 14,91% wśród osób w wieku 80-84 lata	PAD Okolo 20 tys.		
Dorośli chorzy z CAD lub PAD obciążeni wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych	15%	50 tys.	20%	ezdrowie.gov.pl ESC wytyczne PAD 2024 r.
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Kierownik II Kliniki Kardiologii Instytutu Kardiologii Wydziału Lekarskiego UJ				
Dorośli chorzy z CAD lub PAD	1,5 – 2,0 mln	ok. 200 tys.	ok. 5-10%	ocena szacunkowa
Dorośli chorzy z CAD lub PAD obciążeni wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych	Brak wiarygodnych danych ok. 0,2 – 0,4 mln	ok. 20-40 tys.	ok. 20-40%	ocena szacunkowa

CAD – choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease); PAD – choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 7.04.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. Przeszukano następujące strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – <https://www.sign.ac.uk/>;
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- 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).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich pięciu lat.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 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 kwasem acetylosalicylowym (ASA) jest standardowym leczeniem (ESC 2021, ESC 2024a, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023) u pacjentów z chorobą wieńcową (CAD). W przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia w przypadku długoterminowej profilaktyki wtórnej zalecane jest w CAD dodanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg (ESC 2021, ESC 2024a, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023), według ESC 2024a alternatywnie można też zastosować klopidogrel, prasugrel, bądź tikagrelor.

Pojedyncza terapia przeciwplatekowa ASA jest też standardowym leczeniem w objawowej chorobie tętnic obwodowych (PAD) w celu zmniejszenia częstości występowania MACE (ESC 2024b, ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS 2024, CCS 2022, ESVS 2023), alternatywnie zaleca się klopidogrel (ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS 2024, CCS 2022), jedynie wytyczne ESVS 2023 wskazują klopidogrel jako lek pierwszego wyboru w tej populacji chorych. Terapia skojarzona rywaroksabanem 2,5 mg i ASA jest zalecana w PAD w przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia, a także u pacjentów z PAD bez dużego ryzyka krwawienia po rewaskularyzacji kończyny dolnej (ESC 2024b, ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS 2024, CCS 2022, ESVS 2023). Dodatkowo CCS 2022 zaleca leczenie skojarzone rywaroksabanem +ASA także w przypadku PAD z niskim ryzykiem krwawienia w przypadku braku chorób kończyn wysokiego ryzyka lub chorób współistniejących wysokiego ryzyka.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
European Society of Cardiology (ESC) 2021	<p>Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej</p> <p><i>Zalecenia dotyczące pacjentów z chorobą wieńcową</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg na dobę jest zalecany u pacjentów z wywiadem zawału serca lub rewaskularyzacji (I, A). - Kwas acetylosalicylowy w dawce 75–100 mg na dobę można rozważyć u pacjentów bez wywiadu zawału serca lub rewaskularyzacji, ale z jednoznacznymi danymi wskazującymi na CAD w badaniach obrazowych (IIb, C). - U pacjentów z CCS (przewlekłym zespołem wieńcowym) zaleca się klopidogrel w dawce 75 mg na dobę jako dodatek do kwasu acetylosalicylowego przez 6 miesięcy po stentowaniu naczyń wieńcowych niezależnie od typu stentu, chyba że wskazane jest krótsze trwanie terapii (1–3 miesięcy) z powodu ryzyka wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu (I, A). - Należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego (inhibitora P2Y₁₂ lub rywaroksabanu w niskiej dawce) do kwasu acetylosalicylowego w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u pacjentów z wysokim ryzykiem niedokrwiennym oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia (IIa, A). - Dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do kwasu acetylosalicylowego w ramach długoterminowej prewencji wtórnej można rozważyć u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych oraz bez wysokiego ryzyka krwawienia (IIb, A). <p><i>Miażdżyca zarostowa tętnic kończyn dolnych (LEAD)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie przeciwplatekowe jest zalecane u pacjentów z objawową LEAD (I, C). - U pacjentów z DM oraz przewlekłą objawową LEAD bez wysokiego ryzyka krwawienia można rozważyć połączenie niskich dawek rywaroksabanu (2,5 mg 2 × dziennie) oraz kwasu acetylosalicylowego (100 mg 1 × dziennie) (IIb, B). <p>Siła zaleceń:</p> <p><i>Klasa I - dane naukowe i/lub powszechnie przyjęta opinia wskazują, że określona metoda leczenia/zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne; zastosowanie jest zalecane.</i></p> <p><i>Klasa II - dane naukowe bądź opinie dotyczące przydatności/skuteczności określonej metody leczenia/zabiegu nie są zgodne.</i></p> <p><i>Klasa IIa - dane naukowe bądź opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia/zabiegu; należy rozważyć.</i></p> <p><i>Klasa IIb - użyteczność/skuteczność określonej metody leczenia/zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe/opinie; można rozważyć.</i></p> <p><i>Klasa III - dane naukowe/powszechnie akceptowana opinia wskazują, że metoda leczenia/zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe; nie zaleca się.</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p><i>Poziom A - dane pochodzą z licznych badań randomizowanych bądź metaanaliz.</i></p> <p><i>Poziom B - dane pochodzą z jednego badania z randomizacją bądź z dużych badań bez randomizacji.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Poziom C- uzgodniona opinia ekspertów bądź dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.</i>
<p data-bbox="167 1137 494 1189">European Society of Cardiology (ESC) 2024a</p>	<p data-bbox="539 331 1412 360">Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych</p> <p data-bbox="539 360 1439 680">Standardowym leczeniem przeciwzakrzepowym u pacjentów z nasierdziową, miażdżycową CAD jest pojedyncza terapia przeciwplatekowa (SAPT), zwykle z zastosowaniem kwasu acetylosalicylowego. U pacjentów z ACS (ostry zespół wieńcowy) lub po PCI (przezskórna interwencja wieńcowa), standardowym leczeniem jest podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT) obejmująca kwas acetylosalicylowy i doustny inhibitor P2Y12, przez 12 miesięcy po ACS (z lub bez PCI) lub 6 miesięcy po CCS (przewlekły zespół wieńcowy)-PCI. W związku z tym u pacjentów z ACS lub CCS-PCI DAPT jest zwykle w pewnym momencie zastępowana przez SAPT. Kilka ostatnich badań dotyczyło skrócenia czasu trwania DAPT i monoterapii inhibitorem P2Y12 po PCI w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia. Z drugiej strony, u pacjentów z CCS z utrzymującym się wysokim ryzykiem niedokrwienia i niskim ryzykiem krwawienia należy rozważyć przedłużone, zintensyfikowane leczenie przeciwzakrzepowe. Ostatecznie wybór i czas trwania leczenia przeciwzakrzepowego w dużej mierze zależą od delikatnej równowagi między ryzykiem niedokrwienia i krwawienia u każdej osoby</p> <p data-bbox="539 680 1439 736">Długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym i bez wyraźnych wskazań do doustnej antykoagulacji:</p> <ul data-bbox="539 736 1439 1256" style="list-style-type: none"> • u chorych z CCS po przebytych MI (zawał mięśnia sercowego) lub zdalnej PCI zaleca się dożywotnie przyjmowanie ASA w dawce 75–100 mg na dobę po początkowym okresie DAPT [I,A]; • u chorych z CCS po przebytych MI lub zdalnej PCI zaleca się kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę jako bezpieczną i skuteczną alternatywę dla monoterapii ASA [I, A]; • po CABG (pomostowanie aortalno-wieńcowe) zaleca się dożywotnio ASA w dawce 75–100 mg na dobę [I, A]; • u chorych bez wcześniejszego MI lub rewaskularyzacji, ale z dowodami na znaczną obturacyjną CAD (choroba wieńcowa), zaleca się dożywotnie przyjmowanie ASA w dawce 75–100 mg na dobę [I, B]; • u chorych ze zwiększonym ryzykiem niedokrwienia należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w celu przedłużonej, długoterminowej profilaktyki wtórnej. Zalecane opcje obejmują RYW w dawce 2,5 mg bid + ASA 100 mg lub inne leki (kłopidogrel 75 mg/dobę, prasugrel 10 mg/dobę bądź tikagrelor 60/90 mg b.i.d) stosowane w skojarzeniu z ASA w dawce 75-162 mg [IIa, A]; • u chorych z CCS lub ustabilizowanych chorych po ostrym zespole wieńcowym, którzy przeszli PCI i byli początkowo leczeni DAPT na bazie tikagreloru, którzy pozostają w grupie wysokiego ryzyka niedokrwienia i nie są narażeni na wysokie ryzyko krwawienia, monoterapia tikagrelorem w dawce 90 mg dwa razy na dobę może być rozważana jako alternatywa dla podwójnej lub pojedynczej terapii przeciwplatekowej [IIb, C]. <p data-bbox="539 1256 1439 1312">Leczenie przeciwzakrzepowe po przezskórnej interwencji wieńcowej u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i bez wskazania do doustnej antykoagulacji</p> <ul data-bbox="539 1312 1439 1675" style="list-style-type: none"> • u chorych z CCS bez wskazań do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego zaleca się DAPT, w skład którego wchodzi ASA 75–100 mg i kłopidogrel 75 mg dziennie przez okres do 6 miesięcy, jako domyślną strategię przeciwzakrzepową po wszczęciu stentu PCI [I, A]; • u chorych z wysokim ryzykiem krwawienia, ale nie z wysokim ryzykiem niedokrwienia, zaleca się przerwanie DAPT 1–3 miesiące po PCI i kontynuowanie pojedynczej terapii przeciwplatekowej [I, A]; • zaprzestanie DAPT po 1–3 miesiącach od wszczęcia stentu PCI można rozważyć u chorych, u których nie występuje wysokie ryzyko krwawienia ani wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwieniowych [IIb, B]; • u chorych z CCS poddawanych stentowaniu o wysokim ryzyku zakrzepowym (np. złożony lewy główny pień, rozwidlenie dwóch stentów, suboptymalny wynik stentowania, wcześniejsza zakrzepica stentu, wcześniej znane polimorfizmy CYP2C19 *2/*3) można rozważyć prasugrel lub tikagrelor (oprócz ASA) zamiast kłopidogrelu przez pierwszy miesiąc oraz do 3–6 miesięcy [IIb, C]. <p data-bbox="539 1675 1439 1731">Długotrwała terapia przeciwzakrzepowa u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym i wskazaniem do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego:</p> <ul data-bbox="539 1731 1439 1832" style="list-style-type: none"> • u chorych z CCS z długoterminowym wskazaniem do OAC (doustny antykoagulant) zaleca się dożywotnią dawkę terapeutyczną VKA (antagonista witaminy K) w monoterapii lub, najlepiej, DOAC (bezpośredni doustny antykoagulant) w monoterapii (chyba że jest przeciwwskazane) [I, B]. <p data-bbox="539 1832 1439 1910">Terapia przeciwzakrzepowa po przezskórnej interwencji wieńcowej u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym ze wskazaniem do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego:</p> <ul data-bbox="539 1910 1439 1989" style="list-style-type: none"> • u chorych ze wskazaniem do OAC, którzy przechodzą PCI, zaleca się początkowo niską dawkę ASA raz dziennie (dawka nasycająca, gdy nie stosuje się dawki podtrzymującej) oprócz OAC i kłopidogrelu [I, C];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych kwalifikujących się do OAC zaleca się DOAC (chyba że są przeciwwskazane) zamiast VKA [I, A]; • Po niepowikłanej PCI u chorych z CCS ze wskazaniem do OAC zalecane jest <ul style="list-style-type: none"> ✓ wczesne przerwanie stosowania ASA (≤ 1 tydzień); ✓ a następnie kontynuacja przyjmowania OAC i klopidogrelu: <ul style="list-style-type: none"> ○ do 6 miesięcy u chorych bez wysokiego ryzyka niedokrwienia; ○ do 12 miesięcy u chorych z wysokim ryzykiem niedokrwienia; ✓ a następnie wyłącznie OAC [I, A]; • kontynuowanie stosowania ASA do 1 miesiąca po PCI, oprócz OAC i klopidogrelu, należy rozważyć u chorych z wysokim ryzykiem niedokrwienia lub z cechami anatomicznymi/proceduralnymi uznanymi za przeważające nad ryzykiem krwawienia [IIa, B]. • gdy obawy dotyczące wysokiego ryzyka krwawienia przeważają nad obawami dotyczącymi zakrzepicy stentu lub udaru niedokrwiennego: <ul style="list-style-type: none"> ✓ rywaroksaban 15 mg dziennie należy rozważyć zamiast rywaroksabanu 20 mg dziennie przez czas trwania jednoczesnej terapii przeciwplatekcyjnej; ✓ dabigatran 110 mg dwa razy dziennie należy rozważyć zamiast dabigatranu 150 mg dwa razy dziennie przez czas trwania jednoczesnej terapii przeciwplatekcyjnej [IIa, B]. • u chorych ze wskazaniem do VKA w skojarzeniu z pojedynczą lub podwójną terapią przeciwplatekową należy rozważyć ukierunkowanie intensywności VKA na INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) w dolnej części zalecanego zakresu i do czasu w zakresie terapeutycznym $>70\%$ [IIa, B]. • stosowanie tikagreloru lub prasugrelu nie jest generalnie zalecane w ramach potrójnej terapii przeciwzakrzepowej z ASA i OAC [III, C]. <p>Siła rekomendacji:</p> <p><i>Klasa 1 - jest zalecane lub wskazane. Dowód i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna.</i></p> <p><i>Klasa 2 - sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</i></p> <p><i>Klasa 2a - należy rozważyć. Siła dowodów/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością.</i></p> <p><i>Klasa 2b - przydatność/skuteczność jest mniej dobrze udowodniona dowodami/opiniami. Można rozważyć</i></p> <p><i>Klasa 3 - dowód lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe. Nie jest zalecane.</i></p> <p>Jakość dowodów:</p> <p><i>Poziom A - dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</i></p> <p><i>Poziom B - dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</i></p> <p><i>Poziom C - konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.</i></p>
<p style="text-align: center;">American Heart Association/American College of Cardiology, American College of Clinical Pharmacy, American Society for Preventive Cardiology, National Lipid Association, Preventive Cardiovascular Nurses Association (AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA) 2023</p>	<p><u>Terapia przeciwplatekowa i doustne leki przeciwzakrzepowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - U pacjentów z CCD (przewlekła choroba wieńcowa) i bez wskazań do doustnej terapii przeciwzakrzepowej zaleca się stosowanie małej dawki aspiryny 81 mg (75-100 mg) w celu zmniejszenia zdarzeń miażdżycowych (1, A). - U pacjentów z CCD leczonych za pomocą PCI (przezskórna interwencja wieńcowa) wskazane jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT) obejmującej aspirynę i klopidogrel przez 6 miesięcy po PCI, a następnie pojedynczej terapii przeciwplatekowej (SAPT) w celu zmniejszenia MACE (poważne niekorzystne zdarzenie sercowo-naczyniowe) i krwawień (1, A). - U wybranych pacjentów z CCD leczonych za pomocą PCI i stentu uwalniającego lek (DES), którzy ukończyli 1-3-miesięczny cykl DAPT, monoterapia inhibitorem P2Y₁₂ przez co najmniej 12 miesięcy jest uzasadniona w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia (2a, A). - U pacjentów z CCD, u których wystąpił wcześniej zawał mięśnia sercowego i u których ryzyko krwawienia jest niskie, uzasadnione może być przedłużone DAPT w celu zmniejszenia MACE (1b, A). - U pacjentów z CCD i wcześniejszym MI (zawał mięśnia sercowego) bez udaru, przemijającego ataku niedokrwiennego (TIA) lub ICH (krwotok śródmózgowy) w wywiadzie, warapaksar można dodać do terapii aspiryną w celu zmniejszenia MACE (2b, BR) - U pacjentów z CCD i wcześniejszym udarem, TIA lub krwotokiem śródmózgowym warapaksaru nie należy dodawać do DAPT ze względu na zwiększone ryzyko poważnego krwawienia i krwotoku śródmózgowego (szkoda, A). - U pacjentów z CCD i wcześniejszym udarem, TIA lub krwotokiem wewnątrzczaszkowym nie należy stosować prasugrelu ze względu na ryzyko znacznego lub śmiertelnego krwawienia (szkoda, BR).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- U pacjentów z CCD, u których wykonano planową PCI i którzy wymagają doustnej terapii przeciwzakrzepowej, należy stosować DAPT z DOAC przez 1 do 4 tygodni, a następnie kłopidogrel w monoterapii przez 6 miesięcy (1, BR).</p> <p>- U pacjentów z CCD, u których wykonano PCI i którzy wymagają doustnej terapii przeciwzakrzepowej, kontynuowanie aspiryny w połączeniu z kłopidogrelem przez okres do 1 miesiąca jest uzasadnione, jeśli u pacjenta występuje wysokie ryzyko zakrzepowe i niskie ryzyko krwawienia (2a, BR).</p> <p>- U pacjentów z CCD, którzy wymagają doustnego leczenia przeciwzakrzepowego i mają niskie ryzyko miażdżycowo-zakrzepowe, można rozważyć przerwanie terapii aspiryną i kontynuowanie wyłącznie DOAC 1 rok po PCI w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia (2b, BR).</p> <p>- U pacjentów z CCD, u których konieczne jest doustne leczenie przeciwzakrzepowe, można rozważyć monoterapię DOAC, jeśli nie ma ostrych wskazań do jednoczesnego leczenia przeciwplatekowego (2b, CLD).</p> <p>- U pacjentów z CCD bez wskazań do terapeutycznego DOAC lub DAPT i u których występuje wysokie ryzyko nawracających zdarzeń niedokrwienne, ale niskie lub umiarkowane ryzyko krwawienia, dodanie małej dawki rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy dziennie do aspiryny 81 mg dziennie jest uzasadnione w celu długoterminowego zmniejszenia ryzyka wystąpienia MACE (2a, BR).</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p><i>Klasa 1 - silne zalecenie, korzyści istotnie przewyższają ryzyko; leczenie jest wskazane, użyteczne lub efektywne.</i></p> <p><i>Klasa 2a - umiarkowane zalecenie, korzyści przewyższają ryzyko; leczenie może być użyteczne lub efektywne.</i></p> <p><i>Klasa 2b - słabe zalecenie, korzyści są równe ryzyku lub niewiele je przewyższają; leczenie może być rozważone.</i></p> <p><i>Klasa 3: brak korzyści - umiarkowane zalecenie, korzyści są równe ryzyku, leczenie niezalecane; klasa zalecenia używana tylko w przypadku dowodów wysokiej (poziom A) lub umiarkowanej jakości (poziom B)</i></p> <p><i>Klasa 3: szkoda - silne zalecenie, ryzyko przewyższa korzyści, leczenie potencjalnie szkodliwe, nie powinno być stosowane.</i></p> <p>Jakość dowodów:</p> <p><i>Poziom A - dowód wysokiej jakości z więcej niż jednego RCT, metaanalizy RCT wysokiej jakości bądź jednego lub więcej RCT uzupełnionego o wyniki z wysokiej jakości badań obserwacyjnych.</i></p> <p><i>Poziom B-R - dowód umiarkowanej jakości z jednego lub więcej RCT lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości.</i></p> <p><i>Poziom B-NR - dowód umiarkowanej jakości z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanego, dobrze wykonanego nierandomizowanego, obserwacyjnego badania lub metaanaliza takich badań.</i></p> <p><i>Poziom C-LD - ograniczone dane, randomizowane lub nierandomizowane obserwacyjne badania z ograniczeniami w metodyce lub wykonaniu bądź metaanaliza takich badań bądź fizjologiczne lub mechanistyczne badania wykonane na ludziach.</i></p> <p><i>Poziom C-EO konsensus ekspertów, oparty na doświadczeniu klinicznym.</i></p>
<p>European Society of Cardiology (ESC) 2024b</p>	<p>Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w chorobach tętnic obwodowych i aorty</p> <p>Leczenie przeciwzakrzepowe odgrywa zasadniczą rolę u pacjentów z objawową PAAD, u których ryzyko CV jest duże. Mimo iż przeprowadzono mniej badań klinicznych niż w CAD, praktyka powinna być oparta na najnowszych danych naukowych. Jeżeli nie ma szczególnych wskazań do przewlekłego doustnego leczenia przeciwkrzepliwego (OAC) z powodu współistniejących CVD, podstawowym długoterminowym leczeniem u pacjentów z objawową PAAD jest stosowanie jednego leku przeciwplatekowego. Łączenie go z innym lekiem przeciwplatekowym lub lekiem przeciwkrzepliwym w małej dawce zależy od bilansu ryzyka incydentów niedokrwienne i krwawień u danego pacjenta, a także od wyboru postępowania terapeutycznego (np. leczenie wewnątrznaczyniowe).</p> <p>- Leczenie przeciwplatekowe samym kwasem acetylosalicylowym (dawka 75–160 mg raz na dobę) lub samym kłopidogrelem (75 mg raz na dobę) zaleca się w celu zmniejszenia częstości występowania MACE (poważny niepożądany incydent sercowo-naczyniowy) u pacjentów z objawową PAD (I, A).</p> <p>- Skojarzone leczenie rywaroksabanem (2,5 mg dwa razy na dobę) i kwasem acetylosalicylowym (100 mg raz na dobę) należy rozważyć u pacjentów z PAD i dużym ryzykiem niedokrwienia (wcześniejsza amputacja, krytyczne niedokrwienie zagrażające kończynie, wcześniejsza rewaskularyzacja, choroby współistniejące związane z dużym ryzykiem (niewydolność serca, cukrzyca, choroba naczyniowa w dwóch lub więcej łóżyskach naczyniowych), eGFR <60 ml/min/1,73 m²) bez dużego ryzyka krwawienia (dializoterapia lub znaczne upośledzenie czynności nerek (eGFR <15 ml/min/1,73 m²), ostry zespół wieńcowy w ciągu ostatnich 30 dni, krwawienie wewnątrzczaszkowe, udar mózgu lub TIA (incydent</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego) w wywiadach, aktywne lub klinicznie istotne krwawienie) (IIA, A).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Skojarzone leczenie rywaroksabanem (2,5 mg dwa razy na dobę) i kwasem acetylosalicylowym (100 mg raz na dobę) należy rozważyć u pacjentów z PAD bez dużego ryzyka krwawienia po rewaskularyzacji kończyny dolnej (IIA, B). - Można rozważyć stosowanie leczenia przeciwplatekowego samym kłopidogrelem (75 mg raz na dobę) jako preferowanego w stosunku do kwasu acetylosalicylowego w celu zmniejszenia częstości występowania MI (zawał mięśnia sercowego), udarów mózgu i zgonów z przyczyn naczyniowych (IIB, B). - Kwas acetylosalicylowy (75–100 mg) w prewencji pierwotnej można rozważać u pacjentów z bezobjawową PAD i DM (cukrzyca), jeżeli nie ma przeciwwskazań (IIB, A). - DAPT (podwójne leczenie przeciwplatekowe) przez co najmniej 1 miesiąc po rewaskularyzacji można rozważyć w celu zmniejszenia częstości występowania incydentów w obrębie kończyn (IIB, B). - U pacjentów z PAD nie zaleca się długoterminowego DAPT (III, A). - U pacjentów z PAD nie zaleca się monoterapii doustnym lekiem przeciwkrzepliwym (chyba że występuje inne wskazanie do takiego leczenia (III, A)). - U pacjentów z PAD nie zaleca się rutynowego stosowania tikagreloru (III, A). <p>Siła zaleceń:</p> <p><i>Klasa I: dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne. Proponowany sposób sformułowania zalecenia: jest zalecane lub jest wskazane.</i></p> <p><i>Klasa II: dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne.</i></p> <p><i>Klasa IIa: dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu. Zalecenie: należy rozważyć.</i></p> <p><i>Klasa IIb: użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie. Zalecenie: można rozważyć.</i></p> <p><i>Klasa III: dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe. Zalecenie: Nie zaleca się.</i></p> <p>Poziom dowodów:</p> <p><i>Poziom A dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz.</i></p> <p><i>Poziom B dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.</i></p> <p><i>Poziom c Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i></p>
<p style="text-align: center;">American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Podiatric Medical Association, Association of Black Cardiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Nursing, Society for Vascular Surgery, Society of Interventional Radiology, Vascular & Endovascular Surgery Society (ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VES) 2024</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych</p> <p>Zalecenia dotyczące terapii przeciwplatekowej i przeciwkrzepliwym w przypadku PAD</p> <ul style="list-style-type: none"> - U pacjentów z objawową PAD zaleca się pojedynczą terapię przeciwplatekową w celu zmniejszenia ryzyka MACE (1, A). - U pacjentów z objawową PAD zaleca się pojedynczą terapię przeciwplatekową samym kłopidogrelem (75 mg na dobę) w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia MACE (1, BR). - U pacjentów z objawową PAD zaleca się pojedynczą terapię przeciwplatekową samą aspiryną (w zakresie 75–325 mg dziennie) w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia MACE (1, BR). - U pacjentów z objawową PAD, mała dawka rywaroksabanu (2,5 mg dwa razy dziennie) w połączeniu z małą dawką aspiryny jest skuteczna w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia MACE i MALE (1, A). - Po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej lub chirurgicznej w przypadku PAD zaleca się leczenie przeciwplatekowe (1, BR). - Po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej lub chirurgicznej w przypadku PAD zaleca się stosowanie małej dawki rywaroksabanu (2,5 mg dwa razy dziennie) w połączeniu z małą dawką aspiryny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia MACE i MALE (1, A). - Po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej z powodu PAD, podwójna terapia przeciwplatekowa z antagonistą receptora P2Y12 i małą dawką aspiryny jest uzasadniona przez co najmniej 1 do 6 miesięcy (2a, CLD). - Po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej lub chirurgicznej u pacjentów z PAD, którzy wymagają leczenia przeciwkrzepliwym z innego wskazania i nie są narażeni na wysokie ryzyko krwawienia, rozsądne jest dodanie pojedynczej terapii przeciwplatekowej (2, CLD). - U pacjentów z objawową PAD bez niedawnej rewaskularyzacji korzyści z podwójnej terapii przeciwplatekowej są niepewne (2B, BR).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- U pacjentów z objawową PAD korzyści ze stosowania worapaksaru w połączeniu z istniejącą terapią przeciwplatekową są niepewne (2B, BR).</p> <p>- U pacjentów z PAD bez innych wskazań (np. migotanie przedsionków) nie należy stosować doustnych leków przeciwzakrzepowych o pełnej intensywności w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia MACE i MALE (szkodliwe, A).</p> <p>Siła zaleceń:</p> <p><i>Klasa 1 - silne zalecenie, korzyści istotnie przewyższają ryzyko; leczenie jest wskazane, użyteczne lub efektywne.</i></p> <p><i>Klasa 2a - umiarkowane zalecenie, korzyści przewyższają ryzyko; leczenie może być użyteczne lub efektywne.</i></p> <p><i>Klasa 2b - słabe zalecenie, korzyści są równe ryzyku lub niewiele je przewyższają; leczenie może być rozważone.</i></p> <p><i>Klasa 3: brak korzyści - umiarkowane zalecenie, korzyści są równe ryzyku, leczenie niezalecane; klasa zalecenia używana tylko w przypadku dowodów wysokiej (poziom A) lub umiarkowanej jakości (poziom B)</i></p> <p><i>Klasa 3: szkoda - silne zalecenie, ryzyko przewyższa korzyści, leczenie potencjalnie szkodliwe, nie powinno być stosowane.</i></p> <p>Jakość dowodów:</p> <p><i>Poziom A - dowód wysokiej jakości z więcej niż jednego RCT, metaanaliza RCT wysokiej jakości bądź jednego lub więcej RCT uzupełnionego o wyniki z wysokiej jakości badań obserwacyjnych.</i></p> <p><i>Poziom B-R - dowód umiarkowanej jakości z jednego lub więcej RCT lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości.</i></p> <p><i>Poziom B-NR - dowód umiarkowanej jakości z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanego, dobrze wykonanego nierandomizowanego, obserwacyjnego badania lub metaanaliza takich badań.</i></p> <p><i>Poziom C-LD - ograniczone dane, randomizowane lub nierandomizowane obserwacyjne badania z ograniczeniami w metodyce lub wykonaniu bądź metaanaliza takich badań bądź fizjologiczne lub mechanistyczne badania wykonane na ludziach.</i></p> <p><i>Poziom C-EO konsensus ekspertów, oparty na doświadczeniu klinicznym.</i></p>
<p>Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2022</p>	<p>Zalecenia dot. choroby tętnic obwodowych</p> <p>Korzyść ze stosowania leków przeciwzakrzepowych w przypadku PAD kończyn dolnych w zakresie zapewnienia globalnej ochrony naczyniowej musi być rozważona w kontekście ryzyka poważnego i/lub śmiertelnego krwawienia.</p> <p>- Zaleca się terapię rywaroksabanem 2,5 mg dwa razy dziennie w połączeniu z aspiryną (80-100 mg na dobę) w leczeniu pacjentów z objawową PAD kończyn dolnych, u których występuje wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych (choroby współistniejące wysokiego ryzyka, takie jak choroba wielonaczyniowa, cukrzyca, niewydolność serca w wywiadzie lub niewydolność nerek) i/lub wysokie ryzyko wystąpienia kończyny po rewaskularyzacji obwodowej, amputacji kończyny, bólu spoczynkowym, owrzodzeniach niedokrwiennych) i niskie ryzyko krwawienia (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>- Zaleca się leczenie skojarzone rywaroksabanem 2,5 mg dwa razy dziennie i aspiryną lub pojedynczą terapią przeciwplatekową u pacjentów z objawową PAD kończyn dolnych i niskim ryzykiem krwawienia w przypadku braku chorób kończyn wysokiego ryzyka lub chorób współistniejących wysokiego ryzyka (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>- Zaleca się rozważenie pojedynczej terapii przeciwplatekowej za pomocą aspiryny (75–325 mg) lub kłopidogrelu (75 mg) u pacjentów z objawową PAD kończyn dolnych o wysokim ryzyku krwawienia, którzy nadal kwalifikują się do terapii przeciwzakrzepowej (silne zalecenie; wysokiej jakości dowody).</p> <p>- Sugeruje się, że kłopidogrel (75 mg dziennie) powinien być preferowany, gdy pojedyncza terapia przeciwplatekowa jest uważana za optymalny wybór przeciwzakrzepowy (słabe zalecenie; dowody o umiarkowanej jakości).</p> <p>- Sugeruje się, aby podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT; aspiryna i kłopidogrel lub aspiryna i tikagrelor) była stosowana u pacjentów z objawową PAD kończyn dolnych, u których występuje wysokie ryzyko zdarzeń naczyniowych, niskie ryzyko krwawienia i u których występują przeciwwskazania do rywaroksabanu (słabe zalecenie; dowody o umiarkowanej jakości)</p> <p>- Nie zaleca się dodatkowego stosowania pełnej dawki leczenia przeciwzakrzepowego wraz z terapią przeciwplatekową w celu zmniejszenia częstości występowania MACE i MALE u chorych na stabilną PAD kończyny dolnej (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości).</p> <p>Zalecenia dot. leczenia około-zabiegowego przy rewaskularyzacji:</p> <p>- zaleca się stosowanie RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA (80-100 mg dziennie), z krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu lub bez niego, u chorych na PAD kończyn dolnych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>po planowej rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości];</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaleca się stosowanie RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA (80-100 mg dziennie) u chorych na PAD kończyn dolnych po planowej otwartej rewaskularyzacji [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]; - sugeruje się stosowanie DAPT z ASA (75-325 mg) i kłopidogrelem (75 mg) przez co najmniej 1 miesiąc u chorych na PAD kończyn dolnych po planowej rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej, którzy nie mogą otrzymywać RYW w małych dawkach [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości]; - sugeruje się stosowanie VKA lub pojedynczej terapii przeciwplatekowej u chorych na PAD kończyn dolnych po planowej otwartej rewaskularyzacji, którzy nie mogą otrzymywać małych dawek RYW [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości]; - u chorych na PAD kończyn dolnych po pilnej lub nagłej rewaskularyzacji sugeruje się stosowanie: pełnej dawki leku przeciwzakrzepowego w połączeniu z pojedynczą terapią przeciwplatekową lub RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA, z krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu lub bez niego, lub DAPT [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości]; <p><i>Siła zaleceń: GRADE</i></p>
<p style="text-align: center;">European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023</p>	<p>Praktyczne wytyczne dotyczące terapii przeciwzakrzepowej w chorobach naczyń</p> <p>Leki przeciwzakrzepowe dla pacjentów z chorobą tętnic</p> <ul style="list-style-type: none"> - U pacjentów z przewlekłą objawową chorobą tętnic kończyn górnych należy rozważyć pojedynczą terapię przeciwplatekową w celu wtórnej profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych (1, A). - U pacjentów z przewlekłą objawową chorobą tętnic kończyn dolnych należy rozważyć kłopidogrel (75 mg) jako lek pierwszego wyboru, gdy wskazana jest pojedyncza terapia przeciwplatekowa w celu wtórnej profilaktyki sercowo-naczyniowej (IIa, B). - U pacjentów z przewlekłą objawową chorobą tętnic kończyn dolnych nie zaleca się stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w celu wtórnej profilaktyki sercowo-naczyniowej (III, B). - U pacjentów z przewlekłą chorobą tętnic kończyn dolnych, u których nie ma innych wskazań do stosowania leków przeciwzakrzepowych, nie zaleca się stosowania pełnej dawki leków przeciwzakrzepowych w celu wtórnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych (III, A). - U pacjentów z przewlekłą objawową chorobą tętnic kończyn dolnych, u których nie występuje duże ryzyko krwawienia, zwłaszcza u tych, u których występuje większe ryzyko niedokrwienia, należy rozważyć stosowanie aspiryny (75-100 mg raz na dobę) w skojarzeniu z rywaroksabanem (2,5 mg dwa razy na dobę) w celu zmniejszenia ryzyka wtórnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn (IIa, B). - U pacjentów poddawanych interwencji wewnątrznaczyniowej w związku z chorobą tętnic kończyn dolnych, u których nie występuje wysokie ryzyko krwawienia, można rozważyć krótkotrwałe (minimum jeden do maksymalnie sześciu miesięcy) leczenie podwójną terapią przeciwplatekową (aspiryna 75 mg plus kłopidogrel 75 mg) w celu zmniejszenia ryzyka wtórnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego i poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony kończyn (IIb, C). - U pacjentów poddawanych interwencji wewnątrznaczyniowej z powodu choroby tętnic kończyn dolnych, u których nie występuje wysokie ryzyko krwawienia, należy rozważyć aspirynę (75 i 100 mg raz dziennie) w połączeniu z rywaroksabanem (2,5 mg dwa razy dziennie) w celu zmniejszenia ryzyka wtórnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn (IIa, B). <p>Siła zaleceń</p> <p><i>Klasa I - dowód lub ogólna zgoda, że dane leczenie jest korzystne, przydatne i skuteczne; leczenie jest zalecane.</i></p> <p><i>Klasa II - sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności lub skuteczności danego leczenia lub procedury.</i></p> <p><i>Klasa IIa - waga dowodów lub opinii przemawia za przydatnością lub skutecznością leczenia; leczenie powinno być rozważone.</i></p> <p><i>Klasa IIb - przydatność/skuteczność nie jest wystarczająco dobrze potwierdzona na podstawie dowodów/opinii; leczenie może być rozważone.</i></p> <p><i>Klasa III - dowód lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie jest przydatna lub skuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa; leczenie nie jest zalecane.</i></p> <p>Jakość dowodów:</p> <p><i>Poziom A - dane pozyskane z wielu RCT lub metaanaliz badań randomizowanych.</i></p> <p><i>Poziom B - dane pozyskane z jednego RCT, dużych badań nierandomizowanych lub metaanalizy badań nierandomizowanych.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Poziom C - konsensus ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.</i>

ACS - ostry zespół wieńcowy; AF - migotanie przedsionków; ARC-HBR - Academic Research Consortium for High Bleeding Risk; b.i.d. - bis in die (dwa razy na dobę); CABG - pomostowanie aortalno-wieńcowe; CAD - choroba wieńcowa; CCS - przewlekły zespół wieńcowy; CKD - przewlekła choroba nerek; CYP2C19 - cytochrom P450 2C19; DAPT - podwójna terapia przeciwplatekowa; DOAC - bezpośredni doustny antykoagulant; DM – cukrzyca; eGFR - oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany; LAD - gałąź przednia zstępująca; MACE - poważny niepożądany incydent sercowo-naczyniowy; MI - zawał mięśnia sercowego; OAC - doustny antykoagulant; PAD - choroba tętnic obwodowych; PCI -przezskórna interwencja wieńcowa; PRECISE-DAPT - PREDicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual AntiPlatelet Therapy; TIA - incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego VKA - antagonisty witaminy K

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac wykorzystano 4 opinie eksperckie od: prof. dr hab. n. med. Waldemara Banasiaka, KK w dziedzinie kardiologii; prof. dr hab. n. med. Anny Tomaszuk-Kazberuk, KW w dziedzinie kardiologii; prof. dr hab. n. med. Andrzeja Surdackiego, Kierownika Kliniki Kardiologii UJ.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 9 Opinie ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Kierownik II Kliniki Kardiologii Instytutu Kardiologii Wydziału Lekarskiego UJ
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji prewencji	<i>Niska skuteczność w prewencji ostrych zdarzeń niedokrwiennych u pacjentów z wysokim ryzykiem</i>	<i>U pacjentów, pomimo stosowania optymalnego leczenia wg wytycznych ESC ww. chorób, nadal istnieje ryzyko wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych prowadzących do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru, zawału. Po dodaniu rywaroksabanu w dawce naczyniowej w istotny sposób redukujemy to ryzyko.</i>	<i>Opcje te są niewystarczająco skuteczne u chorych wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych dot. mięśnia serca i/lub kończyn dolnych.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> - wzrost dostępności (w aspekcie ekonomicznym) do terapii ASA + rywaroksaban - bardziej efektywna strategia wykrywania chorób (CCS i PAD) - zwiększenie odsetka pacjentów otrzymujących optymalną terapię 	<p><i>Stosowanie profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych. Stosowanie systematycznej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Skuteczne leczenie chorób predysponujących do progresji zmian miażdżycowych – NT, DM, PCHN, hiperlipidemii i innych. Zwalniamy tym samym progresję miażdżycy. Stosowanie profilaktyki wtórnej - stosowanie się do wytycznych ESC. Zalecana jest kontrolna wizyta u kardiologa po zakończeniu podwójnej terapii przeciwplatekowej po ostrym zespole wieńcowym i rozważenie wskazań do przedłużenia leczenia – po ocenie ryzyka niedokrwiennego, zakrzepowego i krwotocznego.</i></p>	<p><i>Konieczność identyfikacji chorych wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych na podstawie obowiązujących kryteriów wg aktualnych wytycznych ESC na temat postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych (2024) oraz w chorobach tętnic obwodowych (2024).</i></p> <p><i>Powyższe stany obejmują: współistnienie CAD i PAD, towarzysząca cukrzyca lub niewydolność serca, eGFR 30-60 mL/min/1,73 m², nawracające zdarzenia niedokrwienne (np. kolejny OZW w ciągu 2 lat), przebyta angioplastyka pnia lewej tętnicy wieńcowej lub proksymalnego odcinka LAD, plastyka bifurkacji z implantacją ≥2 stentów, stan po stentowaniu jedynego drożnego naczynia, stan po udrożnieniu przewlekłej niedrożności (CTO); przebyta zakrzepica w stencie pomimo terapii przeciwplatekowej, stan po wielokrotnych angioplastykach wieńcowych</i></p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Kierownik II Kliniki Kardiologii Instytutu Kardiologii Wydziału Lekarskiego UJ
			<i>(w szczególności po implantacji ≥ 3 stentów, całkowita długość implantowanych stentów > 60 mm), stan po zabiegu rewaskularyzacji lub amputacji kończyny, nasilone niedokrwienie kończyny.</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	- koszt – lek - koszt – implementacja obowiązujących wytycznych w aspekcie diagnostyki	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.	Konieczność wykluczenia chorych wysokiego ryzyka zdarzeń krwotocznych, przy czym aktualne wytyczne definiują wysokie ryzyko zdarzeń krwotocznych za pomocą skali ARC-HBR jako obecność 1 dużego czynnika ryzyka lub ≥ 2 małych czynników ryzyka.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	- brak weryfikacji wskazań refundacyjnych - przeprowadzenie niepełnej diagnostyki (brak identyfikacji chorych najwyższego ryzyka)	Zastosowanie u pacjentów, u których nie doszacowano ryzyka krwawienia.	j.w
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby bardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	- pacjenci z miażdżycą w ≥ 2 łożyskach naczyniowych: a. CAD + PAD (tętnice kończyn dolnych) b. CAD + PAD (tętnice dogłowe), w tym po nawrotowym udarze niedokrwinnym	W aktualnych wytycznych European Society of Cardiology dotyczących postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych sugeruje się dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u chorych obciążonych dużym (klasa zalecenia: IIa) lub umiarkowanym (IIb) ryzykiem zdarzeń niedokrwiniennych i bez dużego ryzyka krwawienia. Tę samą klasę zalecenia dla DPI w prewencji wtórnej ustalono w ostatnich wytycznych ESC dotyczących postępowania w OZW. Wśród opcji podwójnego leczenia przeciwzakrzepowego z zastosowaniem ASA zaleca się dodanie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg 2 × dz. u osób z wielonaczyniową chorobą wieńcową i/lub ≥ 1 rok po zawale serca. W wytycznych ESC dotyczących cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób s-n podkreśla się, że u chorych z cukrzycą i przewlekłą objawową chorobą tętnic kończyn dolnych bez dużego ryzyka krwawienia należy rozważyć stosowanie rywaroksabanu w małej dawce (2,5 mg 2 × dz.) wraz z ASA (100 mg 1 × dz.; IIa). U chorych z PAD stosowanie rywaroksabanu w dawce naczyniowej, zarówno w przewlekłej chorobie objawowej, jak i w okresie po rewaskularyzacji, szczególnie u osób obciążonych bardzo dużym ryzykiem.	Współistnienie CAD i PAD, towarzysząca cukrzyca wymagająca farmakoterapii, eGFR 30-60 mL/min/1,73 m ² , palenie tytoniu, nawracające zdarzenia niedokrwienne (np. kolejny OZW w ciągu 2 lat), stan po wielokrotnych angioplastykach tętnic wieńcowych lub tętnic kończyn dolnych, stan po procedurach wieńcowych obciążonych podwyższonym ryzykiem zdarzeń niedokrwiniennych.

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Kierownik II Kliniki Kardiologii Instytutu Kardiologii Wydziału Lekarskiego UJ
		<p><i>Czynniki dużego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych:</i> <i>CAD - pacjenci ze złożoną CAD oraz z cukrzycą wymagającą farmakoterapii, kolejnym zawałem w wywiadzie, z chorobą wielonaczyniową, chorobą z zacięciem wielu łożysk, z przedwczesną (<45rż) chorobą wieńcową lub z przyspieszonym przebiegiem choroby wieńcowej (nowa zmiana w ciągu 2 lat), ze współistniejącą układową chorobą zapalną, z przewlekłą chorobą nerek eGFR 15-59ml/min./1,73m², po implantacji co najmniej 3 stentów, po leczeniu przynajmniej 3 zmian, z całkowitą długością stentów >60mm, ze złożoną rewaskularyzacją w wywiadzie (pień lewej tętnicy wieńcowej, stentowanie bifurkacji z implantacją co najmniej 2 stentów, przewlekłe całkowite zamknięcie tętnicy, stentowanie ostatniego drożnego naczynia) oraz u pacjentów z zakrzepicą w stencie podczas leczenia p/łytkowego w wywiadzie.</i> <i>PAD - pacjenci z zaawansowaną chorobą kończyny związanej z dużym ryzykiem (krytyczne niedokrwienie zagrażające kończynie, wcześniejsza amputacja lub rewaskularyzacja) lub z chorobami współistniejącymi związanymi z dużym ryzykiem (niewydolność serca, cukrzyca, choroba naczyniowa w 2 lub więcej łożyskach, eGFR < 60ml/min).</i></p>	
Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z zespołem kruchości z krótkim przewidywanym czasem przeżycia - pacjenci z wysokim ryzykiem krwawienia - pacjenci z niskim ryzykiem niedokrwienym - pacjenci z niewłaściwie postawionym rozpoznaniem w aspekcie zaawansowania miażdżycy (zmiany nieistotne) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z dużym ryzykiem krwawienia. CAD - ryzyko oceniane na podstawie skali ARC-HBR, PRESICE-DAPT. PAD - dializoterapia lub eGFR <15 ml/min, ostry zespół wieńcowy w ciągu ostatnich 30 dni, krwawienie wewnątrzczaszkowe, udar mózgu lub TIA w wywiadach, aktywne lub klinicznie istotne krwawienie. • Pacjenci z migotaniem przedsionków lub innym wskazaniem do stosowania NOAC w większych dawkach. 	Chorzy wysokiego ryzyka zdarzeń krwotocznych.
Istotny klinicznie punkt końcowy (CAD / PAD)	Zawał serca, nagły zgon sercowy, niewydolność serca / Amputacja, zgon, progresja chromania przestankowego	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał, udar, zakrzepica w stencie / Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał, udar, ostre niedokrwienie kończyny, amputacja	Wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych bądź zawału serca nie zakończonego zgonem. / Progresja do krytycznego niedokrwienia kończyny

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Kierownik II Kliniki Kardiologii Instytutu Kardiologii Wydziału Lekarskiego UJ
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego (CAD / PAD)	<i>Tolerancja wysiłku fizycznego – o jedną klasę CCS/NYHA po zawale serca / Dystans chromania przestankowego >100 m, brak potrzeby amputacji</i>	<i>Nasilenie dolegliwości bólowych / Nasilenie dolegliwości bólowych</i>	<i>Zapobiegnięcie ostremu zespołowi wieńcowemu / Zapobiegnięcie progresji niedokrwienia kończyny, zwłaszcza konieczności amputacji</i>
Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	- udokumentowane znaczenie rokownicze (dane z badania COMPASS) - strategia rekomendowana w aktualnych wytycznych ESC/PTK	<i>Badania ATLAS ACS 2-TIMI 51, COMPASS i VOYAGER PAD wykazały, że rywaroksaban zmniejsza liczbę zdarzeń zakrzepowych związanych z miażdżycą, które wcześniej uważano za zależne głównie od płytek krwi. Na podstawie wyników badań i aktualnych międzynarodowych wytycznych należy rozważyć dodanie rywaroksabanu w dawce naczyniowej do standardowego leczenia za pomocą ASA u chorych z chorobą wieńcową lub objawową PAD obciążonych zwiększonym ryzykiem niedokrwienym w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru mózgu, ostrego niedokrwienia kończyn i poważnej amputacji.</i>	<i>Możliwość uzyskania redukcji ryzyka niedokrwienych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) oraz zdarzeń związanych z niedokrwieniem kończyny (MALE), w szczególności zapobieganie ostrym zespołom wieńcowym i konieczności amputacji kończyn u chorych wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwienych bez jednoczesnego wysokiego ryzyka krwawienia.</i>
Kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych	<i>Nie dotyczy</i>	<i>Brak</i>	-
Inne uwagi	<i>Nie dotyczy</i>	<i>Brak</i>	-

CAD – choroba wieńcowa; PAD – objawowa choroba tętnic obwodowych

Poniżej zaprezentowano informacje o technologiach aktualnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu oraz o technologiach, które będą stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Populacja	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. dr hab. n. med. Waldemar Banasiak Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii				
CAD	ASA	<89%	80%	ESC/PTK, CCS 2024, ACS 2023
	<i>Klopidogrel</i>	1%	1%	ESC/PTK, CCS 2024, ACS 2023
	<i>DAPT po rewaskularyzacji</i>	10%	10%	COMPASS Trial
	ASA + rywaroksaban	Ok. 1%	10%	COMPASS Trial
PAD	ASA	90%	44%	ESC/PTK, PAD 2024
	<i>Klopidogrel</i>	1%	1%	ESC/PTK, PAD 2024
	ASA + <i>klopidogrel</i>	5%	5%	ESC/PTK, PAD 2024
	ASA + rywaroksaban	4%	50%	COMPASS Trial
Prof. dr hab. n. med. Anna Tomaszuk-Kazberuk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii				
CAD	Sam kwas acetylosalicylowy (ASA)	92%	92%	Każdy chory po roku po zawale serca powinien przyjmować ASA dożywnio – wytyczne ESC
	ASA + <i>klopidogrel</i> 75mg/dobę	5%	5%	U pacjentów po zawale serca, w przypadku dużego ryzyka zakrzepowego i braku zwiększonego ryzyka poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia, którzy tolerowali DAPT przez rok
	ASA + <i>prasugrel</i> 10mg/dobę (5mg/dobę u pacjentów o c. <60kg lub w wieku 75lat)	1%	1%	U pacjentów po PCI z powodu zawału serca, w przypadku dużego ryzyka zakrzepowego i braku zwiększonego ryzyka poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia, którzy tolerowali DAPT przez rok
	ASA + <i>tikagrelor</i> 60/90 mg 2x dobę	3%	3%	U pacjentów po zawale serca, w przypadku dużego ryzyka zakrzepowego i braku zwiększonego ryzyka poważnego lub zagrażającego życiu krwawienia, którzy tolerowali DAPT przez rok
PAD	ASA	50%	50%	W celu zmniejszenia występowania MACE (zgon, udar, zawał)
	<i>klopidogrel</i>	50%	50%	W celu zmniejszenia występowania MACE (zgon, udar, zawał)

Populacja	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki Kierownik II Kliniki Kardiologii Instytutu Kardiologii Wydziału Lekarskiego UJ				
CAD	Monoterapia (ASA albo kłopidogrel)	90-100 %	Możliwy niewielki spadek	Interna Szczeklika
	ASA + inhibitor P2Y12 (kłopidogrel, prasugrel, ticagrelor)	Głównie chorzy po OZW i/lub PCI	Bez większych zmian	
	Doustne leki przeciwzakrzepowe	U chorych ze wskazaniami do antykoagulacji	Bez większych zmian	
PAD	Monoterapia (ASA albo kłopidogrel)	90-100%	Możliwy niewielki spadek	Wytyczne ESC (2024) na temat chorób tętnic obwodowych
	Doustne leki przeciwzakrzepowe	U chorych ze wskazaniami do antykoagulacji	Bez większych zmian	

ASA – kwas acetylosalicylowy; CAD – choroba wieńcowa; PAD – objawowa choroba tętnic obwodowych

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r., obecnie spośród dostępnych technologii medycznych finansowanych w ramach refundacji aptecznej w ramach wtórnej profilaktyki zdarzeń zakrzepowych u chorych z CAD lub PAD należą:

Kłopidogrel – wskazania: miażdżyca objawowa naczyń wieńcowych leczona stentami metalowymi (do 6. tygodni od implantacji stentu) lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki (do 12. miesięcy od implantacji stentu) w celu zapobiegania zakrzepom, stan po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST do 12 miesięcy stosowania, stan po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST do 30 dni stosowania (poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >65 r.ż.).

Ponadto w obrocie na terenie Polski w ramach wtórnej profilaktyki zdarzeń zakrzepowych u chorych z CAD lub PAD są: kwas acetylosalicylowy, tikagrelor i prasugrel.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał kwas acetylosalicylowy. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Kwas acetylosalicylowy (ASA) w monoterapii	(...) Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych w przypadku przewlekłej choroby wieńcowej u chorych ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (dotyczy chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niedokrwienych oraz niskim/umiarkowanym ryzykiem wystąpienia krwawienia) należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w celu przedłużonej, długoterminowej profilaktyki wtórnej. Zalecane opcje obejmują rywaroksaban w dawce 2,5 mg bid + ASA 100 mg lub inne leki (kłopidogrel 75 mg/dobę, prasugrel 10 mg/dobę bądź tikagrelor 60/90 mg b.i.d) stosowane w skojarzeniu z ASA w dawce 75-162 mg [ESC 2024, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023].	Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zasadny.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p><i>W przebiegu PAD kończyn dolnych z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych wytyczne zalecają zastosowanie RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA w dawce 80-100 mg/dobę. Jeśli występuje wysokie ryzyko krwawienia, zaleca się terapię ASA lub kłopidogrelem. Sugeruje się także stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (ASA+KLO lub ASA+tikagrelor) u chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń naczyniowych, niskim ryzykiem krwawienia i przeciwwskazaniami do stosowania RYW [CCS 2022]</i></p> <p><i>Aktualnie w Polsce spośród wskazanych w wytycznych leków przeciwplatekowych z grupy antagonistów receptora P2Y12 objęty refundacją jest tylko kłopidogrel, przy czym we wskazaniu odmiennym od rozpatrywanego w niniejszym wniosku (m.in. stan po zawale bez uniesienia odcinka ST maksymalnie do 12 miesięcy stosowania) [Obwieszczenie MZ]. Pozostałe wymienione w wytycznych opcje terapeutyczne tj. tikagrelor i prasugrel nie są objęte w Polsce finansowaniem ze środków publicznych [Obwieszczenie MZ].</i></p> <p><i>Kwas acetylosalicylowy również nie jest refundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, ale jest on lekiem szeroko stosowanym w praktyce klinicznej, a koszt jego stosowania (pomimo braku refundacji) jest bardzo niski. Lek ten stanowi aktualnie terapię najczęściej stosowaną w praktyce klinicznej. (...)</i></p>	

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 przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii rywaroksabanem (Mibrex) stosowanej w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja*	Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. populacja pediatryczna, młodzież, ostry zespół wieńcowy, chorzy z CAD/PAD analizowani w ramach szerszej populacji (np. chorych z AF) bez wyodrębnienia danych dla podgrupy chorych obejmującej wnioskowaną populację docelową.	-
Interwencja	Mibrex (rywaroksaban) podawany doustnie w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę (bid) w skojarzeniu z dobową dawką 75-100 mg ASA	Inna niż wymieniona.	-
Komparatory	ASA stosowany w monoterapii. Brak komparatora w przypadku badań jednoramiennych.	Niezgodne z założonymi.	-
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>punkty końcowe związane ze zgonem</u> (np. zgony z dowolnej przyczyny i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe); • <u>pojedyncze punkty końcowe związane ze skutecznością leczenia</u> (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych), np. rozpoznanie dodatkowych schorzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym (w tym m.in. niewydolności serca, zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zawału mięśnia sercowego, migotania przedsionków, udaru mózgu, udaru niedokrwiennego, udaru krwotocznego), hospitalizacja/ ponowna hospitalizacja (np. niezależnie od przyczyny lub z przyczyn sercowo-naczyniowych lub innych), punkty końcowe związane z kończynami, w tym: np. ostre niedokrwienie kończyn, poważna amputacja; • <u>złożone punkty końcowe zawierające ww. pojedyncze punkty końcowe</u> (np. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar); • <u>jakość życia związana ze stanem zdrowia</u> (np. czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia); • <u>profil bezpieczeństwa</u> (np. zgony z powodu działań niepożądanych, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z krwawieniem); 	Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> ocena korzyści klinicznej netto i/lub ocena stosunku korzyści do zagrożeń. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne. Badania z dużą grupą chorych tj. przeprowadzone z udziałem co najmniej 250 chorych (spełniających kryteria włączenia do analizy) w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne). Przeglądy systematyczne (wskazujące wnioski dla badanej interwencji w populacji docelowej) 	<ul style="list-style-type: none"> Niezgodne z założonymi, w tym opracowania poglądowe, opisy przypadków, analizy łączne z kilku badań typu pooled, badania, w których uczestniczyło poniżej 250 chorych w grupie (spełniających kryteria włączenia do analizy) Przeglądy niesystematyczne. 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim. <p>W przypadku odnalezienia dużej liczby przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy, przedstawione zostaną jedynie publikacje, których celem była ocena badanej interwencji i/lub najnowsze przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. Publikacje niezgodne z założeniami. 	-

RYW – rywaroksaban; ASA – kwas acetylosalicylowy; AF – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); CAD – choroba wieńcowa; PAD – choroba tętnic obwodowych

* w przypadku nieodnalezienia badań dla populacji ściśle odpowiadającej populacji docelowej zdecydowano o możliwości włączenia także badań z udziałem szerszej populacji, o ile przedstawiono dane dla podgrupy chorych obejmującej wnioskowaną populację docelową; W przypadku odnalezienia licznych dodatkowych publikacji do badań włączonych, uwzględniane będą dodatkowe analizy tylko dla podgrup kluczowych w ocenie dla wnioskowanej populacji docelowej

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz: Medline (via PubMed), EMBASE, The Cochrane Library.

W procesie wyszukiwania korzystano również z rejestrów badań klinicznych National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Registry (wyszukiwano zakończone i nieopublikowane badania kliniczne).

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa dokonano przeglądu danych dot. bezpieczeństwa⁶ ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) i centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO UMC).

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 06.07.2024 r. (bazy Medline, EMBASE, The Cochrane Library) oraz 04.07.2024 r. (bazy dodatkowe).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 27.02.2025 r. W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono analizę post-hoc Canonico 2025 i Leong 2024, meta-analizę sieciową Hennawi 2025 oraz badanie Gouda 2025, które zostały uwzględnione przez Wnioskodawcę w AKL na prośbę Agencji przekazaną pismem znak OT.423.0.4.2025.2.PZ.

⁶ Wyszukiwanie przeprowadzono dla nazwy substancji czynnej – rywaroksaban, nazwy handlowej ocenianego produktu leczniczego (Mibrex) oraz nazwy handlowej leku oryginalnego (Xarelto)

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

1. Badania pierwotne, w tym:
 - trzy randomizowane, podwójnie zaślepienie badania:
 - **COMPASS**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu RYW w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA 100 mg) vs. PLC + ASA w populacji dorosłych chorych z CAD i/lub PAD; w przedłużonej otwartej fazie badania - COMPASS LTOLE oceniano dawkę RYW 2,5 mg bid + ASA 75-100 mg;
 - **VOYAGER PAD**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RYW + ASA vs. PLC + ASA 100 mg w redukcji wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowo-naczyniowych u chorych z PAD po rewaskularyzacji;
 - **COMMANDER HF**, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RYW + SoC (w tym ASA 100 mg)⁷ vs. PLC + SoC w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca, frakcją wyrzutową lewej komory serca $\leq 40\%$, CAD oraz z podwyższonym stężeniem peptydów natriuretycznych w osoczu, przy braku migotania przedsionków po leczeniu epizodu zaostrzenia niewydolności serca.
 - jedno badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne – rejestr **XATOA**, oceniające skuteczność RYW + ASA w praktyce klinicznej, w populacji chorych dorosłych z CAD i/lub PAD.
2. Badania wtórne⁸, w tym:
 - Metaanalizy sieciowe: Al Hennawi 2024, Bucci 2024, Cappato 2021, Khan 2020, Liu 2023, Navarese 2023, Sibbing 2024 i Willems 2022a;
 - Metaanalizę sieciową Anand 2022 porównującą wyniki z badania COMPASS i VOYAGER PAD dla chorych z PAD⁹;
 - Przegląd systematyczny CADTH 2019, oceniający skuteczność RYS + ASA w zapobieganiu udarowi, zawałowi mięśnia sercowego i zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w zapobieganiu niedokrwieniu kończyn i zgonom u chorych na CAD z/ bez PAD (na podstawie badania COMPASS).
3. Dodatkowe publikacje dot. profilu bezpieczeństwa, w tym: ChPL Mibrex, RP Mibrex, FDA 2023 oraz komunikaty.
4. Przeprowadzono także porównawczą analizę danych z rejestru XATOA i badania COMPASS.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań RCT włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)**
COMPASS Eikelboom 2017, Anand 2018, Branch 2023, Connolly 2018 COMPASS LTOLE (długoterminowe otwarte)	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe (602 – faza randomizowana, 455 – COMPASS LTOLE), fazy III, o przebiegu zależnym od zdarzeń z długoterminowym otwartym	COMPASS <u>Kryteria włączenia:</u> • <i>chęć i możliwość wyrażenia pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu;</i> • <i>rozpoznanie CAD i/lub PAD, a dla chorych z CAD spełnienie również jednego z poniższych kryteriów:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek ≥ 65 r.ż., lub wiek < 65 r.ż. i udokumentowana miażdżyca lub zabieg rewaskularyzacji obejmujący 	<u>1) Skuteczność:</u> • <i>I-rzędowy złożony PK:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>zgon z przyczyn CV, udar lub zawał mięśnia sercowego (MI);</i> • <i>II-rzędowy złożony PK:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>udar niedokrwieny, MI, ostre niedokrwienie kończyn (ALI) lub zgon z</i>

⁷ Standardowa opieka obejmowała diuretyki, terapię inhibitorami układu renina-angiotensyna (RAS)/ lekami rozszerzającymi naczynia (inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensyny lub hydralazyne/ nitraty), terapię beta-blokerami, antagonistami aldosteronu oraz **kwasem acetylosalicylowym (ASA)** (jeśli wskazany) lub innym odpowiednim lekiem przeciwplatekciowym. Dozwolono terapię podwójnymi lekami przeciwplatekciowymi; https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1808848/suppl_file/nejmoa1808848_protocol.pdf

⁸ Do przeglądu włączono 24 przeglądy systematyczne (patrz rozdz. 3.6.1 AKL wnioskodawcy), ze względu na dużą liczbę odnalezionych publikacji, wnioskodawca ramach AKL przedstawił jedynie dane pochodzące z 8. publikacji, których celem była ocena RYW 2,5 mg bid we wnioskowanej populacji, oraz w których wyodrębniono wyniki dla badanej interwencji.

⁹ ze względu na dużą heterogeniczność badań (w obu badaniach oceniano inne punkty końcowe) wnioskodawca odstąpił od samodzielnego przeprowadzania metaanalizy;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)**
przedłużenie) Eikelboom 2022 <u>Źródło finansowania</u> Bayer	przedłużeniem (COMPASS LTOLE) <u>Hipoteza: superiority</u> <u>Okres obserwacji:</u> - COMPASS - średnio 23 mies. (najdłuższy okres wyniósł 47 mies.^) - LTOLE - średnia (SD): 427,6 (205,2) dni; mediana (IQR, zakres): 347 (295; 574, 1; 1 191) dni; <u>Interwencja</u> - badanie COMPASS: RYW, ASA, pantoprazol (PAN) Badanie składało się z 4 etapów^^: i) screening, ii) okres run-in (faza wstępna) trwający 28 dni przed rozpoczęciem leczenia (z wyjątkiem pacjentów po pomostowaniu aortalno-wieńcowym, 4-75 dni po operacji), uczestnicy po przerwaniu leczenia przeciwzakrzepowego rozpoczynają leczenie; iii) randomizacja i follow-up (faza obserwacji), pacjenci byli podwójnie randomizowani (stratyfikacja), początkowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej pantoprazol (PAN) 40 mg raz dziennie (od placebo pantoprazolu (PLC-PAN), a następnie, zrandomizowani zostali w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej RYW + ASA lub ich odpowiadające placebo (PLC-RYW lub PLC-ASA), tj: A) RYW 2,5 mg bid + ASA 100 mg od; B) RYW 5 mg + PLC-ASP; C) PLC-RYW + ASP 100 mg od; iv) washout – 30-	przynajmniej dwie lokalizacje (<i>ang. vascular beds</i>) ¹⁰ lub przynajmniej 2 dodatkowe czynniki ryzyka, tj.: ▪ palenie (w czasie 1. roku przed randomizacją); ▪ cukrzyca; ▪ dysfunkcja nerek z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) <60 ml/min; ▪ niewydolność serca; ▪ udar niedokrwienno inny niż lakunarny ≥1 mies. wcześniej. CAD rozumiane jako jedno lub więcej z poniższych: • przebyte zawału mięśnia sercowego w czasie ostatnich 20 lat, lub • wielonaczyniowa choroba wieńcowa* z objawami lub ze stabilną lub niestabilną dławicą piersiową w wywiadzie, lub • wielonaczyniowa przeszłoma interwencja wieńcowa (PCI), lub • wielonaczyniowa CABG PAD (objawowa PAD, PAD kończyn dolnych, objawowa PAD kończyn dolnych, choroba tętnicy szyjnej wg Anand 2018) rozumiane jako jedno lub więcej z poniższych: • przebyta operacja pomostowania aortalno-udowego, operacja pomostowania kończyny lub przeszłoma rewaskularyzacja tętnicy biodrowej lub pod pachwinowej, lub • przebyta amputacja kończyny lub stopy z powodu choroby naczyń tętnicznych, lub • chromanie przestankowe w wywiadzie i co najmniej jeden z następujących objawów: (1) stosunek ciśnienia krwi kostka-ramię <0,90, lub (2) znaczne zwężenie tętnic obwodowych (≥50%) udokumentowane angiografią lub badaniem ultrasonograficznym dupleksowym, lub • przebyta rewaskularyzacja tętnicy szyjnej ≥50% rozpoznana za pomocą ultrasonografii dupleksowej lub angiografii. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • wysokie ryzyko krwawienia; • udar w czasie 1 mies. lub jakkolwiek przebyty udar krwotoczny lub lakunarny; • ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową <30% lub objawami klasy III lub IV zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA); • szacowana wartość współczynnika filtracji kłębuszkowej^ (eGFR) <15 mL/min; • konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej, innej terapii przeciwplatekcyjnej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej; • znana choroba niezwiązana z układem sercowo-naczyniowym, która wiąże się ze złym rokowaniem (np. nowotwór z przerzutami) lub zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na interwencji stosowane w badaniu^; • nadwrażliwość w wywiadzie lub znane przeciwwskazania do stosowania RYW, ASA, PAN lub substancji pomocniczych, jeśli dotyczy; • leczenie ogólnoustrojowe silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i p-glikoproteiny (np. ogólnoustrojowe leki przeciwgrzybicze na bazie azoli, takie jak ketokonazol i inhibitory proteazy ludzkiego wirusa niedoboru odporności [HIV], takie jak rytonawir) lub silnymi induktorami CYP3A4, tj. ryfampicyna, ryfabutyne,	powodu choroby niedokrwiennej serca; • udar niedokrwienno, MI, ALI lub zgon z przyczyn CV; • związane ze zdarzeniami CV: udar, udar niedokrwienno lub nieznanego typu, udar krwotoczny, MI, niewydolność serca (HF), żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ZChZZ), ALI • związane ze zgonem: zgon z dowolnej przyczyny (drugorzędowy punkt końcowy), zgon z przyczyn CV, zgon niezwiązany z przyczynami CV oraz zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca; • związane z kończynami: przewlekłe niedokrwienie kończyn, MALE, amputacje naczyniowe, poważne amputacje; <u>2) Bezpieczeństwo:</u> • zdarzenia związane z poważnymi i niwielkimi krwawieniami; • ogólna ocena bezpieczeństwa (AE oraz SAE klasyfikowane zgodnie z MedDRA 19.1). 3) Korzyść kliniczna netto dla I-rzędowego złożonego PK##

¹⁰ Ponieważ choroba wieńcowa (CAD) dotyczy naczyń wieńcowych, wymagane jest zajęcie tylko jednego dodatkowego łożyska naczyniowego, (*ang. vascular bed*) np. aorty oraz tętniczego zaopatrzenia mózgu, przewodu pokarmowego, kończyn dolnych, kończyn górnych lub nerek.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)**																																				
	<p>dniowy okres mywywania; Badanie trwało aż do wystąpienia u co najmniej 2 200 pacjentów zdarzeń związanych z pierwszorzędownym punktem końcowym.</p> <p>- badanie COMPASS LTOLE: RYW 2,5 mg bid, ASA 75-100 mg</p> <p><u>Wyniki dla populacji ITT:</u> tak w fazie randomizowanej; populacja ITT była zdefiniowana jako wszyscy zrandomizowani chorzy. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono z wykorzystaniem populacji bezpieczeństwa, obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia w ramach badania</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> postępowanie w przypadku zabiegów: jeśli chory wymaga przeprowadzenia zabiegu inwazyjnego związanego ze standardowym bądź wysokim ryzykiem krwawienia, leczenie rywaroksabanem/pla cebo odpowiadającemu RYW musi być przerwane (przynajmniej 24 godziny przed zabiegiem). leczenie chorych, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy (OZW), wymagających PCI z pomostowaniem: stosowanie RYW/PLC odpowiadającego RYW należy przerwać u chorych wymagających leczenia przeciwzakrzepowego o lub podwójnej terapii przeciwplatektywnej z powodu OZW lub konieczności PCI ze 	<p>fenobarbital, fenytoina i karbamazepina;</p> <ul style="list-style-type: none"> jakakolwiek znana choroba wątroby związana z koagulopatią; konieczność ciągłego leczenia inhibitorem pompy protonowej. <p>LTOLE</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy włączeni do badania COMPASS, którzy zakończyli okres obserwacji dot. leczenia przeciwzakrzepowego (niezależnie od przydziału leczenia lub tego, czy kontynuowali leczenie od ostatniej wizyty); spełnianie kryteriów badania COMPASS; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> uczęszczanie do ośrodka, który odmówił udziału w długoterminowym przedłużeniu badania; chory odmówił udziału w długoterminowym przedłużeniu badania; niespełnienie kryteriów kwalifikacyjnych do badania COMPASS. <p><u>Opis utraty chorych z badania:</u></p> <p>COMPASS: w fazie wstępnej (przed rozpoczęciem procesu randomizacji) utracono 2 320 (8,2%) z 28 275 chorych. Po randomizacji w badaniu utracono łącznie 64 (0,2%) z 27 395 chorych, w tym: spośród 9 152 chorych z grupy RYW+ASA utracono łącznie 20 (0,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu; spośród 9 117 chorych z grupy RYW utracono łącznie 20 (0,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu; spośród 9 126 chorych z grupy ASA utracono łącznie 24 (0,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji lub wycofania zgody na udział w badaniu;</p> <p>LTOLE: 978 (7,5%) z 12 964 chorych przedwcześnie trwale przerwało leczenie (w tym 946 chorych przerwało leczenie RYW i 860 – ASA). Z okresu obserwacji utracono 13 (0,1%) z 12 964 chorych, (12 951 chorych ukończyli okres obserwacji). Wśród chorych, którzy ukończyli okres obserwacji, 18 chorych odmówiło dalszej obserwacji, a ich najnowsza wizyta była analizowana jako ostatnia.</p> <p><u>Charakterystyka populacji CAD i/lub PAD (wybrane parametry)</u></p> <table border="1" data-bbox="603 1384 1145 2004"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>RYW 2,5 mg bid + ASA 100 mg od</th> <th>PLC + ASA 100 mg od</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>9 152</td> <td>9 126</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>7 093 (77,5)</td> <td>7 137 (78,2)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td>68,3 (7,9)</td> <td>68,2 (8,0)</td> </tr> <tr> <td>BMI, średnia (SD) [kg/m²]**</td> <td>28,3 (4,8)</td> <td>28,4 (4,7)</td> </tr> <tr> <td>CAD***, n (%)</td> <td>8 313 (90,8)</td> <td>8 261 (90,5)</td> </tr> <tr> <td>PAD***, n (%)</td> <td>2 492 (27,2)</td> <td>2 504 (27,4)</td> </tr> <tr> <td>CAD + PAD, n (%)</td> <td>1 656 (18,1%)&</td> <td>1 641 (18,0%)&</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Czynniki ryzyka CV</td> </tr> <tr> <td>Niewydolność serca, n (%)</td> <td>1 963 (21,4)</td> <td>1 979 (21,7)</td> </tr> <tr> <td>Przewlekła choroba nerek, n (%) (eGFR <60 mL/min/1,73 m²)</td> <td>2 054 (22,4%)#</td> <td>2 114 (23,1)#</td> </tr> <tr> <td>Cukrzyca, n (%)</td> <td>3 448</td> <td>3 474</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	RYW 2,5 mg bid + ASA 100 mg od	PLC + ASA 100 mg od	Liczba chorych	9 152	9 126	Mężczyźni, n (%)	7 093 (77,5)	7 137 (78,2)	Wiek, średnia (SD) [lata]	68,3 (7,9)	68,2 (8,0)	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]**	28,3 (4,8)	28,4 (4,7)	CAD***, n (%)	8 313 (90,8)	8 261 (90,5)	PAD***, n (%)	2 492 (27,2)	2 504 (27,4)	CAD + PAD, n (%)	1 656 (18,1%)&	1 641 (18,0%)&	Czynniki ryzyka CV			Niewydolność serca, n (%)	1 963 (21,4)	1 979 (21,7)	Przewlekła choroba nerek, n (%) (eGFR <60 mL/min/1,73 m ²)	2 054 (22,4%)#	2 114 (23,1)#	Cukrzyca, n (%)	3 448	3 474	
Parametr	RYW 2,5 mg bid + ASA 100 mg od	PLC + ASA 100 mg od																																					
Liczba chorych	9 152	9 126																																					
Mężczyźni, n (%)	7 093 (77,5)	7 137 (78,2)																																					
Wiek, średnia (SD) [lata]	68,3 (7,9)	68,2 (8,0)																																					
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]**	28,3 (4,8)	28,4 (4,7)																																					
CAD***, n (%)	8 313 (90,8)	8 261 (90,5)																																					
PAD***, n (%)	2 492 (27,2)	2 504 (27,4)																																					
CAD + PAD, n (%)	1 656 (18,1%)&	1 641 (18,0%)&																																					
Czynniki ryzyka CV																																							
Niewydolność serca, n (%)	1 963 (21,4)	1 979 (21,7)																																					
Przewlekła choroba nerek, n (%) (eGFR <60 mL/min/1,73 m ²)	2 054 (22,4%)#	2 114 (23,1)#																																					
Cukrzyca, n (%)	3 448	3 474																																					

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)**												
	<p>stentowaniem. Standardową terapię przeciwplatekową, obejmującą nasycające dawki ASA i kłopidogrelu (lub prasugrelu lub tykagreloru), można było stosować zgodnie ze standardową praktyką.</p> <p>Możliwe było pominięcie dawki, zmniejszenie (np. stosowanie raz dziennie lub co drugi dzień) lub jej odstawienie (w przypadku krwawienia).</p> <p>LTOLE</p> <ul style="list-style-type: none"> w czasie przed rozpoczęciem badania LTOLE, a zakończeniem fazy randomizowanej, w której pacjenci otrzymywali RYW + ASA, 94,3% pacjentów otrzymywało aspirynę, 5,3% kłopidogrel, a mniej niż 1% inny lek przeciwplatekowy lub lek przeciwzakrzepowy; jeśli chory przerwał leczenie, przerywany był jego udział w badaniu. 	<table border="1" data-bbox="603 241 1147 461"> <tr> <td></td> <td>(37,7)</td> <td>(38,1)</td> </tr> <tr> <td>Używanie tytoniu, n (%)</td> <td>1 944 (21,2)</td> <td>1 972 (21,6)</td> </tr> <tr> <td>Nadciśnienie, n(%)</td> <td>6 907 (75,5)</td> <td>6 877 (75,4)</td> </tr> <tr> <td>Cholesterol, średnia (SD) [mmol/l]</td> <td>4,2 (1,1)</td> <td>4,2 (1,1)</td> </tr> </table> <p>Szczegółowa charakterystyka populacji COMPASS i LTOLE przedstawiona została w rozdz. 12.5.1 AKL Wnioskodawcy.</p> <p>Stosowane leki:</p> <p>COMPASS</p> <ul style="list-style-type: none"> RYW 2,5 mg bid + 100 mg ASA: Inhibitor ACE lub ARB (70,7%), bloker kanału wapniowego (26,4%) diuretyk (29,8%), beta-bloker (69,8%), lek zmniejszający poziom lipidów (90%), niesteroidowe leki przeciwzapalne (5,8%), PPI nie stosowany w badaniu (35,7%); PLC + 100 mg ASA: Inhibitor ACE lub ARB (70,8%), bloker kanału wapniowego (27,2%) diuretyk (30,1%), beta-bloker (70,1%), lek zmniejszający poziom lipidów (89,4%), niesteroidowe leki przeciwzapalne (5,2%), PPI nie stosowany w badaniu (35,8 %); <p>LTOLE</p> <ul style="list-style-type: none"> RYW 2,5 mg bid + 75-100 mg ASA: Inhibitor ACE lub ARB (74,5%), bloker kanału wapniowego (27,8%) diuretyk (30,4%), beta-bloker (70,2%), lek zmniejszający poziom lipidów (90,5%), niesteroidowe leki przeciwzapalne (4,5%), PPI nie stosowany w badaniu (30,0%), środek hipoglikemizujący (32%), selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (4,1%), alfa-bloker lub inny lek rozszerzający naczynia krwionośne (12,9%) 		(37,7)	(38,1)	Używanie tytoniu, n (%)	1 944 (21,2)	1 972 (21,6)	Nadciśnienie, n(%)	6 907 (75,5)	6 877 (75,4)	Cholesterol, średnia (SD) [mmol/l]	4,2 (1,1)	4,2 (1,1)	
	(37,7)	(38,1)													
Używanie tytoniu, n (%)	1 944 (21,2)	1 972 (21,6)													
Nadciśnienie, n(%)	6 907 (75,5)	6 877 (75,4)													
Cholesterol, średnia (SD) [mmol/l]	4,2 (1,1)	4,2 (1,1)													
<p>VOYAGER PAD</p> <p>Bonaca 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer i Janssen Pharmaceuticals</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane PLC, wielośrodkowe (542), międzynarodowe, o przebiegu zależnym od zdarzeń, fazy III</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana (rozstęp międzykwartyłowy [IQR]) czasu obserwacji wyniosła 28 (22; 34) mies.</p> <p><u>Interwencja:</u> Badanie składało się z 3 etapów:</p> <p>i) screeningu (wizyta odbywała się w ciągu 30 dni przed lub nie później niż 10 dni po zabiegu rewaskularyzacji),</p> <p>ii) randomizacja i follow-up: kwalifikujący</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 50 r.ż.; udokumentowana umiarkowana do ciężkiej postać objawowej miażdżycy tętnic kończyn dolnych, potwierdzona wszystkimi z poniższych kryteriów\$: <ul style="list-style-type: none"> klinicznie, poprzez: ograniczenia funkcjonalne w chodzeniu, ból niedokrwienny w spoczynku lub owrzodzenie niedokrwienne; anatomicznie, na podstawie badań obrazowych wykazujących obecność PAD dystalnie od tętnicy biodrowej zewnętrznej w kończynie poddanej zabiegowi, wykonanych w ciągu 12 miesięcy przed lub w momencie kwalifikującej rewaskularyzacji; ORAZ hemodynamicznie, w dowolnej kończynie (w ciągu 12 miesięcy przed lub w momencie kwalifikującej rewaskularyzacji), na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> wskaźnika kostka-ramię (ABI) $\leq 0,80$ lub wskaźnika palec-ramię (TBI) $\leq 0,60$ u pacjentów bez wcześniejszej rewaskularyzacji kończyn, LUB ABI $\leq 0,85$ lub TBI $\leq 0,65$ u chorych z wcześniejszą historią rewaskularyzacji kończyn; technicznie skuteczna rewaskularyzacja obwodowa dystalnie od tętnicy biodrowej zewnętrznej (chirurgiczna i/lub wewnątrznaczyniowa) przeprowadzona z powodu 	<p><u>1) Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> I-rzędowy złożony PK: <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie któregokolwiek z następujących zdarzeń zakrzepowo-naczyniowych: ostre niedokrwienie kończyn, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno-mózgowy lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; II-rzędowe złożone PK: <ul style="list-style-type: none"> ostre niedokrwienie kończyny, duża amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno-mózgowy lub zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca; nieplanowaną rewaskularyzację 												

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)**																									
	<p>się chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej rywaroksaban (RYW) w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA (ASA) w dawce 100 mg raz dziennie lub placebo (PLC) bid w skojarzeniu z ASA 100 mg raz dziennie.</p> <p>Randomizację stratyfikowano w zależności od rodzaju procedury początkowej (wewnątrznaczyniowa [w tym hybrydowa] vs chirurgiczna) oraz w zależności od stosowania lub niestosowania klopidogrelu (KLO) w grupie chorych, którzy przeszli zabieg wewnątrznaczyniowy;</p> <p>iii) wizyta EOT – badanie trwało aż do wizyty końcowej (EOT) uwzględniając miesięczny okres obserwacji po zakończeniu badania.</p> <p><u>Leczenie wspomagające^{^^}:</u></p> <p>W przypadku kwalifikacji pacjenta do zabiegu rewaskularyzacji, dozwolone było stosowanie klopidogrelu do 30 dni po zabiegu, lub do 6 miesięcy w przypadku złożonych procedur lub urządzeń (np. stenty), które zdaniem badacza wymagało dłuższego stosowania.</p> <p><u>Wyniki dla populacji ITT:</u> Populacja ITT była zdefiniowana jako wszyscy chorzy poddani randomizacji, niezależnie od tego, czy otrzymali leczenie. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa analizowano w populacji chorych, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku (uwzględniano pierwsze wystąpienie</p>	<p>objawowej PAD w ciągu 10 dni przed randomizacją;</p> <ul style="list-style-type: none"> • technicznie skuteczna rewaskularyzacja obwodowa dystalnie od tętnicy biodrowej zewnętrznej (chirurgiczna i/lub wewnątrznaczyniowa) przeprowadzona z powodu objawowej PAD w ciągu 10 dni przed randomizacją; <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci poddawani rewaskularyzacji z powodu bezobjawowej PAD lub chromania łagodnego bez ograniczeń funkcjonalnych kończyny poddanej zabiegowi; • chorzy poddawani rewaskularyzacji nogi indeksowej w celu leczenia bezobjawowej lub minimalnie objawowego nawrotu zwężenia przeszczepu pomostowego lub nawrotu zwężenia docelowej zmiany chorobowej (10 dni przed zabiegiem indeksowym); • wcześniejsza rewaskularyzacja kończyny poddanej zabiegowi w ciągu 10 dni przed kwalifikującą rewaskularyzacją; • planowane stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej (DAPT) obejmującej klopidogrel w połączeniu z ASA przez ponad 6 miesięcy po kwalifikującej rewaskularyzacji; • planowane na etapie randomizacji stosowanie jakiegokolwiek dodatkowego leku przeciwplatekowego innego niż KLO i ASA po kwalifikującym zabiegu rewaskularyzacji; • potwierdzony ostry zespół wieńcowy (OZW) w czasie 30 dni przed randomizacją <p><u>Opis utraty chorych z badania:</u> w czasie badania utracono łącznie 2 166 (33,0%) z 6 564 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 115 (33,9%) w grupie RYW 2,5 mg bid, w tym <ul style="list-style-type: none"> - 1 080 (32,9%) przerwało leczenie wcześniej: 601 (18,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 240 (7,3%) chorych z powodu decyzji chorego, 115 (3,5%) chorych z powodu wystąpienia kryteriów określonych w protokole, 74 (2,3%) chorych z powodu błędu administracyjnego, 27 (0,8%) chorych z innych przyczyn oraz 23 (0,7%) chorych z powodu decyzji lekarza; - 32 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i braku zgody na dalsze zbieranie danych¹¹ oraz - 3 (0,1%) chorych utracono z okresu obserwacji; • 1 051 (32,1%) z w grupie PLC, w tym <p><u>Charakterystyka pacjentów (wybrane parametry):</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>RYW + ASA</th> <th>PLC + ASA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>3 286</td> <td>3 278</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>2 439 (74,2)</td> <td>2 421 (73,9)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td>67,0 (61,0; 73,0)</td> <td>67,0 (61,0; 73,0)</td> </tr> <tr> <td>BMI, mediana (IQR) [kg/m²]</td> <td>26,0 (23,3; 29,1)</td> <td>26,0 (23,2; 29,1)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Czynniki ryzyka i choroby współistniejące, n (%)</td> <td>Nadciśnienie</td> <td>2 684 (81,7)</td> <td>2 658 (81,1)</td> </tr> <tr> <td>Hiperlipidemia</td> <td>1 971 (60,0)</td> <td>1 968 (60,0)</td> </tr> <tr> <td>Aktualny palacz</td> <td>1 147 (34,9)</td> <td>1 132 (34,5)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	RYW + ASA	PLC + ASA	Liczba chorych	3 286	3 278	Mężczyźni, n (%)	2 439 (74,2)	2 421 (73,9)	Wiek, średnia (SD) [lata]	67,0 (61,0; 73,0)	67,0 (61,0; 73,0)	BMI, mediana (IQR) [kg/m²]	26,0 (23,3; 29,1)	26,0 (23,2; 29,1)	Czynniki ryzyka i choroby współistniejące, n (%)	Nadciśnienie	2 684 (81,7)	2 658 (81,1)	Hiperlipidemia	1 971 (60,0)	1 968 (60,0)	Aktualny palacz	1 147 (34,9)	1 132 (34,5)	<p>kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny;</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu zdarzenia wieńcowego lub obwodowego o charakterze zakrzepowym; • ostre niedokrwienie kończyny, poważną amputację z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno mózgu lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • ostre niedokrwienie kończyny, poważną amputację z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar z dowolnej przyczyny lub zgon z dowolnej przyczyny; • zgon z dowolnej przyczyny; • żylna chorobę zakrzepowo-zatorową <p><u>2) Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • prawdopodobieństwo występowania krwawień; • ogólna ocena bezpieczeństwa (AE oraz SAE klasyfikowane zgodnie z MedDRA 19.1). <p><u>3) Korzyść kliniczna netto</u></p>
Parametr	RYW + ASA	PLC + ASA																										
Liczba chorych	3 286	3 278																										
Mężczyźni, n (%)	2 439 (74,2)	2 421 (73,9)																										
Wiek, średnia (SD) [lata]	67,0 (61,0; 73,0)	67,0 (61,0; 73,0)																										
BMI, mediana (IQR) [kg/m²]	26,0 (23,3; 29,1)	26,0 (23,2; 29,1)																										
Czynniki ryzyka i choroby współistniejące, n (%)	Nadciśnienie	2 684 (81,7)	2 658 (81,1)																									
	Hiperlipidemia	1 971 (60,0)	1 968 (60,0)																									
	Aktualny palacz	1 147 (34,9)	1 132 (34,5)																									

¹¹ 21 (0,6%) chorych było żywych, 7 (0,2%) nie było na liście chorych, którzy doświadczyli zgonu, 3 (0,1%) chorych doświadczyło zgonu, 1 (<0,1%) chory nie był włączony do wyszukiwania dot. statusu życiowego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)**															
	danego punktu końcowego od randomizacji do 2 dni po trwałym przerwaniu leczenia);	<table border="1" data-bbox="603 248 1147 546"> <tr> <td>Cukrzyca</td> <td>1 313 (40,0)</td> <td>1 316 (40,1)</td> </tr> <tr> <td>eGFR <60 ml/min/1,73 m²</td> <td>661 (20,1)</td> <td>666 (20,3)</td> </tr> <tr> <td>Objawowa CAD</td> <td>1 052 (32,0)</td> <td>1 015 (31,0)</td> </tr> <tr> <td>Zawał mięśnia sercowego</td> <td>365 (11,1)</td> <td>349 (10,6)</td> </tr> <tr> <td>Znana choroba tętnicy szyjnej</td> <td>282 (8,6)</td> <td>293 (8,9)</td> </tr> </table> <p>Szczegółowa charakterystyka populacji przedstawiona została w rozdz. 12.15.2 AKL Wnioskodawcy.</p>	Cukrzyca	1 313 (40,0)	1 316 (40,1)	eGFR <60 ml/min/1,73 m ²	661 (20,1)	666 (20,3)	Objawowa CAD	1 052 (32,0)	1 015 (31,0)	Zawał mięśnia sercowego	365 (11,1)	349 (10,6)	Znana choroba tętnicy szyjnej	282 (8,6)	293 (8,9)	
Cukrzyca	1 313 (40,0)	1 316 (40,1)																
eGFR <60 ml/min/1,73 m ²	661 (20,1)	666 (20,3)																
Objawowa CAD	1 052 (32,0)	1 015 (31,0)																
Zawał mięśnia sercowego	365 (11,1)	349 (10,6)																
Znana choroba tętnicy szyjnej	282 (8,6)	293 (8,9)																
<p>COMMANDER HF</p> <p>Zanand 2018 Greenberg 2019 Mehra 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane PLC, wieloośrodkowe (628), międzynarodowe, o przebiegu zależnym od zdarzeń, fazy III, podwójnie zaślepione</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana (rozstęp międzykwartyłowy [IQR]) czasu obserwacji wyniosła 21,1 (12,9; 32,8) mies.</p> <p><u>Interwencja:</u> badana – RYW 2,5 mg dwa razy dziennie + BSC; kontrolna – PLC dwa razy dziennie + BSC;</p> <p>Chorzy, którzy tymczasowo przegrali badanie, mogli je wznowić w dowolnym momencie, pod warunkiem, że w dalszym ciągu spełniali wszystkie kryteria włączenia i nie obserwowano u nich żadnego kryterium wykluczenia.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> wszyscy chorzy otrzymywali standardową opiekę związaną z niewydolnością serca i chorobą wieńcową, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego.</p> <p>Standardowe leczenie obejmuje stosowanie: leków moczopędnych, inhibitorów RAS/leków rozszerzających naczynia (tj. inhibitory ACE, ARB lub hydralazyne/azotany), beta blokerów, antagonistów aldosteronu, jeśli jest</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • objawowa niewydolność serca (HF) przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym; • epizod zdekompensowanej HF wymagający (1) pobytu w szpitalu, na oddziale ratunkowym lub w placówce obserwacji medycznej z noclegiem oraz możliwością leczenia lekami dożylnymi i obserwacji chorych na HF przed randomizacją lub (2) niezaplanowanej wizyty ambulatoryjnej w ośrodku leczenia HF, gdzie w celu stabilizacji HF wymagane jest leczenie pozajelitowe. Epizod zdekompensowanej HF definiuje się jako objawy nasilenia duszności lub zmęczenia, obiektywne oznaki przekrwienia, takie jak obrzęki obwodowe lub wodobrzusze i/lub dostosowanie leków na HF przed hospitalizacją/wizytą ambulatoryjną. Chorzy kwalifikują się do randomizacji przy wypisie z ośrodka leczącego zdarzenie wyjściowe i do 30 dni po wypisaniu, jeśli ich stan jest stabilny; • udokumentowana frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\leq 40\%$ w czasie 1 roku przed randomizacją. Jeżeli dostępnych jest więcej niż jeden pomiar LVEF, należy użyć najnowszego. Frakcję wyrzutową określa się za pomocą jednej z następujących metod: echokardiogramu, wielobramkowego badania jądrowego, rezonansu magnetycznego serca, tomografii komputerowej serca lub wentrykulografii lewej komory; • obecne dowody znaczącej CAD, zdefiniowanej jako co najmniej jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> o udokumentowany przebyty zawał mięśnia sercowego; o przebyty zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG); o koronarografia wykazująca co najmniej 50% zwężenie ≥ 1 tętnic; o przebyty zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) z/bez stentu; o u chorych bez udokumentowanej historii zawału serca, CABG, angiografii wieńcowej lub PCI: dowody w elektrokardiogramie (EKG) (patologiczne załamki Q) z odpowiadającą im nieprawidłowością kurczliwości ścian w badaniu echokardiograficznym; • odpowiednie leczenie HF zgodnie z wytycznymi, tj.: <ul style="list-style-type: none"> o lek moczopędny (wymagany do włączenia do badania, ale może być stosowany w razie potrzeby); o inhibitory układu renina-angiotensyna (RAS), takie jak inhibitor ACE lub ARB, lub leki rozszerzające naczynia, takie jak hydralazyne lub azotany w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE i ARB (wymagane do włączenia do badania); o beta bloker (jeśli chory nie otrzymuje beta blokera w momencie randomizacji, należy rozpocząć jego stosowanie i zwiększać dawkę w trakcie badania, chyba że nie jest to klinicznie odpowiednie); o antagonistę aldosteronu (przy frakcji wyrzutowej [EF] $\leq 35\%$; można rozpocząć stosowanie także przy EF 	<p>Wybrane przez Wnioskodawcę:</p> <p><u>1) Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I-rzędowy złożony PK: <ul style="list-style-type: none"> • zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego, udar; • II-rzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> • złożony PK dot. zgonu z przyczyny CV i ponownej hospitalizacji związanej z zaostrzającą się niewydolnością serca; • zgon z przyczyn CV; • ponowna hospitalizacja związana z zaostrzającą się niewydolnością serca; • ponowna hospitalizacja związana ze zdarzeniami CV; • Eksploracyjny złożony PK: <ul style="list-style-type: none"> • Zgon z dowolnej przyczyny lub ponownej hospitalizacji związanej z zaostrzającą się niewydolnością serca; <p><u>2) Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia związane z krwawieniami; 															

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)**
	<p>to wskazane, oraz ASA w maksymalnej dawce 100 mg (lub innego leku przeciwpłytkowego). Jeśli jest to wskazane, dozwolona jest podwójna terapia przeciwpłytkowa.</p> <p><u>Wyniki dla populacji ITT</u>: zdefiniowana jako wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono z wykorzystaniem populacji bezpieczeństwa, obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leczenia w ramach badania.</p>	<p>>35% i zwiększać dawkę w trakcie badania);</p> <ul style="list-style-type: none"> • chory musi otrzymywać odpowiednie leczenie CAD zgodnie z wytycznymi, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ○ ASA w dawce 100 mg lub mniejszej na dzień, chyba że nie jest to klinicznie właściwe; ○ klopidogrel, tyklopidyna, prasugrel i tykagrelor, są jednymi lekami przeciwpłytkowymi, które mogą być stosowane jednocześnie, jeśli jest to wskazane klinicznie; • przed rozpoczęciem badania należy zakończyć stosowanie wszystkich profilaktycznych leków przeciwkrzepliwych, takich jak enoksaparyna, warfaryna, heparyna; <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wysokie ryzyko krwawienia, tj. każdy stan, który w opinii badacza stanowi przeciwwskazanie do leczenia przeciwzakrzepowego lub stwarza niedopuszczalne ryzyko krwawienia, m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ○ aktywne krwawienie wewnętrzne; ○ klinicznie istotne krwawienie, krwawienie w miejscu bez możliwości zastosowania ucisku lub skaza krwotoczna w czasie 28 dni od randomizacji; ○ liczba płytek krwi <90 000/μl w badaniu przesiewowym; ○ krwotok śródczaszkowy w wywiadzie; ○ poważny zabieg chirurgiczny, biopsja narządu mięszzowego lub poważny uraz (w tym uraz głowy) w czasie 28 dni przed randomizacją; ○ utrzymujące się, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze: skurczowe ciśnienie krwi ≥180 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥100 mm Hg; • choroba współistniejąca o ciężkim stopniu nasilenia, np.: <ul style="list-style-type: none"> ○ migotanie przedsionków lub inny stan wymagający przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego; ○ ostry zawał mięśnia sercowego podczas zdarzenia wyjściowego; ○ planowana operacja kardiochirurgiczna w czasie 28 dni przed lub po randomizacji (z wyłączeniem PCI i zastosowania urządzeń elektrofizjologicznych); ○ wszczepienie urządzenia elektrofizjologicznego, takiego jak wszczepialny kardiowerter-defibrylator lub rozrusznik serca, planowane w czasie 14 dni przed randomizacją lub po niej; ○ planowane przeszczepienie serca lub wszczepienie mechanicznego urządzenia wspomagającego komorę; ○ choroba zastawek o ciężkim stopniu nasilenia w wywiadzie, która w istotny sposób przyczynia się do HF; ○ przewlekłe epizody częstoskurczu komorowego; ○ HF poporodowa, związana z zakażeniem, związana ze stosowaniem substancji psychoaktywnych, alkoholu, chorobą naciekową; ○ wstrząs kardiogeny w momencie randomizacji; ○ szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) <20 ml/min podczas badania przesiewowego lub jeśli przewidywana jest dializa w czasie 6 miesięcy od badania przesiewowego; ○ aktywny nowotwór złośliwy lub inny stan, inny niż podstawowa HF, ograniczający oczekiwaną długość życia do mniej niż 6 miesięcy; ○ ostre zapalenie wsierdza; ○ leczenie hemofiltracją lub dializą; ○ poważna choroba wątroby, np. ostre zapalenie wątroby, marskość wątroby; ○ niedokrwistość (tzn. hemoglobina <8 g/dl) w badaniu przesiewowym; ○ choroba wrzodowa żołądka o ciężkim nasileniu w wywiadzie; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (PK)**																												
		<ul style="list-style-type: none"> ○ małopłytkowość o ciężkim nasileniu w wywiadzie (płytki krwi <50 000 g/dl); ○ znany kliniczny wywiad w kierunku HIV; • udar w czasie 90 dni przed randomizacją; • hospitalizacja trwająca >21 dni w czasie zdarzenia wyjściowego; • znane alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja RYW lub substancji pomocniczych; • planowane leczenie ambulatoryjne dożylnymi lekami inotropowymi; <p><u>Opis utraty chorych z badania:</u> na koniec badania dane dot. statusu były dostępne dla 5 013 chorych. W czasie badania utracono łącznie 122 (2,4%) z 5 022 chorych, w tym: i) 54 (2,2%) z 2 507 chorych w grupie RYW, w tym: 42 (1,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 10 (0,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i 2 (0,1%) z innych powodów; ii) 68 (2,7%) z 2 515 chorych w grupie PLC, w tym: 55 (2,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (0,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i 4 (0,2%) z innych powodów.</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów (wybrane parametry):</u></p> <table border="1" data-bbox="603 813 1126 1352"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>RYW + BSC</th> <th>PLC + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>2 507</td> <td>2 515</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni, n (%)</td> <td>1 956 (78,0)</td> <td>1 916 (76,2)</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia (SD) [lata]</td> <td>66,5 (10,1)</td> <td>66,3 (10,3)</td> </tr> <tr> <td>BMI, średnia (SD) [kg/m²]</td> <td>27,6 (5,1)</td> <td>27,8 (5,3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Wywiad medyczny, n (%)</td> <td>Nadciśnienie</td> <td>1 897 (75,7)</td> <td>1 886 (75,0)</td> </tr> <tr> <td>Cukrzyca</td> <td>1 024 (40,8)</td> <td>1 028 (40,9)</td> </tr> <tr> <td>Przebyty udar</td> <td>208 (8,3)</td> <td>245 (9,7)</td> </tr> <tr> <td>Przebyty zawał mięśnia sercowego</td> <td>1 911 (76,2)</td> <td>1 892 (75,2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Szczegółowa charakterystyka populacji przedstawiona została w rozdz. 12.15.3 AKL Wnioskodawcy.</p> <p>Stosowane terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RYW 2,5 mg bid + BSC: diuretyki (99,5%), inhibitor ACE lub ARB (93,6%), azotan (21,1%), hydralazyna (1,0%), beta bloker (91,7%), receptor mineralo-kortykoidowy (76,5%), digoksyna (8,9%), ASA (92,9%), tienopirydyna (41,6%), ASA vs podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT: ASA + tienopirydyna): tylko ASA (56,7%), tylko tienopirydyna (5,4%), ASA + tienopirydyna (36,2%), brak (1,7%) • PLC + BSC: Diuretyk (99,6%), inhibitor ACE lub ARB (92,0%), azotan (19,1%), hydralazyna (1,2%), beta bloker (93,1%), receptor mineralo-kortykoidowy (76,4%), digoksyna (8,3%), ASA (93,3%), tienopirydyna (38,6%), ASA vs podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT: ASA + tienopirydyna): tylko ASA (59,9%), tylko tienopirydyna (5,3%), ASA + tienopirydyna (33,4%), brak (1,4%) 	Parametr	RYW + BSC	PLC + BSC	Liczba chorych	2 507	2 515	Mężczyźni, n (%)	1 956 (78,0)	1 916 (76,2)	Wiek, średnia (SD) [lata]	66,5 (10,1)	66,3 (10,3)	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	27,6 (5,1)	27,8 (5,3)	Wywiad medyczny, n (%)	Nadciśnienie	1 897 (75,7)	1 886 (75,0)	Cukrzyca	1 024 (40,8)	1 028 (40,9)	Przebyty udar	208 (8,3)	245 (9,7)	Przebyty zawał mięśnia sercowego	1 911 (76,2)	1 892 (75,2)	
Parametr	RYW + BSC	PLC + BSC																													
Liczba chorych	2 507	2 515																													
Mężczyźni, n (%)	1 956 (78,0)	1 916 (76,2)																													
Wiek, średnia (SD) [lata]	66,5 (10,1)	66,3 (10,3)																													
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	27,6 (5,1)	27,8 (5,3)																													
Wywiad medyczny, n (%)	Nadciśnienie	1 897 (75,7)	1 886 (75,0)																												
	Cukrzyca	1 024 (40,8)	1 028 (40,9)																												
	Przebyty udar	208 (8,3)	245 (9,7)																												
	Przebyty zawał mięśnia sercowego	1 911 (76,2)	1 892 (75,2)																												

CAD – choroba wieńcowa, PAD – choroba tętnic obwodowych; RYW – rywaroksaban, ASA – kwas acetylosalicylowy; PAN – pantoprazol; KLO – kłopidogrel; bid – dwa razy dziennie; od - raz dziennie; CV – sercowo-naczyniowe; MI - zawał mięśnia sercowego; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; BSC – leczenie wspomagające (ang. best supportive care); EF – frakcja wyrzutowa; CABG - zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego; DAPT – podwójna terapia przeciwplatekowa; DPI - podwójne zahamowanie szlaku krzepnięcia i agregacji płytek krwi; PPI – inhibitor pompy protonowej

* Dotyczy zwiężenia $\geq 50\%$ w ≥ 2 tętnicach wieńcowych, potwierdzonego inwazyjną koronarografią lub nieinwazyjnym obrazowaniem lub badaniami obciążeniowymi (np. wysiłkowymi lub farmakologicznymi), sugerującymi znaczne niedokrwienie w ≥ 2 obszarach wieńcowych; lub w 1 obszarze wieńcowym, jeśli ≥ 1 inny obszar został poddany rewaskularyzacji

** wybrane przez Wnioskodawcę;

*** chorzy z CAD / PAD w wywiadzie niezależnie od tego czy spełnili kryteria włączenia związane z CAD / PAD

^ zmodyfikowane przez analityka Agencji zgodnie z protokołem badania (version 3.0) dostępnym: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1709118/suppl_file/nejmoa1709118_protocol.pdf;

^^ Badanie zostało zakończone wcześniej niż było to planowane, ze względu na zaobserwowanie utrzymującej się różnicy na korzyść badanej interwencji w pierwszorzędownym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności

^^ dodane przez analityka Agencji na podstawie protokołu badania (version 3.0) dostępnym: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2000052/suppl_file/nejmoa2000052_protocol.pdf

\$ zmodyfikowane przez analityka Agencji na podstawie protokołu badania (version 3.0) dostępnym: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2000052/suppl_file/nejmoa2000052_protocol.pdf;

dodane przez analityka Agencji na podstawie publikacji Eikelboom 2017 i/lub Eikelboom 2022 (w przypadku przewlekłej niewydolności nerek, wartość została wyliczona poprzez zsumowanie wartości dla eGFR < 30 ml/min oraz 30 do < 60 ml/min);

- punkt końcowy przedstawiony w ramach planu analizy statystycznej w protokole badania;

& - obliczone przez analityków Agencji; odsetek populacji na podstawie publikacji Anand 2018;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 12.5 AKL wnioskodawcy.

Rzeczywista praktyka kliniczna – rejestr XATOA

Celem obserwacyjnego, jednoramiennego badania XATOA było ocena skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu 2,5 mg stosowanego dwa razy dziennie w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w populacji chorych na chorobę wieńcową i/ lub chorobę naczyń obwodowych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono 5 532 pacjentów powyżej 18 r.ż. 55,9% chorych miało CAD, 31,6% – PAD, natomiast 72,7% miało CAD z współistniejącym PAD. 99,8% chorych stosowało RYW w skojarzeniu z ASA, a 9,3% chorych stosowało DAPT. Średni okres obserwacji wyniósł 15 ± 6 mies.; natomiast minimalny okres obserwacji wynosił 12 mies. (79,1% chorych obserwowano przez ponad 12 mies.). Pacjenci posiadali choroby współistniejące: 75,7% - nadciśnienie, 38,5% - cukrzycę, 5,8% - udar, 36,4% - zawał mięśnia sercowego; 16,6% - niewydolność serca; 34,6% - chromanie przestankowe; 34,6% - eGFR >60 ml/min/1,73 m². Ocenianymi punktami końcowymi były punkty końcowe związane z układem CV, w tym MACE (składowe MACE: zgon z przyczyn CV, MI i udar), zawał mięśnia sercowego, udar, przejściowy atak niedokrwienności, zatorowość płucna (PE), zakrzepica żył głębokich (DVT); punkty końcowe związane z kończynami, w tym MALE (składowe MALE: ostre niedokrwienie kończyn [ALI], amputacja), niedokrwienie kończyn o ciężkim stopniu nasilenia, przewlekłe niedokrwienie kończyn, amputacja powyżej przedstopia z przyczyny naczyniowej, ALI; zgony; zdarzenia związane z krwawieniem; ogólna ocena bezpieczeństwa oraz korzyść kliniczna netto.

Szczegółowe informacje odnośnie charakterystyki badania XATOA przedstawione zostały w rozdz. 12.15.4 AKL Wnioskodawcy.

Charakterystyka uwzględnionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych Al Hennawi 2024, Bucci 2024, Cappato 2021, Khan 2020, Liu 2023, Navarese 2023, Sibbing 2024 i Willems 2022a oraz metaanalizy sieciowej CADTH 2019, przedstawiona została w rozdz. 12.13 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań z randomizacją uwzględnionych w AKL wykorzystując skalę Jadada (5/5 punktów) oraz narzędzie RoB2 (Cochrane Risk of Bias 2). Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w każdej z 5 domen we wszystkich badaniach. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną przeprowadzoną przez Wnioskodawcę.

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do AKL wg Cochrane

Domena	COMPASS	VOYAGER PAD	COMMANDER HF
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie	niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie	niskie	Niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie	niskie	Niskie

Domena	COMPASS	VOYAGER PAD	COMMANDER HF
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie	niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie	niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	niskie	Niskie

Ocenę jednoramiennego rejestru XATOA przeprowadzono przy pomocy skali NICE: badanie uzyskało 7/8 punktów (nie przedstawiono wyników w podziale na podgrupy).

Jakość przeglądów oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook oraz na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy Bucci 2024, Cappato 2021, Khan 2020, Navarese 2023, Sibbing 2024 i Willems 2022a, CADTH 2019 uzyskały ocenę bardzo niską (AMSTAR 2) oraz 5/5 punktów wg kryteriów Cook, natomiast jakość przeglądu Liu 2023 określono jako niską (kryteria Cook: 5/5 punktów). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 12.14 AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 9 AKL):

COMPASS

- istnieje ryzyko przeszacowania korzyści terapii RYW + ASA ze względu na zakończenie badania COMPASS po mniej niż dwóch latach obserwacji, pomimo konserwatywnych wstępnie określonych kryteriów zakończenia badania. (...). Należy także podkreślić, iż w analizie uwzględniono wyniki z fazy przedłużonej badania COMPASS.*

Komentarz analityków Agencji:

Średni okres obserwacji w badaniu COMPASS wynosił 23 miesiące (max. 47). Wyniki uzyskane w populacji pacjentów z CAD i/lub PAD przemawiały na korzyść ocenianej interwencji RYW + ASA w zakresie m.in. pierwszorzędnego punktu końcowego MACE, a także II-rzędowych złożonych punktów końcowych. W otwartej fazie przedłużonej badania COMPASS odnotowano wzrost liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym MACE, udarów mózgu, zawałów mięśnia sercowego oraz zgonów – zarówno ogólnych, jak i z przyczyn sercowo-naczyniowych) wyrażonej jako wskaźnik zdarzeń na 100 pacjentolat, w porównaniu do wyników z fazy randomizowanej. Jednocześnie zaobserwowano spadek częstości zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe oraz ogólnej liczby hospitalizacji. *Wyniki otrzymane w tej fazie badania należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ włączeni do niej chorzy charakteryzowali się występowaniem niższego ryzyka CV w porównaniu do populacji w randomizowanej fazie badania.* Wskazują na to m.in. niższe odsetki pacjentów z cukrzycą: 34,7% vs 37,7%; przewlekłą niewydolnością nerek określoną jako eGFR < <60 mL/min/1,73 m² (20,9% vs 22,4%) oraz chorobą wielonaczyniową (21,6% vs 22,6%)¹².

- do badania COMPASS włączano jedynie chorych, którzy w okresie run-in wykazali adhezję do terapii na poziomie minimum 80%. Nie znano powodów, dla których chorzy nie stosowali się do zaleceń podczas fazy wstępnej.*

Komentarz analityków Agencji:

Podejście to sprzyja poprawie wewnętrznej spójności badania i ograniczeniu wpływu niestosowania się do zaleceń na wyniki, jednocześnie może prowadzić do istotnego efektu selekcji. Brak danych dotyczących pacjentów wykluczonych z randomizacji z powodu niskiej adhezji ogranicza możliwość pełnej oceny tolerancji i realnej skuteczności terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

- badacze mogli zastosować różne kryteria oceny dla niektórych punktów końcowych ze względu na praktyki specyficzne dla danego ośrodka (...);*
- definicja poważnego krwawienia zastosowana w badaniu COMPASS, która została przyjęta w odpowiedzi na wniosek organów regulacyjnych, różniła się od definicji ISTH. Nie uwzględniała ona tego, czy krwawienie było związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny lub transfuzją krwi, a także obejmowała wszelkie krwawienia, które doprowadziły do konieczności hospitalizacji z koniecznością pozostania na noc lub bez niej, obejmując w ten sposób zdarzenia, które nie zostałyby uznane za poważne krwawienie w innych badaniach. Mimo, że wystąpił znaczący wzrost częstości poważnych krwawień związanych ze stosowaniem RYW przy użyciu kryteriów ISTH, liczba poważnych krwawień przy*

¹² na podstawie publikacji Eikelboom 2022

zastosowaniu tej definicji była o około jedną trzecią niższa niż przy zastosowaniu zmodyfikowanej definicji ISTH;

- w badaniu COMPASS około 80% chorych otrzymywało statyny, a 70% otrzymywało inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron. Był to znacznie wyższy odsetek chorych stosujących te rodzaje leczenia w ramach prewencji wtórnej niż obserwowany w rutynowej praktyce klinicznej, w której około 30% chorych otrzymuje leki chroniące naczynia krwionośne;*

Komentarz analityków Agencji:

Wysoki odsetek pacjentów stosujących prewencję wtórną w badaniu COMPASS oznacza, że pacjenci w badaniu znajdowali się pod optymalną opieką farmakologiczną już na początku obserwacji. W takim kontekście, ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych mogło być niższe. Jednocześnie, efekt terapeutyczny wykazany w badaniu może być w dużej mierze uzależniony od synergii między RYW a innymi stosowanymi lekami - a więc trudny do powtórzenia w populacjach, w których leczenie podstawowe jest mniej intensywne. W związku z tym, możliwość przełożenia wyników badania na szerszą populację pacjentów leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej może być ograniczona.

- jedynie 47% pierwotnej populacji z badania COMPASS (12 964 z 27 395 chorych) włączono do fazy LTOLE, wprowadzając w ten sposób potencjalne błędy selekcji. Chociaż wyniki należy traktować z ostrożnością, stanowią one potwierdzenie długookresowej skuteczności badanej interwencji;*

Komentarz analityków Agencji:

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego MACE, wskaźnik występowania zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie przyjmującej RYW + ASA wzrósł w badaniu LTOLE o 0,2 w porównaniu do wartości odnotowanej w momencie kwalifikacji pacjentów do LTOLE w ramach badania COMPASS, natomiast w grupie kontrolnej PLC + ASA uległ zmniejszeniu o 0,86. Na etapie kwalifikacji do LTOLE wskaźnik ten był wyższy w grupie PLC + ASA o 0,71 w porównaniu z grupą chorych otrzymującą RYW + ASA, a w LTOLE różnica między grupami zmniejszyła się do 0,35.

- w fazie przedłużonej uczestniczyli chorzy, którzy w fazie randomizowanej badania COMPASS stosowali nie tylko terapię RYW 2,5 mg + ASA, ale też pozostałe badane terapie (w fazie przedłużonej wszyscy chorzy dostawali RYW w dawce 2,5 mg).*
- chorzy z chorobą wieńcową, u których nie stwierdzono klinicznej choroby tętnic obwodowych, ale u których wskaźnik ABI wynosił mniej niż 0,90, zostali włączeni do kohorty z chorobą tętnic obwodowych. Jednak większość chorych, którzy zostali włączeni do tej podgrupy, miała kliniczne dowody choroby tętnic obwodowych (korzyści z leczenia niskimi dawkami rywaroksabanu i ASA były jednak spójne we wszystkich podgrupach z PAD);*
- nie można wykluczyć możliwości błędnej klasyfikacji zgonów jako wyjaśnienia śmiertelności niezwiązanej z chorobami układu krążenia. Jednak większość zgonów sklasyfikowanych jako zgony niezwiązane z chorobami układu krążenia miała jasną dokumentację przyczyny zgonu, a zgony o niepewnej przyczynie zostały sklasyfikowane jako zgony związane z chorobami układu krążenia, co dodatkowo zmniejsza prawdopodobieństwo błędnej klasyfikacji zdarzenia;*
- w niektórych podkategoriach zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych odnotowano tylko niewielką liczbę zdarzeń, co ogranicza zdolność do formułowania wniosków na temat wpływu leczenia na te wyniki;*

VOYAGER PAD

- zezwalano na krótki kurs klopidogrelu do 6 miesięcy po interwencji wewnątrznaczyniowej, który był stosowany u około 50% chorych po rewaskularyzacji, przez medianę czasu wynoszącą 29,0 dni (...); włączeni chorzy różnili się pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego, ryzyka krwawień i obciążenia współistniejącymi chorobami układu krążenia w obu grupach, w związku z czym bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pod kątem zastosowania klopidogrelu obarczone jest ryzykiem błęd;*

Komentarz analityków Agencji:

Nie wykazano IS wpływu stosowania klopidogrelu na skuteczność terapii RYW + ASA względem placebo + ASA (p dla interakcji 0,92), przy czym w obu podgrupach (bez / z klopidogrelem) potwierdzono istotną statystycznie wyższość terapii RYW + ASA w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, obejmującego ostre niedokrwienie kończyny, poważną amputację z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar

niedokrwienny mózgu lub zgon sercowo-naczyniowy. Niemniej jednak, nieuwzględnienie potencjalnych różnic w charakterystyce pacjentów włączanych do obu podgrup może prowadzić do sytuacji, w której rzeczywiste korzyści lub ryzyka wynikające z dodania kłopidogrelu do terapii rywaroksabanem różnią się w zależności od indywidualnego profilu pacjenta. Przeprowadzona analiza zbiorcza, nieuwzględniająca tych zmiennych, może nie ujawniać istniejących zależności klinicznych.

- *odsetek chorych, którzy przedwcześnie przerwali leczenie, pomimo iż był względnie zrównoważony między grupami, był wyższy niż szacowano w grupie RYW, co mogło osłabić korzyści obserwowane w analizie ITT (szacunki dotyczące efektów mogły być zaniżone u chorych stosujących RYW). Roczne wskaźniki przerwania leczenia w grupie otrzymującej RYW (około 14% rocznie) były jednak podobne do obserwowanych w innych niedawnych badaniach dotyczących stabilnej miażdżycy.*

COMMANDER HF

- *każdy z wyników ocenianych w analizie post-hoc został określony w protokole badania, nie było jednak wstępnego planu oceny zdarzeń zakrzepowo-zatorowych przy użyciu złożonego punktu końcowego. Warto jednak zauważyć, że zmniejszenie ryzyka zawału serca i udaru mózgu w badaniu COMMANDER HF jest spójne z wynikami badania COMPASS obejmującego chorych z CAD oraz w podgrupach chorych z HF, którzy zostali włączeni do tych badań;*

Komentarz analityków Agencji:

W badaniu COMMANDER HF IS różnicę na korzyść interwencji RYW + ASA vs PLC + ASA wykazano dla punktu końcowego obejmującego zdarzenia związane z udarem (2,0% vs 3,0%, HR (95% CI): 0,66 (0,47; 0,95), $p=0,025$), nie raportowano natomiast IS różnic dla zdarzeń związanych z zawałem mięśnia sercowego (3,9% vs 4,7%, HR (95% CI): 0,83 (0,63; 1,08), $p=$ nie obliczono). Podobną zależność odnotowano w badaniu COMPASS dla populacji CAD ogółem, gdzie dla punktu końcowego obejmującego udar również odnotowano IS różnicę na korzyść RYW + ASA vs PLC + ASA (0,9% vs 1,6%, HR (95% CI): 0,56 (0,42; 0,75), $p<0,0001$ oraz brak IS różnic dla punktu końcowego związanego z zawałem mięśnia sercowego (2,0% vs 2,4%, HR (95% CI): 0,86 (0,70; 1,05), $p=0,15$).

Dodatkowo, w badaniu COMMANDER HF, w przypadku pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, udar, zawał mięśnia sercowego nie odnotowano IS różnicy pomiędzy RYW + ASA vs PLC + ASA, przy czym zmianę dla pierwszorzędowego punktu końcowego MACE w badaniu COMPASS odnotowano w populacji CAD ogółem oraz CAD bez współistniejącego PAD. Zgony w badaniu COMMANDER-HF były zdominowane przez niewydolność skurczową serca i nagły zgon sercowy, przy których nie oczekiwano poprawy przy leczeniu przeciwzakrzepowym. Zgodnie z tym wnioskiem, analiza post-hoc¹³, która wykluczała niewydolność serca i nagły zgon sercowy, sugerowała, że rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie był skuteczny w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym¹⁴.

- *punkty końcowe w badaniu COMMANDER HF nie zostały ocenione przez niezależną komisję (zostały one jednak jasno określone w protokole badania i podręczniku badacza (...)); odsetek przypadków przerwania stosowania leczenia w ramach badania był wyższy niż szacowano (zwiększenie liczby zdarzeń poprzez wydłużenie czasu obserwacji pozwoliło na utrzymanie początkowo zamierzonej mocy 80% w celu wykrycia istotnego wpływu RYW na pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności).*

Rejestr XATOA

- *badanie mogło wiązać się z błędem selekcji ze względu na jego obserwacyjny charakter. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż w celu ograniczenia tego błędu chorzy poddawani badaniu przesiewowemu byli włączani kolejno. Ponadto, podjęto środki w celu zapewnienia, że włączeni do badania chorzy byli reprezentatywni dla populacji w każdym ośrodku badawczym;*
- *brak grupy kontrolnej. Należy jednak zaznaczyć, że celem badania XATOA było określenie charakterystyki chorych z CAD, PAD lub obiema tymi chorobami otrzymujących DPI, tj. RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę i ASA, oraz przedstawienie ich wyników klinicznych i częstości krwawień w praktyce klinicznej (przedstawiono w raporcie wyniki analizy w porównaniu z wynikami w randomizowanym badaniu COMPASS).*

¹³ Greenberg 2019;

¹⁴ Dodane przez analityka Agencji na podstawie https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/95770;

OGÓLNI

- *porównując kryteria kwalifikacji chorych z badań włączonych ze wskazaniem rejestracyjnym a tym samym z rozpatrywaną populacją docelową należy zaznaczyć, że populacja docelowa obejmuje węższą populację, niż populacja włączona do badań klinicznych. (..). W badaniach włączonych do analizy, kryteria włączenia obejmowały natomiast:*
 - *w badaniu COMPASS – dorosłych chorych z rozpoznaniem choroby naczyń wieńcowych (CAD) i/lub choroby naczyń obwodowych (PAD);*
 - *w badaniu VOYAGER PAD – chorych w wieku ≥ 50 r.ż. z udokumentowaną objawową miażdżycową chorobą tętnic obwodowych kończyn dolnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;*
 - *w badaniu COMMANDER HF – dorosłych chorych z obecnymi dowodami znaczącej choroby wieńcowej z objawową niewydolnością serca.*

Komentarz analityków Agencji:

Badania COMPASS, VOYAGER PAD oraz COMMANDER HF obejmowały populacje węższe niż populacja wnioskowana. W ww. badaniach kryteria włączenia ograniczały udział pacjentów m.in. obecność wybranych czynników ryzyka. Tymczasem, wnioskowane wskazanie dotyczy dorosłych pacjentów z CAD lub objawowym PAD z czynnikami ryzyka, których definicja nie została uwzględniona w treści wskazania. Przykładowo, w badaniu COMPASS włączano pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub młodszych, jeśli spełniali określone kryteria: udokumentowaną miażdżycę lub przebycie rewaskularyzacji obejmującej co najmniej dwie lokalizacje, bądź obecność co najmniej dwóch spośród następujących czynników ryzyka: palenie (w czasie 1. roku przed randomizacją); cukrzyca; dysfunkcja nerek z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 60 ml/min; niewydolność serca; udar niedokrwienny inny niż lakunarny ≥ 1 mies. przed włączeniem do badania.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- *chorzy z badania COMPASS częściej mieli współistniejącą CAD w porównaniu z chorymi z badania VOYAGER PAD (66% vs. 31%), natomiast chorzy z badania VOYAGER PAD cierpieli na cięższą postać PAD niż chorzy z badania COMPASS (klasa Fontaine'a III lub IV – odpowiednio 32% vs. 3%);*
- *Czas trwania badania COMPASS (23 mies.), 28 mies. VOYAGER PAD i 21,1 mies. COMMANDER HF nie umożliwia wnioskowania o długofalowym stosunku korzyści do ryzyka wynikającym z zastosowania wnioskowanej interwencji, w tym jej wpływu na odległe przeżycia pacjentów.*

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *część danych analizowano na podstawie wyników analiz post-hoc lub jako analizy eksploracyjne;*
- *w badaniach włączonych nie analizowano bezpośrednio jakości życia chorych, ale analizowane punkty końcowe (np. ALI i związane z tym ryzyko amputacji) wpływają istotnie na jakość życia chorych z rozpatrywanej populacji docelowej;*

Komentarz analityków Agencji:

W dostarczonych przez Wnioskodawcę danych dot. jakości życia chorych z badania COMPASS¹⁵, w momencie wystąpienia zdarzenia głównego (zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu, krwawienie wewnątrzczaszkowe/ udar krwotoczny) obserwowano obniżenie jakości życia chorego, które ulegało częściowej poprawie względem wartości obserwowanej w momencie zdarzenia, jednak wartości te pozostawały niższe niż przed zdarzeniem. Dodatkowo, w przeglądzie systematycznym uwzględnionym przez Wnioskodawcę (CADTH 2019), który analizował populację z CAD i/ lub PAD w badaniu COMPASS odniesiono się do niepewności związanej ze stosowaniem rywaroksabanu/ ASA na wystąpienie dodatkowych korzyści w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia lub codziennego funkcjonowania w porównaniu z samym ASA, ponieważ dowody były ograniczone lub nie istniały wcale.

- *w badaniach włączonych do analizy ocena skuteczności opierała się przede wszystkim na analizie złożonych punktów końcowych, co utrudnia wnioskowanie na temat wpływu ocenianej interwencji na jego*

¹⁵ na podstawie raportu NICE TA607

poszczególne komponenty, ale w analizie uwzględniono także dostępne wyniki uzyskane w zakresie pojedynczych punktów końcowych (wchodzących w skład złożonych punktów końcowych).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu COMMANDER HF aspiryna była stosowana jako element leczenia standardowego (BSC) u zdecydowanej większości pacjentów (92,9% w grupie rywaroksabanu i 93,3% w grupie placebo, ok. 7% pacjentów nie stosowało ASA), jednak schemat jej podawania był niejednorodny. W grupie rywaroksabanu 56,7% pacjentów otrzymywało ASA w monoterapii, a 36,2% – w skojarzeniu z tienopirydyną. Podobnie w grupie placebo – 59,9% pacjentów stosowało samą ASA, a 33,4% terapię podwójną (ASA + tienopirydyna). Taka heterogeniczność leczenia przeciwplatekowego w obrębie ramienia BSC utrudnia jednoznaczny interpretację wpływu rywaroksabanu w kontekście jego stosowania w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym w populacji pacjentów z CAD. Warto zauważyć, że jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z badania COMPASS było konieczność stosowania przez pacjentów podwójnej terapii przeciwplatekowej, innej terapii przeciwplatekowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej, stosowanej natomiast w ramach BSC w badaniu COMMANDER HF.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką. Wyniki przedstawiono w zależności od analizowanej podgrupy. W przypadku oceny skuteczności, dla interwencji badanej ekstrahowano wyłącznie wyniki przedstawione dla rywaroksabanu w dawce 2,5 mg bid + ASA.

RYW + ASA vs. PLC + ASA w populacji CAD i/lub PAD – wyniki badań pierwotnych

COMPASS (średni okres obserwacji wynosił 23 miesiące (maksymalnie 47))

W badaniu COMPASS odnotowano IS różnice na korzyść RYW + ASA vs. PLC + ASA w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia I-rzędowego złożonego punktu końcowego MACE, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), udaru lub zawału mięśnia sercowego zarówno w populacji ogólnej (ITT) jak i w populacji chorych, którzy nie przegrali leczenia po wystąpieniu pierwszego zdarzenia (on-treatment).

Występowanie II rzędowego punktu końcowego złożonego z: i) udaru niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego, ostrego niedokrwienia kończyn lub zgonu, lub ii) udaru niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego, ostrego niedokrwienia kończyn lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych raportowano także IS rzadziej w grupie RYW + ASA vs. PLC + ASA.

W ramach punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, w grupie pacjentów otrzymujących RYW + ASA odnotowano IS mniejszą częstość występowania udaru (tylko w populacji ITT), udaru niedokrwiennego, udaru niedokrwiennego lub nieznanego typu oraz ALI (ostre niedokrwienie kończyny) oraz hospitalizacji z przyczyn CV w porównaniu do grupy chorych otrzymujących PLC + ASA. Znamienne statystycznie rzadziej w grupie RYW + ASA vs. PLC + ASA występowały także zgony z dowolnej przyczyny/z przyczyn CV ogółem raportowane jako pierwsze zdarzenie zarówno w populacji ogólnej ITT, jak i populacji chorych kontynuujących leczenie. IS różnice na korzyść RYW + ASA vs. PLC + ASA obserwowano w przypadku zgonu z przyczyn CHD (definiowany jako zgon z powodu MI, nagły zgon sercowy lub zgon w związku z procedurą CV).

Nie odnotowano natomiast IS różnic pomiędzy grupami RYW + ASA vs PLC + ASA w przypadku udaru dla populacji kontynuującej leczenie, udaru krwotocznego, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zatrzymania akcji serca; zgonów z przyczyn CV związanych z zawałem mięśnia sercowego, udarem, niewydolnością serca, w czasie 3 dni od procedury CV, nagłego zgonu sercowego z innych przyczyn CV lub nieznanymi przyczynami CV oraz zgonu w czasie 30 dni od udaru; zgonów z przyczyn CV innych niż CV ogółem i hospitalizacji niezwiązanej z przyczynami CV.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15 Podsumowanie wyników skuteczności na podstawie badania COMPASS w populacji CAD i/lub PAD

Punkt końcowy	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS	
	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI) ^{&&}	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI) ^{&&}			
I-rzędowy złożony PK									
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), udar lub zawał mięśnia sercowego (MI)	Populacja ITT^{®,**}								
	Pierwsze zdarzenia [^]	379 (4,1)	9 152	2,2	496 (5,4)	9 126	2,9	0,76 (0,66; 0,86)	p<0,0001
	Wszystkie zdarzenia ^{^^}	432 (4,7 [®])		2,5	574 (6,4 [®])		3,3	0,75 (0,66; 0,85)	p<0,0001
	Populacja kontynuująca leczenie (on-treatment)*								
	Pierwsze zdarzenia	193 (2,6) ^{**}	7 358	1,4	253 (3,4)	7 453	1,8	0,77 (0,64; 0,93)	p=0,006
Wszystkie zdarzenia	223 (3,0 [®])	1,6		295 (4,0 [®])	2,1		0,77 (0,65; 0,92)	p=0,004	
II-rzędowy złożony PK									
Udar niedokrwienny, MI, ostre niedokrwienie kończyn (ALI) lub zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca ^{**}	329 (3,6)	9 152	b/d	450 (4,9)	9 126	b/d	0,72 (0,63; 0,83)	p<0,0001	
Udar niedokrwienny, MI, ALI lub zgon z przyczyn CV ^{**}	389 (4,3)		b/d	516 (5,7)		b/d	0,74 (0,65; 0,85)	p<0,0001	
Związane ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi									
Udar [§]	Populacja ITT^{®,**}								
	Pierwsze zdarzenia [^]	83 (0,9)	9 117	0,5/ 0,5	142 (1,6)	9 117	0,8/ 0,9	0,58 (0,44; 0,76)	p<0,0001
	Wszystkie zdarzenia ^{^^}	84 (0,9 [®])			154 (1,7 [®])			0,54 (0,42;0,71)	p<0,0001
	Populacja kontynuująca leczenie (on-treatment)*								
	Pierwsze zdarzenia	33 (0,4)	7 317	b/d	46 (0,6)	7 317	b/d	0,71 (0,45; 1,11)	p=0,13
Wszystkie zdarzenia	34 (0,5 [®])	46 (0,6 [®])			0,73 (0,47;1,14)			p=0,17	
Udar niedokrwienny ^{§,**}	64 (0,7)	9 152	0,4 (b/d)	125 (1,4)	9 126	0,7 (b/d)	0,51 (0,38; 0,69)	p<0,0001	
Udar niedokrwienny lub nieznanego typu ^{§,**}	68 (0,7)		b/d	132 (1,4)		b/d	0,51 (0,38; 0,68)	p<0,0001	
Udar krwotoczny ^{§,**}	15 (0,2)		b/d	10 (0,1)		b/d	1,49 (0,67; 3,31)	p=0,33	
Zawał mięśnia sercowego [§]	Populacja ITT^{®,**}								
	Pierwsze zdarzenia [^]	178 (1,9)	9 152	1,0/ 1,1	205 (2,2)	9 126	1,2/ 1,2	0,86 (0,70; 1,05)	p=0,14
	Wszystkie zdarzenia ^{^^}	188 (2,1 [®])			217 (2,4 [®])			0,86 (0,71; 1,05)	p=0,13
	Populacja kontynuująca leczenie (on-treatment)*								
	Pierwsze zdarzenia	62 (0,8)	7 358	0,4/ 0,5	83 (1,1)	7 453	0,6/ 0,6	0,75 (0,54; 1,05)	p=0,09
Wszystkie zdarzenia	64 (0,9 [®])	88 (1,2 [®])			0,74 (0,53; 1,02)			p=0,06	

Punkt końcowy	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS	
	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI) ^{&&}	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI) ^{&&}			
Niewydolność serca ^{§, **}	197 (2,2)	9 152	b/d	192 (2,1)	9 126	b/d	1,02 (0,84; 1,24)	p=0,84	
Żylna choroba zakrzepowozatorowa ^{§, **}	25 (0,3)		b/d	41 (0,4)		b/d	0,61 (0,37; 1,00)	p=0,05	
ALI ^{**}	22 (0,2)		b/d	40 (0,4)		b/d	0,55 (0,32; 0,92)	p=0,02	
Zatrzymanie akcji serca ^{**}	46 (0,5)		b/d	65 (0,7)		b/d	0,70 (0,48; 1,03)	p=0,07	
Zgony									
Zgon z dowolnej przyczyny (II-rzędowy PK)	Populacja ITT^{®, **}								
	Pierwsze zdarzenia ^{^&}	313 (3,4)	9152	1,8 (b/d)	378 (4,1)	9 126	2,2 (b/d)	0,82 (0,71; 0,96)	p=0,01
	Populacja kontynuująca leczenie (on-treatment)[*]								
	Pierwsze zdarzenia ^{&}	208 (2,8)	7 358	1,5	256 (3,4)	7 453	1,8	0,82 (0,68; 0,99)	p=0,03
Zgon z przyczyn CV-ogółem	Populacja ITT[®]								
	Pierwsze zdarzenia ^{^&}	160 (1,7)	9 152	0,9 (b/d)	203 (2,2)	9 126	1,2 (b/d)	0,78 (0,64; 0,96)	p=0,02
	Populacja kontynuująca leczenie (on-treatment)[*]								
	Pierwsze zdarzenia ^{&}	125 (1,7)	7 358	0,9	161 (2,2)	7 453	1,1	0,78 (0,62; 0,99)	p=0,04
Zgon z przyczyn CV ^{**}	Związany z MI	15 (0,2)	9 152	<0,1 (b/d)	24 (0,3)	9 126	0,1 (b/d)	0,62 (0,33; 1,19)	Nie obliczano
	Związany z udarem	11 (0,1)		<0,1 (b/d)	13 (0,1)		<0,1 (b/d)	0,84 (0,38; 1,88)	Nie obliczano
	Związany z HF	17 (0,2)		<0,1 (b/d)	15 (0,2)		<0,1 (b/d)	1,13 (0,56; 2,26)	Nie obliczano
	W czasie 3 dni od procedury CV	1 (<0,1)		<0,1 (b/d)	7 (<0,1)		<0,1 (b/d)	0,14 (0,02; 1,15)	Nie obliczano
	Nagły zgon sercowy, z innych przyczyn CV lub z nieznanymi przyczynami CV	116 (1,3)		0,7 (b/d)	144 (1,6)		0,8 (b/d)	0,80 (0,63; 1,02)	Nie obliczano
	Zgon z powodu CHD ^{***}	86 (0,9)		0,5 (b/d)	117 (1,3)		0,7 (b/d)	0,73 (0,55; 0,96)	p=0,03
	Zgon w czasie 30 dni od udaru	11 (0,1)		0,06 (b/d)	13 (0,1)		0,07 (b/d)	0,84 (0,38; 1,88)	p=0,68
Zgony z przyczyn innych niż CV ^{**}	Ogółem [§]	153 (1,7)	0,9 (b/d)	175 (1,9)	1,0 (b/d)	0,87 (0,70; 1,08)	p=0,20		
	Związany z nowotworem złośliwym	72 (0,8)	0,4 (b/d)	89 (1,0)	0,5 (b/d)	0,80 (0,59; 1,10)	Nie obliczano		
	Inny, niezwiązany z nowotworem złośliwym/krwawieniem	78 (0,9)	0,4 (b/d)	82 (0,9)	0,5 (b/d)	0,95 (0,69; 1,29)	Nie obliczano		

Punkt końcowy		RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
		n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI) ^{&&}	n (%)	N	Wskaźnik / 100 PY (95% CI) ^{&&}		
	Związany z krwawieniem innym niż związanym z udarem krwotocznym ^{\$\$}	3 (<0,1)		<0,1 (b/d)	4 (<0,1)		<0,1 (b/d)	Nie obliczano	Nie obliczano
Hospitalizacje**									
	Ogółem	2 600 (28,4 ^{##})		17,76 (17,09;18,4)	b/d		b/d	b/d	b/d
	Hospitalizacja z przyczyn CV	1 303 (14,2)	9 152	b/d	1 394 (15,3)	9 126	b/d	0,92 (0,86; 1,00)	p=0,04
	Hospitalizacja niezwiązana z przyczynami CV	1 701 (18,6)		b/d	1 624 (17,8)		b/d	1,05 (0,98; 1,13)	p=0,14

RYW – rywaroksaban, ASA – kwas acetylosalicylowy, PLC – placebo, ALI – ostre niedokrwienie kończyn; CV – sercowo-naczyniowe, MI – zawał mięśnia sercowego;

* Pacjenci kontynuujący leczenie w momencie wystąpienia zdarzenia, na podstawie analizy post hoc Branch 2023; populacja ITT uwzględnia wszystkich pacjentów zgodnie z ich początkowym przydziałem do grupy leczenia (nawet jeśli przerwali terapię lub nie przestrzegali protokołu).

** średni okres obserwacji wynosił 23 (max. 47) miesiące;

*** definiowany jako zgon z powodu MI, nagły zgon sercowy lub zgon w związku z procedurą CV;

^ na podstawie publikacji Eikelboom 2017, średni okres obserwacji wynosił 23 miesiące (maksymalnie 47);

^^ na podstawie wartości w analizie post hoc badania COMPASS (Branch 2023); mediana okresu obserwacji wynosiła 1,9 lat;

\$ w procesie testowania tych PK nie zastosowano korekty

\$\$ udar krwotoczny definiowany był jako zdarzenie CV

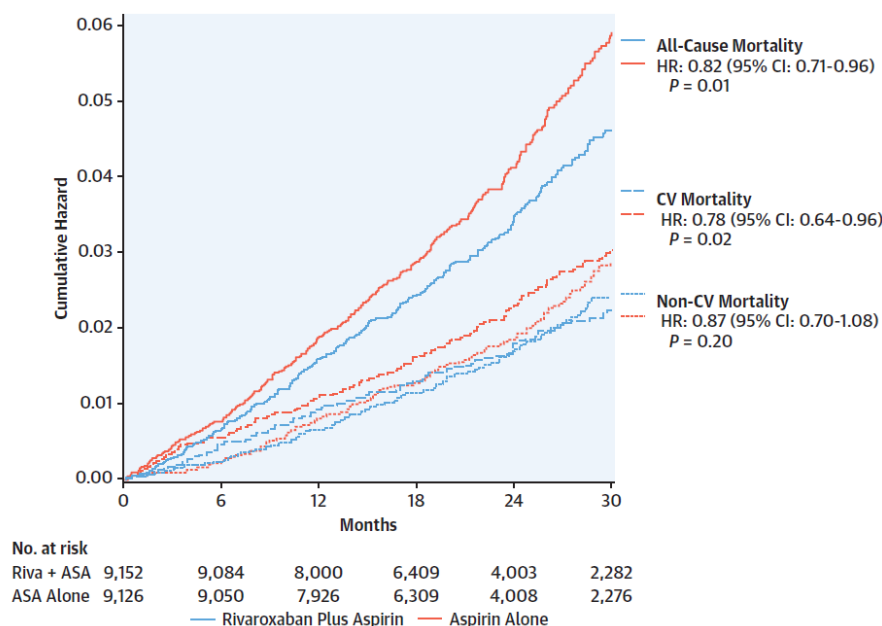
@ dodane przez analityka Agencji;

& brak informacji dot. wszystkich zdarzeń;

&& współczynnik częstości szacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia, podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie podmiot nie był już zagrożony, kiedy wystąpiło już zdarzenie; wskaźnik/100 PY (95% CI) raportowano w publikacji Eikelboom 2022 lub dla punktu końcowego udar niedokrwienno – Sharma 2019

odsetek obliczony przez Wnioskodawcę;

IS różnicę między grupami na korzyść RYW + ASA odnotowano w przypadku zgonów z dowolnej przyczyny oraz zgonów z przyczyn CV. Szczegóły przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 1 Krzywe Kaplana-Meiera dot. skumulowanego ryzyka dla punktów końcowych śmiertelność, śmiertelność z przyczyn CV oraz śmiertelność z przyczyn innych niż CV – wyniki dla badania COMPASS na podstawie publikacji Eikelboom 2021.

W przypadku analiz dla podgrup nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie wieku (poniżej 65 r.ż. oraz w przedziale wiekowym 65-74), płci, pacjentów z Europy Wschodniej oraz z regionu Azji i Pacyfiku, rasy, o masie ciała powyżej 60 kg, z eGFR zarówno poniżej jak i powyżej 60 ml/min i wybranych czynników ryzyka.

Szczegóły przedstawiono na str. 339 i 345 w AKL Wnioskodawcy.

COMPASS LTOLE (średni okres obserwacji wynosił 427,6 dni)

W otwartym przedłużeniu badania COMPASS (LTOLE) odnotowano wzrost wskaźnika zdarzeń na 100 pacjentolat w porównaniu do wyników z randomizowanego badania COMPASS w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym MACE, udaru oraz zawału mięśnia sercowego oraz zgonów, w tym zgonów ogółem oraz zgonów z przyczyn CV. Spadek wskaźnika odnotowano natomiast w przypadku: zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe oraz hospitalizacji ogółem.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16 Częstość występowania zdarzeń (na 100 pacjentolat) dla wybranych punktów końcowych w badaniu COMPASS oraz jego otwartym przedłużeniu (COMPASS LTOLE).

Punkt końcowy		COMPASS***		COMPASS LTOLE	
		RYW + ASA (100 mg) N = 9 152		RYW + ASA (75 – 100 mg) N=12 964	
		n (%)	Wskaźnik/100 PY (95% CI)*	n (%)	Wskaźnik/100 PY (95% CI)*
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	MACE	379 (4,1)	2,2**	353 (2,7)	2,35 (2,11; 2,61)
	Udar	83 (0,9)	0,4 (b/d)	94 (0,7)	0,62 (0,50; 0,76)
	Zawał mięśnia sercowego	178 (1,9)	1,0**	153 (1,2)	1,02 (0,86; 1,19)
	Niedokrwienie kończyn o ciężkim stopniu nasilenia	-	-	21 (0,2)	0,14 (0,09; 0,21)
Zgon	Ogółem^	313 (3,4)	1,8 (b/d)	282 (2,2)	1,87 (1,65; 2,10)
	Zgony z przyczyn CV	160 (1,7)	0,9 (b/d)	166 (1,3)	1,10 (0,94; 1,28)
	Zgony z przyczyn innych niż CV	153 (1,7)	0,9 (b/d)	116 (0,9)	0,77 (0,63; 0,92)

Punkt końcowy		COMPASS***		COMPASS LTOLE	
		RYW + ASA (100 mg) N = 9 152		RYW + ASA (75 – 100 mg) N=12 964	
		n (%)	Wskaźnik/100 PY (95% CI)*	n (%)	Wskaźnik/100 PY (95% CI)*
Hospitalizacja	Ogółem	2 600 (28,4)	17,76 (17,09; 18,46)	1 664 (12,8)	11,83 (11,27; 12,41)

RYW – rywaroksaban, ASA – kwas acetylosalicylowy, CV – sercowo-naczyniowe, MI – zawał mięśnia sercowego; PY – pacjentolat;

* współczynnik częstości szacowany jako liczba chorych, u których wystąpiły zdarzenia, podzielona przez skumulowany czas ryzyka w populacji referencyjnej, gdzie podmiot nie był już zagrożony, kiedy wystąpiło już zdarzenie

** raportowano jako %/rok dla pierwszych zdarzeń na podstawie publikacji Branch 2023

*** wyniki dla populacji ITT; wyniki dla punktów końcowych dot. pierwszych zdarzeń (ang. first events) (patrz. Tabela 15);

^ w badaniu COMPASS dot. zgonu z dowolnej przyczyny (drugorzędowy PK);

W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego MACE, wskaźnik występowania zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie przyjmującej RYW + ASA wzrósł w badaniu LTOLE o 0,2 w porównaniu do wartości odnotowanej w momencie kwalifikacji pacjentów do LTOLE w ramach badania COMPASS, natomiast w grupie kontrolnej PLC + ASA uległ zmniejszeniu o 0,86.

Na etapie kwalifikacji do LTOLE wskaźnik ten był wyższy w grupie PLC + ASA o 0,71 w porównaniu z grupą chorych otrzymującą RYW + ASA, a w LTOLE różnica między grupami zmniejszyła się do 0,35.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17 Wyniki dotyczące wskaźnika występowania pierwszorzędnego punktu końcowego na 100 pacjentolat w badaniu COMPASS oraz jego przedłużeniu dla podgrup chorych podzielonych wg leczenia stosowanego w randomizowanej części badania.

Punkt końcowy	COMPASS		COMPASS LTOLE	
	RYW + ASA zakwalifikowani do COMPASS LTOLE N=4 399	PLC + ASA zakwalifikowani do COMPASS LTOLE N=4 273	RYW + ASA N= 4 399	PLC + ASA N=4 273
	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)
Pierwszorzędnym punktem końcowym				
Zgon z przyczyn CV, udar lub zapalenie mięśnia sercowego	2,27 (2,12; 2,42)	2,98 (2,81; 3,16)	2,47 (2,06; 2,94)	2,12 (1,73; 2,57)

RYW – rywaroksaban; ASA – kwas acetylosalicylowy; PLC – placebo; CV – sercowo-naczyniowe; PY – pacjentolat

RYW + ASA vs. PLC + ASA w populacji CAD – wyniki badań pierwotnych

COMPASS (średnia okresu obserwacji wyniosła 23 miesiące (maksymalnie 47))

IS różnice na korzyść terapii RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA raportowano w przypadku pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego MACE obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar lub zawał mięśnia sercowego w populacji chorych z CAD ogółem, jak i w podgrupie pacjentów z CAD bez współistniejącego PAD.

IS rzadsze występowanie punktów końcowych obejmujących i) zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno lub ostre niedokrwienie kończyn, oraz ii) zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno lub ostre niedokrwienie kończyn raportowano w grupie chorych przyjmujących RYW + ASA vs. PLC + ASA zarówno w populacji chorych z CAD, jak i podgrupie pacjentów z CAD bez współistniejącego PAD.

IS różnice na korzyść RYW + ASA vs. PLC + ASA w populacji pacjentów z CAD oraz podgrupie chorych z CAD bez współistniejącego PAD co do częstości występowania odnotowano jedynie w przypadku udaru. W przypadku udaru o nieokreślonym umiejscowieniu, IS rzadziej występował on w grupie RYW + ASA wyłącznie w populacji chorych z CAD. IS zmiany na korzyść RYW + ASA raportowano również w przypadku hospitalizacji z powodu

zdarzeń CV (rejestrowane tylko dla populacji CAD ogółem). Zgony z dowolnej przyczyny, z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgony z przyczyn innych niż CV obserwowano IS rzadziej w grupie RYW + ASA vs. PLC + ASA w populacji CAD oraz podgrupie chorych z CAD bez współistniejącego PAD.

IS zmian pomiędzy obiema grupami nie obserwowano w przypadku udaru krwotocznego, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, rewaskularyzacji wieńcowej oraz zakrzepicy stentu w populacji CAD ogółem, a także zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca (PK rejestrowany jedynie w populacji chorych z CAD bez współistniejącego PAD). IS zmian między RYW + ASA vs. PLC + ASA nie odnotowano również w przypadku hospitalizacji ogółem oraz hospitalizacji z przyczyn innych niż CV.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18 Podsumowanie wyników skuteczności na podstawie badania COMPASS w populacji CAD ogółem i CAD bez PAD.

Punkt końcowy	CAD ogółem				CAD bez PAD			
	RYW +ASA	PLC +ASA	HR (95% CI)	IS	RYW +ASA	PLC +ASA	HR (95% CI)	IS
	n (%) N=8 313	n (%) N=8 261			n (%) N=6 657	n (%) N=6 620		
Złożone punkty końcowe								
Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	347 (4,2)	460 (5,6)	0,74 (0,65; 0,86)	p<0,0001	253 (3,8)	322 (4,9)	0,77 (0,66; 0,91)	p=0,00232
Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, MI, udar niedokrwienne lub ALI – drugorzędowy punkt końcowy	299 (3,6)	411 (5,0)	0,72 (0,62; 0,83)	p<0,0001	b/d	b/d	0,75 (0,63; 0,90)	p=0,0015
Zgon z przyczyn CV, MI, udar niedokrwienne lub ALI – drugorzędowy punkt końcowy	349 (4,2)	470 (5,7)	0,73 (0,64; 0,84)	p<0,0001	b/d	b/d	0,77 (0,65; 0,90)	p=0,0016
MI lub nagły zgon sercowy*	234 (2,8)	273 (3,3)	0,85 (0,71; 1,01)	p=0,065	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]
MI, zgon z powodu choroby wieńcowej, nagły zgon, zatrzymanie akcji serca po reanimacji lub niestabilna dławica piersiowa*	264 (3,2)	314 (3,8)	0,83 (0,71; 0,98)	p=0,028	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]
Zdarzenia CV								
Udar	74 (0,9)	130 (1,6)	0,56 (0,42; 0,75)	p<0,0001	b/d	b/d	0,49 (0,34; 0,71)	p=0,00011
Udar niedokrwienne (lub o nieokreślonym umiejscowieniu*)	60 (0,7)	120 (1,5)	0,50 (0,36; 0,67)	p<0,0001	b/d	b/d	0,91 (0,72; 1,16)	p=0,44773
Udar krwotoczny	14 (0,2)	10 (0,1)	1,39 (0,62; 3,32)	p=0,43	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]
MI	169 (2,0)	195 (2,4)	0,86 (0,70; 1,05)	p=0,15	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]

Punkt końcowy	CAD ogółem				CAD bez PAD			
	RYW +ASA	PLC +ASA	HR (95% CI)	IS	RYW +ASA	PLC +ASA	HR (95% CI)	IS
	n (%) N=8 313	n (%) N=8 261			n (%) N=6 657	n (%) N=6 620		
HF	178 (2,1)	182 (2,2)	0,97 (0,79; 1,19)	p=0,78	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]
Rewaskularyzacja wieńcowa	530 (6,4)	553 (6,7)	0,95 (0,84; 1,07)	p=0,39	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]
Zakrzepica stentu	50 (0,6)	46 (0,6)	1,08 (0,72; 1,61)	p=0,71	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]
Zgony								
Zgon z dowolnej przyczyny	262 (3,2)	339 (4,1)	0,77 (0,65; 0,90)	p=0,0012	b/d	b/d	0,77 (0,64; 0,94)	p=0,00840
Zgon z przyczyn CV	139 (1,7)	184 (2,2)	0,75 (0,60; 0,93)	p=0,010	b/d	b/d	0,73 (0,52; 1,03)	p=0,06972
Zgon z przyczyn innych niż CV	123 (1,5)	155 (1,9)	0,79 (0,62; 1,00)	p=0,048	b/d	b/d	0,76 (0,58; 0,99)	p=0,04227
Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]	b/d	b/d	0,79 (0,59; 1,04)	p=0,09133
Hospitalizacje								
Ogółem	2 369 (28,5)	2 402 (29,1)	0,98 (0,92; 1,04)	p=0,46	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]
Hospitalizacja z przyczyn CV	1 189 (14,3)	1 270 (15,4)	0,92 (0,85; 1,00)	p=0,046	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]
Hospitalizacja z przyczyn innych niż CV	1 552 (18,7)	1 481 (17,9)	1,05 (0,98; 1,13)	p=0,18	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]	b/d [@]

RYW – rywaroksaban; ASA – kwas acetylosalicylowy, PLC – placebo, b/d – brak danych, CV – sercowo-naczyniowe, MI – zawał mięśnia sercowego, HF – niewydolność serca; ALI – ostre niedokrwienie kończyn;

@ dodane przez analityka Agencji;

* tylko w przypadku populacji chorych z CAD ogółem;

W przypadku analiz dla podgrup nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie wieku (poniżej 65 r.ż. oraz w przedziale wiekowym 65-74), płci, przebytego zawału, wyniku TIMI i wybranych czynników ryzyka za wyjątkiem chorych z / bez pomostowania aortalno-wieńcowego (p dla interakcji 0,01). IS różnice na korzyść rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym dla punktu końcowego dot. udaru niedokrwinnego były zgodne z wynikami obserwowanymi w populacji CAD i/ lub PAD jedynie w podgrupie CAD ogółem.

Szczegóły przedstawiono na rysunku 36, str. 341 w AKL Wnioskodawcy.

COMMANDER HF (mediana okresu obserwacji wynosiła 21,1 mies. [zakres: 12,9; 32,8])

Nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupami chorych stosujących RYW + BSC vs PLC + BSC dla pierwszorzędownego punktu końcowego¹⁶ obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego, udar.

Nie raportowano także IS różnic pomiędzy chorymi stosującymi RYW + BSC vs PLC + BSC dla II-rzędownego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV lub ponowną hospitalizację związaną z zaostrzającą się niewydolnością serca, a także dla ekstrapolacyjnego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny lub ponowną hospitalizację związaną z zaostrzającą się HF.

¹⁶ Punkty końcowe testowano hierarchicznie; ponieważ nie odnotowano IS zmian pomiędzy grupami w ramach I-rzędownego PK, II-rzędowne złożone PK oraz te dot. skuteczności nie testowano pod kątem istotności statystycznej;

Stosowanie RYW + BSC wiązało się z IS zmniejszonym ryzykiem występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z PLC + BSC przy uwzględnieniu nagłych/ niepotwierdzonych zgonów jako składowe punktu końcowego jak i gdy nagłe/ niepotwierdzone zgony nie były brane pod uwagę jako składowe złożonego punktu końcowego). IS różnice na korzyść RYW + ASA vs PLC + ASA odnotowano także dla punktów końcowych dot. zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zdarzeń związanych z udarem, udarem mózgu oraz zdarzeń obejmujących udar niedokrwienny lub udar mózgu.

Nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami RYW + BSC vs PLC + BSC dla punktów końcowych obejmujących: i) zdarzenia niebędące zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, ii) zgonów z przyczyn CV, zawału serca lub udaru mózgu, iii) zawału serca lub udaru niedokrwiennego, a także dla zawału mięśnia sercowego, objawowej zakrzepicy żył głębokich, objawowej choroby zakrzepowo-zatorowej, udaru niedokrwiennego, udaru innego niż niedokrwienny, objawowej zatorowości płucnej, współczynnika ryzyka objawowego, udaru krwotocznego. IS różnic pomiędzy grupami RYW + ASA vs PLC + ASA nie raportowano w przypadku punktów końcowych związanych ze zgonami i hospitalizacji.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19 Podsumowanie wyników skuteczności na podstawie badania COMMANDER HF w populacji CAD.

Punkt końcowy	RYW + BSC N =2 507		PLC + BSC N =2 515		HR (95% CI)	IS [^]
	n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	n (%)	Zdarzenia/ 100 PY		
Złożone PK*						
Zgon z dowolnej przyczyny, udar lub zawał mięśnia sercowego (MI)	I-rzędowy					
	626 (25,0)	13,44	658 (26,2)	14,27	0,94 (0,84; 1,05)	p=0,27
Zgon z przyczyny CV lub ponowna hospitalizacja związana z zaostrzającą się niewydolnością serca (HF)	II-rzędowy					
	932 (37,2)	23,32	929 (36,9)	23,46	0,99 (0,91; 1,09)	Nie obliczano
Zgon z dowolnej przyczyny lub ponowna hospitalizacja związana z zaostrzającą się HF	Ekstrapolacyjny					
	993 (39,6)	24,84	973 (38,7)	24,57	1,01 (0,92; 1,10)	Nie obliczano
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe**						
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	328 (13,1)	7,0	390 (15,5)	8,5	0,83 (0,72; 0,96)	Nie obliczano p=0,01
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe z wyłączeniem nagłych/niepotwierdzonych zgonów	153 (6,1)	3,3	190 (7,6)	4,1	0,80 (0,64; 0,98)	Nie obliczano p=0,04
Zdarzenia niebędące zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi	363 (14,5)	7,6	346 (13,8)	7,2	1,05 (0,91; 1,22)	Nie obliczano
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu	537 (21,4)	11,5	584 (23,2)	12,7	0,91 (0,81; 1,02)	p=0,51
Zawał serca lub udar niedokrwienny	137 (5,5)	2,9	176 (7,0)	3,8	0,77 (0,62; 0,96)	Nie obliczano
Zdarzenia sercowo-naczyniowe						
Udar ^{^^,\$}	51 (2,0)	1,08	76 (3,0)	1,62	0,66 (0,47; 0,95)	Nie obliczano p=0,025*
MI ^{^^,\$}	98 (3,9)	2,08	118 (4,7)	2,52	0,83 (0,63; 1,08)	Nie obliczano
Objawowa zakrzepica żył głębokich (DVT) ^{^^,\$}	5 (0,2)	0,10	7 (0,3)	0,15	0,71 (0,23; 2,24)	Nie obliczano
Objawowa choroba zakrzepowo-zatorowa płuc ^{^^,\$}	11 (0,4)	0,23	9 (0,4)	0,19	1,23 (0,51; 2,96)	Nie obliczano
Udar ^{^^,\$}	41 (1,6)	0,9	63 (2,5)	1,3	0,64 (0,43; 0,95)	Nie obliczano p=0,028*

Punkt końcowy	RYW + BSC N =2 507		PLC + BSC N =2 515		HR (95% CI)	IS [^]
	n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	n (%)	Zdarzenia/ 100 PY		
Udar niedokrwienny ^{\$\$}	11 (0,4)	0,2	13 (0,5)	0,3	0,85 (0,38; 1,90)	Nie obliczano
Udar inny niż niedokrwienny ^{\$\$}	11 (0,4)	0,2	9 (0,4)	0,2	1,24 (0,51; 2,99)	Nie obliczano
Objawowa zatorowość płucna ^{\$\$}	5 (0,2)	0,1	7 (0,3)	0,1	0,71 (0,23; 2,24)	Nie obliczano
Współczynnik ryzyka objawowego ^{\$\$}	6 (0,2)	0,13	8 (0,3)	0,17	0,74 (0,25; 2,13)	Nie obliczano p=0,572
Udar krwotoczny ^{\$\$\$}	10 (0,4)	0,21	13 (0,5)	0,27	0,77 (0,34; 1,75)	Nie obliczano p=0,525
TIA ^{\$\$\$}	51 (2,0)	1,08	76 (3,0)	1,62	0,66 (0,46; 0,95)	Nie obliczano p=0,023
Udar niedokrwienny lub TIA ^{\$\$\$}	51 (2,0)	1,08	76 (3,0)	1,62	0,66 (0,47; 0,95)	Nie obliczano p=0,025*
Zgony						
Zgon z dowolnej przyczyny ^{^,\$}	546 (21,8)	11,41	556 (22,1)	11,63	0,98 (0,87; 1,10)	Nie obliczano
Zgon z przyczyn CV ^{^,\$}	453 (18,1)	9,46	476 (18,9)	9,96	0,95 (0,84; 1,08)	Nie obliczano
Nagły/ niepotwierdzony zgon ^{\$\$}	190 (7,6)	4,0	215 (8,5)	4,5	0,88 (0,73; 1,07)	Nie obliczano
Zgony inne niż zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych ^{***,\$\$}	93 (3,7)	1,9	80 (3,2)	1,7	1,16 (0,86; 1,57)	Nie obliczano
Zgony inne niż zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych ^{\$\$}	68 (2,7)	b/d	53 (2,1)	b/d	b/d	Nie obliczano
Zgon z innej (nieznanej) przyczyny ^{\$\$}	25 (1,0)	b/d	27 (1,1)	b/d	b/d	Nie obliczano
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych inny niż nagły/niepotwierdzony zgon ^{\$\$}	263 (10,5)	5,5	261 (10,4)	5,5	1,01 (0,85; 1,19)	Nie obliczano
Hospitalizacje						
Ponowna hospitalizacja związana z zaostrzeniem HF ^{^,\$}	689 (27,5)	17,24	691 (27,5)	17,45	0,98 (0,89; 1,09)	Nie obliczano
Ponowna hospitalizacja związana ze zdarzeniem CV innym niż zaostrzenie HF ^{^,\$}	543 (21,7)	13,30	572 (22,7)	14,04	0,95 (0,84; 1,07)	Nie obliczano

RYW – rywaroksaban, BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care); HF – niewydolność serca;

* mediana okresu obserwacji wyniosła 21,1 (12,9; 32,8);

** mediana okresu obserwacji wyniosła 19,6 (11,7; 30,8);

*** w tym zgon niezwiązany z chorobami układu krążenia;

[^] punkty końcowe analizowano hierarchicznie, tj. jeśli w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego (punkt końcowy złożony ze zgonu z dowolnej przyczyny, udaru lub MI) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami, istotność statystyczna dla różnicy między grupami dla drugorzędowych punktów końcowych nie była raportowana;

[^] do każdego złożonego punktu do analizy włączano tylko pierwsze zdarzenie u danego chorego;

^{\$} na podstawie Zanand 2018 (mediana okresu obserwacji 21,1)

^{\$\$} na podstawie Greenberg 2019 (mediana okresu obserwacji 19,6)

^{\$\$\$} na podstawie Mehra 2019 (mediana okresu obserwacji 20,5)

Szczegółowe wyniki analizy w podgrupach dla pierwszorzędowego punktu końcowego dla chorych na niewydolność serca i CAD, którzy przeszli epizod zdekompensowanej niewydolności serca przedstawiono w rozdz. 12.6 AKL Wnioskodawcy.

RYW + ASA vs. PLC + ASA w populacji PAD – wyniki badań pierwotnych

COMPASS (średni okres obserwacji wynosił 23 (maks. 47) miesiące)

Chorzy z PAD ogółem lub z PAD bez współistniejącej CAD

IS rzadziej w grupie chorych stosujących RYW + ASA w porównaniu z PLC + ASA w populacji chorych z PAD oraz z PAD bez współistniejącej CAD raportowano zdarzenia związane z pierwszorzędnym punktem końcowym dot. MACE (zgon z przyczyn CV, udar lub zawał mięśnia sercowego).

IS różnice na korzyść badanej interwencji RYW + ASA raportowano także w przypadku złożonych drugorzędowych punktów końcowych, które obejmowały: i) zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, MI, udaru niedokrwiennego lub ostrego zapalenia kończyn (ALI) oraz ii) zgonu z przyczyn CV, MI, udaru niedokrwiennego lub ALI jedynie w populacji chorych z PAD ogółem, w populacji CAD bez PAD zdarzenia te występowały z podobną częstością w obu grupach.

IS rzadziej tylko w grupie chorych z PAD ogółem raportowano zdarzenia, które obejmowały zgony z przyczyn CV, udar, MI lub MALE oraz zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE, w tym poważną amputację oraz zdarzenia związane z udarem niedokrwinnym, a także zdarzenia dot. udaru.

IS zmian pomiędzy rywaroksabanem vs. placebo w częstości występowania nie obserwowano w ocenie częstości wystąpienia zawału mięśnia sercowego w populacji PAD oraz PAD bez CAD, a także w przypadku udaru niedokrwiennego w podgrupie pacjentów z PAD bez współistniejącego CAD.

Nie raportowano także IS różnic pomiędzy grupami RYW vs. ASA w występowaniu zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonów z przyczyn innych niż CV zarówno w populacji chorych z PAD oraz z PAD bez współistniejącej CAD.

Tabela 20 Podsumowanie wyników skuteczności wśród chorych z PAD oraz PAD bez współistniejącej CAD na podstawie badania COMPASS dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 21 miesięcy.

Punkt końcowy	PAD ogółem				PAD bez CAD ^{^^}			
	RYW +ASA	PLC +ASA	HR (95% CI)	IS	RYW +ASA	PLC +ASA	HR (95% CI)	IS
	n (%*) N=2 492	n (%*) N=2 504			n (%*) N=b/d	n (%*) N=b/d		
Złożone punkty końcowe								
Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędnym punktem końcowym	126 (5,1)	174 (6,9)	0,72 (0,57; 0,90)	p=0,0047	32 (3,8)	36 (4,2)	0,68 (0,55; 0,86)	p=0,0009
Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, MI, udar niedokrwienne lub ALI	115 (4,6)	169 (6,7)	0,68 (0,53; 0,86)	p=0,0011	b/d	b/d	0,78 (0,48; 1,25)	p=0,2961
Zgon z przyczyn CV, MI, udar niedokrwienne lub ALI	142 (5,7)	198 (7,9)	0,71 (0,57; 0,88)	p=0,0019	b/d	b/d	0,88 (0,57; 1,34)	p=0,5366
Zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE	155 (6,2)	222 (8,9)	0,69 (0,56; 0,85)	p=0,0004	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]
Zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE, w tym poważna amputacja	157 (6,3)	225 (9,0)	0,69 (0,56; 0,85)	p=0,0003	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]	b/d [®]
Zdarzenia CV^{**}								
Udar (niedokrwienne [^])	25 (0,1)	47 (1,9)	0,54 (0,33; 0,87)	b/d [®]	b/d	b/d	0,92 (0,37; 2,25)	b/d [®]
MI	51 (2,0)	67 (2,7)	0,76 (0,53; 1,09)	b/d [®]	b/d	b/d	0,73 (0,29; 1,81)	b/d [®]
Zgony								

Punkt końcowy	PAD ogółem				PAD bez CAD^^			
	RYW +ASA	PLC +ASA	HR (95% CI)	IS	RYW +ASA	PLC +ASA	HR (95% CI)	IS
	n (%*) N=2 492	n (%*) N=2 504			n (%*) N=b/d	n (%*) N=b/d		
Zgon z dowolnej przyczyny	129 (5,2)	142 (5,7)	0,91 (0,72; 1,16)	b/d@	b/d	b/d	1,33 (0,87; 2,01)	p=0,1828
Zgon z przyczyn CV**	64 (2,6)	78 (3,1)	0,82 (0,59; 1,14)	b/d@	b/d	b/d	1,11 (0,59; 2,06)	p=0,3266
Zgon z przyczyn innych niż CV**	b/d@	b/d@	b/d@	b/d@	b/d	b/d	1,54 (0,87; 2,71)	p=0,7490
Zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca**	b/d@	b/d@	b/d@	b/d@	b/d	b/d	0,61 (0,22; 1,67)	p=0,1333

* odsetki obliczone samodzielnie na podstawie publikacji Anand 2018;

** w grupie RYW + ASA – N=836, PLC + ASA – N=863;

^ zdarzenia klasyfikowane jako udar raportowano w populacji chorych z PAD natomiast zdarzenia związane z udarem niedokrwinnym raportowano w podgrupie chorych z PAD bez współistniejącej CAD;

^^ brak danych co do okresu obserwacji dla populacji PAD bez CAD

@ uzupełnione przez analityka Agencji

Chorzy z objawowym PAD (w tym chorobą tętnicy szyjnej), PAD kończyn dolnych oraz objawowym PAD kończyn dolnych

IS rzadziej zdarzenia związane z MACE raportowano w grupie chorych stosujących RYW + ASA vs. PLC + ASA w populacji chorych z objawowym PAD (w tym chorobą tętnicy szyjnej), PAD kończyn dolnych oraz objawowym PAD kończyn dolnych.

IS różnice na korzyść badanej interwencji RYW + ASA raportowano także w przypadku punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV, udar, zawał mięśnia sercowego lub MALE, w tym poważną amputację w populacji chorych z objawowym PAD (w tym chorobą tętnicy szyjnej), PAD kończyn dolnych (w tym objawową postacią choroby) oraz w przypadku złożonego punktu końcowego obejmującego zdarzenia związane ze zgonem z przyczyn CV, udarem lub zawałem mięśnia sercowego lub MALE i rejestrowanego jedynie w populacji chorych z objawowym PAD kończyn dolnych.

IS rzadziej w ramieniu RYW + ASA vs. PLC + ASA w populacji chorych z objawowym PAD raportowano zdarzenia związane z MALE i poważne amputacje, natomiast nie odnotowano IS różnic w częstości występowania powyższych zdarzeń w populacji pacjentów z objawowym PAD kończyn dolnych i chorych z chorobą tętnicy szyjnej.

W populacji chorych z PAD kończyn dolnych IS rzadziej w ramieniu RYW + ASA vs. PLC + ASA raportowano również MALE, amputacje naczyniowe ogółem, poważne amputacje naczyniowe, wszystkie amputacje, interwencje naczyniowe, ostre lub przewlekłe niedokrwienie kończyn, interwencję naczyniową obwodową lub hospitalizację z innych przyczyn naczyniowych oraz MALE, w tym poważną amputację.

Tabela 21 Podsumowanie wyników skuteczności wśród chorych z objawowym PAD (w tym chorobą tętnicy szyjnej), PAD kończyn dolnych oraz objawowym PAD kończyn dolnych na podstawie badania COMPASS dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 21 miesięcy.

Punkt końcowy	RYW +ASA			PLC +ASA			HR (95% CI)	IS
	n (%*)	N	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)	n (%*)	N	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)		
Punkty końcowe złożone								
Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	Objawowe PAD (w tym choroba tętnicy szyjnej)							
	97 (4,8)	2 026	b/d	139 (6,8)	2 039	b/d	0,70 (0,54-0,90)	p <0,006

Punkt końcowy	RYW +ASA			PLC +ASA			HR (95% CI)	IS
	n (%*)	N	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)	n (%*)	N	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)		
Zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE, w tym poważna amputacja	128 (6,3)		b/d	186 (9,1)		b/d	0,68 (0,55; 0,86)	p=0,0009
Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	102 (5,4)	1 875	b/d	133 (7,3)	1 824	b/d	0,74 (0,57; 0,96)	p=0,02
Zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE, w tym poważna amputacja	127 (6,8)		b/d	175 (9,6)		b/d	0,70 (0,56; 0,88)	p=0,002
Zgon z przyczyn CV, udar lub MI – pierwszorzędowy punkt końcowy	73 (5,2)	1 409	2,9	98 (7,2)	1 359	4,1	0,71 (0,53; 0,97)	p=0,03
Zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE, w tym poważna amputacja	88 (6,2)		3,6	120 (8,8)		5,1	0,70 (0,53; 0,93)	b/d@
Zgon z przyczyn CV, udar lub MI lub MALE	98 (7,0)		4,0	136 (10,0)		5,8	0,69 (0,53; 0,89)	p=0,002
Punkty końcowe związane z kończynami								
MALE i poważne amputacje	Objawowe PAD (w tym choroba tętnicy szyjnej)							
	32 (1,6)	2 026	b/d	56 (2,7)	2 039	b/d	0,57 (0,37; 0,89)	p=0,01
MALE*	PAD kończyn dolnych							
	32 (1,5)	2 139	b/d	56 (2,6)	2 123	b/d	0,57 (0,37; 0,88)	p=0,01
Amputacje naczyniowe – ogółem	11 (0,5)		b/d	26 (1,2)		b/d	0,42 (0,21; 0,85)	p=0,01
Poważne amputacje naczyniowe	5 (0,2)		b/d	15 (0,7)		b/d	0,33 (0,12; 0,92)	p=0,03
Wszystkie amputacje	19 (0,9)		b/d	36 (1,7)		b/d	0,52 (0,30; 0,91)	p=0,02
Interwencje naczyniowe**	117 (5,5)		b/d	150 (7,1)		b/d	0,76 (0,60; 0,97)	p=0,03
Ostre lub przewlekłe niedokrwienie kończyn, interwencja naczyniowa obwodowa lub hospitalizacja z innych przyczyn naczyniowych***	132 (6,2)		b/d	169 (8,0)		b/d	0,76 (0,61; 0,96)	p=0,02
MALE, w tym poważna amputacja	26 (1,4)		b/d	50 (2,7)		b/d	0,51 (0,32; 0,81)	p=0,004
MALE, w tym poważna amputacja	Objawowe PAD kończyn dolnych							
	26 (1,8)	2 492	1,0	142 (5,7)	2 504	3,1	0,91 (0,72; 1,16)	b/d@
MALE, w tym poważne amputacje	Choroba tętnicy szyjnej							
	6 (1,0)	617	b/d	10 (1,5)	680	b/d	0,64 (0,23; 1,76)	p=0,38

RYW – rywaroksaban; ASA – kwas acetylosalicylowy, PLC – placebo; MI – zawał mięśnia sercowego; CV – sercowo-naczyniowe; MALE – niedokrwienie o ciężkim stopniu nasilenia, prowadzące do interwencji; PAD – choroba tętnic obwodowych, CAD – choroba wieńcowa
@ dodane przez analityka Agencji;

* ostre lub przewlekłe niedokrwienie kończyn, w tym wszystkie poważne amputacje;

** zdefiniowane jako interwencja naczyniowa kończyny dolnej, w tym operacja pomostowania, angioplastyka obwodowa/stentowanie, amputacja lub rewizja; nie wychwycone w ostrym lub przewlekłym niedokrwieniu kończyn prowadzącym do interwencji;

*** punkty końcowe związane z komplikacjami PAD – ogółem;

^ brak danych dot. okresu obserwacji dla chorych z objawowym PAD kończyn dolnych.

W przypadku analiz dla podgrup nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie czynników ryzyka, tj. cukrzyca, palenia, choroby wieńcowej, poziomu wskaźnika kostkowo-ramiennego (<0,9 i $\geq 0,9$), objawowej PAD, PAD kończyn dolnych oraz poziomu eGFR (<60 i ≥ 60 ml/min).

VOYAGER PAD (mediana okresu obserwacji wynosiła 28 miesięcy (IQR: 22; 34))

IS różnice na korzyść RYW + ASA vs. PLC + ASA odnotowano dla populacji ogółem (ITT oraz OnT) oraz dla chorych poniżej 75 r.ż. dla pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego wystąpienie któregośkolwiek zdarzenia spośród ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. IS różnic nie wykazano w przypadku chorych stosujących/ niestosujących kłopidogrel.

IS różnice na korzyść rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym obserwowano w populacji ogółem (ITT/ OnT) oraz w podgrupie chorych poniżej i ≥ 75 r.ż. dla składowej pierwszorzędnego PK końcowego obejmującej zdarzenia związane z ostrym niedokrwieniem kończyn. IS różnic nie obserwowano w przypadku poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego oraz udaru niedokrwiennego mózgu zarówno w populacji ogółem (ITT/ OnT) jak i w podgrupie chorych z podziałem wiekowym.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych, w ramieniu RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA odnotowano IS mniejszą częstość ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego mózgu lub zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca (populacja ogółem oraz w podgrupie chorych < i ≥ 75 r.ż.), nieplanowanej rewaskularyzacji kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny (populacja ogółem i chorzy < 75 r.ż.), hospitalizacji z powodu zdarzenia wieńcowego lub obwodowego o charakterze zakrzepowym (populacja ogółem oraz wyodrębnione podgrupy ze względu na wiek), ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego mózgu lub zgonu z dowolnej przyczyny (tylko populacja ogółem); ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru z dowolnej przyczyny lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Punkty końcowe, dla których nie wykazano IS różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania, obejmowały nieplanowaną rewaskularyzację kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny w podgrupie chorych ≥ 75 r.ż.; ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwiennego mózgu lub zgon z dowolnej przyczyny (tylko podgrupa chorych poniżej i powyżej 75 r.ż.); zgon z dowolnej przyczyny; żylną chorobę zakrzepowo-zatorową.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22 Podsumowanie wyników skuteczności dla chorych na objawowe PAD na podstawie badania VOYAGER PAD.

Punkt końcowy	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
		n (%)*	K-M (%)*	N	n (%)*	K-M (%)*	N		
Pierwszorzędowe punkty końcowe									
ogółem	Ogółem	ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwiennego mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych							
		ITT	508 (15,5)	17,3	3 286	584 (17,8)	19,9	3 278	0,85 (0,76; 0,96)
	OnT	335 (10,3)	13,5	3 286	448 (13,8)	17,3	3 278	0,75 (0,65; 0,86)	p=0,0001
	Chorzy stosujący kłopidogrel	335 (10,3)	13,5	3 286	448 (13,8)	17,3	3 278	0,75 (0,65; 0,86)	p=0,92^

Punkt końcowy	Podgrupa		RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
			n (%)*	K-M (%)*	N	n (%)*	K-M (%)*	N		
	Chorzy niestosujący kłopidogrelu		335 (10,3)	13,5	3 286	448 (13,8)	17,3	3 278	0,75 (0,65; 0,86)	
	<75 r.ż.		391 (15,0)	16,73	b/d	446 (17,0)	19,02	b/d	0,86 (0,75; 0,98)	p=0,0265#
	≥75 r.ż.		117 (17,4)	19,64	b/d	138 (21,0)	23,44	b/d	0,82 (0,64; 1,05)	p=0,058
Ostre niedokrwienie kończyny	Ogółem	ITT	155 (4,7)	5,2	3 286	227 (6,9)	7,8	3 278	0,67 (0,55; 0,82)	TAK
		OnT	124 (3,8)	4,8	3 286	195 (6,0)	7,3	3 278	0,64 (0,51; 0,80)	TAK
	<75 r.ż.##		141 (5,4)	5,94	b/d	186 (7,1)	7,93	b/d	0,74 (0,60; 0,93)	p=0,0076
	≥75 r.ż.		14 (2,1)	2,43	b/d	41 (6,2)	7,01	b/d	0,35 (0,19; 0,64)	p=0,0004
Poważna amputacja z przyczyn naczyniowych	Ogółem		103 (3,1)	3,4	3 286	115 (3,5)	3,9	3 278	0,89 (0,68; 1,16)	NIE
	<75 r.ż.###		88 (3,4)	3,61	b/d	89 (3,4)	3,74	b/d	0,97 (0,73; 1,31)	p=0,8625
	≥75 r.ż.		15 (2,2)	2,67	b/d	26 (4,0)	4,43	b/d	0,58 (0,31; 1,10)	p=0,0907
Zawał mięśnia sercowego	Ogółem	ITT	131 (4,0)	4,6	3 286	148 (4,5)	5,2	3 278	0,88 (0,70; 1,12)	NIE
		OnT	82 (2,5)	3,4	3 286	111 (3,4)	4,5	3 278	0,75 (0,56; 1,00)	n/o
	<75 r.ż.####		91 (3,5)	4,05	b/d	113 (4,3)	5,04	b/d	0,80 (0,61; 1,06)	p=0,1203
	≥75 r.ż.		40 (5,9)	6,49	b/d	35 (5,3)	5,95	b/d	1,10 (0,70; 1,74)	p=0,6767
Udar niedokrwienno mózgu	Ogółem	ITT	71 (2,2)	2,7	3 286	82 (2,5)	3,0	3 278	0,87 (0,63; 1,19)	NIE
		OnT	49 (1,5)	2,2	3 286	62 (1,9)	2,5	3 278	0,80 (0,55; 1,17)	NIE
	<75 r.ż.####		55 (2,1)	2,52	b/d	61 (2,3)	2,81	b/d	0,91 (0,63; 1,31)	p=0,5991
	≥75 r.ż.		16 (2,4)	3,44	b/d	21 (3,2)	3,84	b/d	0,74 (0,38; 1,42)	p=0,3605
Drugorzędowe punkty końcowe										
Ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienno mózgu lub zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca	Ogółem		433 (13,2)	14,7	3 286	528 (16,1)	18,2	3 278	0,80 (0,71; 0,91)	p<0,001
	<75 r.ż.^		339 (13,0)	14,43	b/d	405 (15,5)	17,44	b/d	0,82 (0,71; 0,95)	p=0,0068
	≥75 r.ż.		94 (14,0)	15,63	b/d	123 (18,7)	21,24	b/d	0,74 (0,57; 0,97)	p=0,0310
Nieplanowana rewaskularyzacja	Ogółem		584 (17,8)	20,0	3 286	655 (20,0)	22,5	3 278	0,88 (0,79; 0,99)	p=0,03

Punkt końcowy	Podgrupa	RYW + ASA			PLC + ASA			HR (95% CI)	IS
		n (%)*	K-M (%)*	N	n (%)*	K-M (%)*	N		
kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny	<75 r.ż. ^{^^^}	479 (18,3)	20,58	b/d	544 (20,8)	23,30	b/d	0,87 (0,77; 0,99)	p=0,0301
	≥75 r.ż.	105 (15,6)	17,73	b/d	111 (16,9)	19,31	b/d	0,93 (0,71; 1,22)	p=0,6007
Hospitalizacja z powodu zdarzenia wieńcowego lub obwodowego o charakterze zakrzepowym	Ogółem	262 (8,0)	8,7	3 286	356 (10,9)	12,1	3 278	0,72 (0,62; 0,85)	p<0,001
	<75 r.ż. ^β	218 (8,3)	9,10	b/d	288 (11,0)	12,21	b/d	0,74 (0,62; 0,88)	p=0,0008
	≥75 r.ż.	44 (6,5)	7,01	b/d	68 (10,4)	11,48	b/d	0,64 (0,44; 0,94)	p=0,0211
Ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu lub zgon z dowolnej przyczyny	Ogółem	614 (18,7)	20,6	3 286	679 (20,7)	23,2	3 278	0,89 (0,79; 0,99)	p=0,03
	<75 r.ż. ^{ββ}	465 (17,8)	19,55	b/d	512 (19,5)	21,74	b/d	0,89 (0,78; 1,01)	p=0,0624
	≥75 r.ż.	149 (22,1)	24,85	b/d	167 (25,4)	29,06	b/d	0,86 (0,69; 1,08)	p=0,1892
Ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar z dowolnej przyczyny lub zgon z dowolnej przyczyny		514 (15,6)	17,5	3 286	588 (17,9)	20,1	3 278	0,86 (0,76; 0,96)	p=0,01
Zgon z dowolnej przyczyny	Ogółem	321 (9,8)	11,1	3 286	297 (9,1)	10,9	3 278	1,08 (0,92; 1,27)	p=0,34
	<75 r.ż. ^{βββ}	221 (8,5)	9,64	b/d	198 (7,6)	9,18	b/d	1,12 (0,92; 1,35)	p=0,2652
	≥75 r.ż.	100 (14,9)	16,66	b/d	99 (15,1)	17,88	b/d	0,99 (0,75; 1,31)	p=0,9617
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	Ogółem	25 (0,8)	0,8	3 286	41 (1,3)	1,7	3 278	0,61 (0,37; 1,00)	n/d
	<75 r.ż. [¥]	18 (0,7)	0,75	b/d	29 (1,1)	1,52	b/d	0,63 (0,35; 1,13)	n/d p=0,1163
	≥75 r.ż.	7 (1,0)	0,88	b/d	12 (1,8)	2,26	b/d	0,63 (0,25; 1,59)	n/d p=0,3214

RYW – rywaroksaban, ASA – kwas acetylosalicylowy; PLC – placebo; ITT – populacja obejmująca wszystkich uczestników badania (ang. intention-to-treat); OnT – populacja kontynuująca leczenie (ang. on-treatment analysis)

*oszacowania Kaplana-Meiera na przestrzeni 3 lat wskazane przez autorów badania;

#p-wartość dla interakcji 0,8314

##p-wartość dla interakcji 0,0193 (istotne)

###p-wartość dla interakcji 0,1724

p-wartość dla interakcji 0,2131

&p-wartość dla interakcji 0,6142

&&p-wartość dla interakcji 0,8656

^ p dla interakcji;

^^p-wartość dla interakcji 0,5825

^^^p-wartość dla interakcji 0,6736

βp-wartość dla interakcji 0,5089

ββp-wartość dla interakcji 0,8953

βββp-wartość dla interakcji 0,5379

¥p-wartość dla interakcji 0,8910

Szczegółowe wyniki z podziałem na chorych wątłych (ang. fragile)¹⁷ oraz chorych innych niż wątli przedstawiono w rozdz. 4.3.1 AKL Wnioskodawcy.

Występowanie pierwszego i kolejnych zdarzeń naczyniowych oraz zgonów pozanaczyniowych przedstawiono w Tabeli 17 AKL Wnioskodawcy.

Korzyść kliniczna netto

Populacja CAD i/lub PAD

COMPASS

Korzyść kliniczna netto obejmowała analizę punktu końcowego obejmującego: i) MACE (zgon z przyczyn CV, udar, zawał mięśnia sercowego, krwawienie prowadzące do zgonu) lub objawowe krwawienie do krytycznego organu, a także ii) MACE oraz krwawienia zgodnie z kryteriami ISTH¹⁸ w podgrupach analizowany według kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych.

W populacji CAD i/ lub PAD ryzyko wystąpienia MACE lub objawowego krwawienia do krytycznego organu było IS niższe w przypadku RYW + ASA w porównaniu do grupy chorych stosujących PLC + ASA.

Analiza poszczególnych składowych złożonego PK dot. korzyści klinicznej netto wykazała, że głównymi czynnikami wpływającymi na IS różnice co do częstości występowania na korzyść RYW + ASA były zdarzenia dot. zgonu z przyczyn CV oraz udar (IS różnice na korzyść rywaroksabanu w terapii skojarzonej z ASA).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23 Korzyść kliniczna netto dla populacji CAD i/ lub PAD oceniana w badaniu COMPASS – dla średniego okresu obserwacji wynoszącego 23 miesiące (max. 47 miesięcy)

Punkt końcowy	RYW + ASA N = 9 152		PLC + ASA N = 9 126		ARR (95% CI) ^{*,##}	NNT/NNH [#]	HR (95% CI)	IS
	n (%)	Wskaźnik/ 100 PY	n (%)	Wskaźnik/ 100 PY				
Korzyść kliniczna netto								
Zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego organu	431 (4,7)	2,5 [#]	534 (5,9)	3,1 [#]	-19,5 (-28,9; -10,0)	52	0,80 (0,70; 0,91)	p<0,001
Składowe PK dot. korzyści klinicznej netto								
Zgon z przyczyn CV	160 (1,7)	0,9	203 (2,2)	1,2	-8,2 (-14,2; -2,2)	122	0,78 (0,64; 0,96)	p=0,02
Udar	83 (0,9)	0,5	142 (1,6)	0,8	-10,6 (-15,6; -5,6)	95	0,58 (0,44; 0,76)	p<0,0001
MI	178 (1,9)	1,0	205 (2,2)	1,2	-4,8 (-10,8; 1,2)	209	0,86 (0,70; 1,05)	p=0,14

¹⁷ W badaniu Canonico 2024 podana definicja wątłości obejmuje patologiczny zespół charakteryzujący się zwiększoną podatnością na niekorzystne skutki zdrowotne (np. hospitalizację, niepełnosprawność, śmierć), spowodowaną zmniejszonymi rezerwami organizmu i upośledzoną odpornością na stres będącą konsekwencją pogorszenia funkcji fizjologicznych. Wątłość oceniano poprzez skonstruowanie kumulatywnego indeksu deficytu obejmującego 37 zmiennych, w tym choroby, oznaki i objawy (w tym m.in. choroba nowotworowa, choroba wątroby, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, choroba zapalna jelit, chirurgia przewodu pokarmowego, zapalenie uchyłków, kwestionariusz EQ5D i kwestionariusz SAGE). Indeks wątłości dla każdego chorego obliczano jako stosunek obecnych deficytów do całkowitej liczby rozważanych deficytów, przy czym wartości >0,2 uznawano za wątłość. Ogółem u 3 515 (12,8%) chorych z badanej populacji stwierdzono wątłość.

¹⁸ obejmujące krwawienie śmiertelne i/lub objawowe krwawienie w krytycznym obszarze lub narządzie, takim jak krwawienie śródczaszkowe, śródrdzeniowe, wewnątrzgałkowe, zaotrzewnowe, wewnątrzstawowe lub osierdziowe lub domięśniowe z zespołem ciasnoty przedziałów powięziowych, lub krwawienie do miejsca operowanego wymagające ponownej operacji i/lub (3) krwawienie prowadzące do hospitalizacji.

Punkt końcowy	RYW + ASA N = 9 152		PLC + ASA N = 9 126		ARR (95% CI) ^{*,##}	NNT/NNH [#]	HR (95% CI)	IS
	n (%)	Wskaźnik/ 100 PY	n (%)	Wskaźnik/ 100 PY				
Krwawienie prowadzące do zgonu	15 (0,2)	0,09	10 (0,1)	0,06	0,4 (-1,5; 2,2)	2 671	1,49 (0,67; 3,33)	p=0,32
Objawowe krwawienie do krytycznego organu	73 (0,8)	0,4	53 (0,6)	0,3	2,8 (-0,8; 6,3)	362	1,37 (0,96; 1,95)	p=0,08

W AKL wnioskodawcy podano także informacje dotyczące korzyści klinicznej netto u chorych podzielonych wg kategorii ryzyka wystąpienia zdarzeń miażdżycowo-zakrzepowych zgodnie ze skalą CHADS-P₂A₂RC¹⁹, CHA₂DS₂-VASc²⁰, CHADS₂²¹ oraz kryteriami REACH²² i CART²³.

Zgodnie ze skalą CHADS-P₂A₂RC, IS różnice odnotowano jedynie w ocenie wystąpienia korzyści klinicznej netto (obejmującej złożony punkt końcowy MACE lub objawowe krwawienie do krytycznego organu) vs PLC + ASA wśród chorych z niskim/ umiarkowanym ryzykiem, nie uwzględniając/ uwzględniając chorych z przebyłym udarem na korzyść RYW + ASA oraz chorych z wysokim ryzykiem uwzględniając chorych z przebyłym zawałem. IS zmian nie odnotowano w przypadku chorych z umiarkowanym/ wysokim ryzykiem, nie uwzględniając chorych z przebyłym zawałem.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 6.1.1. AKL.

XATOA

W populacji CAD i/ lub PAD odsetek pacjentów, u których wystąpił MACE, krwawienie prowadzące do zgonu lub krwawienie do narządu krytycznego wyniósł 2,8%, a w przeliczeniu na rok – 2,38%.

Głównymi czynnikami wpływającymi na punkt końcowy dot. korzyści klinicznej netto były zgon z przyczyn CV i zawał mięśnia sercowego. *Zdarzenia krwotoczne stanowiły jedynie niewielką część zdarzeń dot. korzyści klinicznej netto.*

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24 Wyniki dotyczące korzyści klinicznej netto w badaniu XATOA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	RYW + ASA		
		n (%)	N	Częstość na 100 PY
Korzyść kliniczna netto				
Zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienia prowadzące do zgonu lub krwawienie do narządu krytycznego	Min. 12 miesięcy	158 (2,8)	5 615	2,38 (2,02; 2,78)*
Korzyść kliniczna netto wg podgrup				

¹⁹ Zgodnie z oceną ryzyka klinicznego w skali CHADS-P₂A₂RC punkty przypisuje się w następujący sposób: 1 punkt dla zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia, wieku 65–74 r.ż., cukrzycy, aktywnego palenia tytoniu, choroby nerek i wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca; 2 punkty wiekowi ≥75 r.ż. i PAD. Na podstawie wyników badań walidacyjnych chorych podzielono na 2 podgrupy – niskiego/umiarkowanego ryzyka (wynik 0–3 punkty) i wysokiego ryzyka (wynik ≥4 punkty), w których wynik ≥4 był związany ze szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia MACE i zgonu z dowolnej przyczyny.

²⁰ Na wynik w ramach skali CHA₂DS₂-VASc składają się: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 r.ż., (podwojony), cukrzyca, udar mózgu/przemijający atak niedokrwienny/choroba zakrzepowo-zatorowa (podwojone), choroba naczyniowa (przebyty MI, CAD lub blaszka miażdżycowa aorty), wiek 65–75 r.ż., i kategoria płci – płeć żeńska.

²¹ Na wynik w ramach skali CHADS₂ składają się: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥75 r.ż., cukrzyca, udar mózgu/przemijający atak niedokrwienny (podwojony).

²² redukcja miażdżycy dla zachowania zdrowia (ang. *REduction of Atherothrombosis for Continued Health*);

²³ analiza drzew klasyfikacyjno-regresyjnych;

Punkt końcowy	Okres obserwacji	RYW + ASA		
		n (%)	N	Częstość na 100 PY
Chorzy z HF	mediana 465 (372; 576) dni	45 (5,1)	885	4,39 (3,20; 5,88)
Chorzy z HF z EF ≤ 40%		17 (9,2)	185	b/d
Chorzy z HF z EF > 40%		17 (3,7)	464	b/d
Chorzy bez HF		82 (2,6)	3 181	2,14(1,71; 2,66)
Składowe korzyści klinicznej netto				
Zgon z przyczyn CV	Min. 12 miesięcy	68 (1,2)	5615	1,02 (0,79; 1,29)*

* w przeliczeniu na rok

Szczegółowe wyniki dot. skumulowanej częstości występowania punktu końcowego korzyści klinicznej netto w podgrupach chorych z chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, niewydolnością serca, niewydolnością nerek w wywiadzie przedstawiono w rozdz. 12.7.4 AKL Wnioskodawcy.

Populacja CAD

COMPASS

W populacji CAD ryzyko wystąpienia punktu końcowego obejmującego MACE lub objawowe krwawienie do krytycznego organu było IS niższe w przypadku RYW + ASA w porównaniu do grupy chorych stosujących PLC + ASA.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25 Korzyść kliniczna netto dla populacji CAD oceniana w badaniu COMPASS – dla średniego okres obserwacji wynoszącego 1,95 lat

Punkt końcowy	RYW + ASA N = 8 313		PLC + ASA N = 8 261		ARR (95% CI)**	NNT/NNH	HR (95% CI)	IS
	n (%*)	Wskaźnik/ 100 PY	n (%*)	Wskaźnik/ 100 PY				
I-rzędowy PK								
Zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego organu	392 (4,7)	b/d	494 (6,0)	b/d	b/d	b/d	0,78 (0,69; 0,90)	p=0,0003

RYW – rywaroksaban, ASA – kwas acetylosalicylowy, PLC – placebo, CV – sercowo-naczyniowe, MI – zawał serca; ARR – bezwzględna redukcja ryzyka; ; NNT – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego; ; NNH - liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego;

* odsetki obliczone zostały przez Wnioskodawcę;

** zdarzenia, którym udało się zapobiec/zdarzenia, które zostały wywołane, na 1 000 chorych dla okresu 30 mies.; na podstawie oszacowań Kaplana-Meiera dla skumulowanego ryzyka po 30 mies.

Nie wykazano IS wpływu analizowanych podgrup w populacji CAD na punkt końcowy dot. korzyści klinicznej netto (p dla interakcji nieistotne statystycznie). Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 12.3.3.1 AKL Wnioskodawcy.

Populacja PAD

COMPASS

W populacji PAD ryzyko wystąpienia MACE lub objawowego krwawienia do krytycznego organu było IS niższe w przypadku RYW + ASA w porównaniu do grupy chorych stosujących PLC + ASA.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26 Korzyść kliniczna netto dla populacji PAD oceniana w badaniu COMPASS – dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 21 miesięcy

Punkt końcowy	RYW + ASA N = 2 492		PLC + ASA N = 2 504		ARR (95% CI)**	NNT/NNH	HR (95% CI)	IS
	n (%)	Wskaźnik/ 100 PY	n (%*)	Wskaźnik/ 100 PY				
I-rzędowy PK								
Zgon z przyczyn CV, udar, MI, krwawienie prowadzące do zgonu lub objawowe krwawienie do krytycznego organu	431 (4,7)	2,5 [#]	185 (7,4)	4,2	b/d	b/d	0,75 (0,60; 0,94)	p=0,011

RYW – rywaroksaban, ASA – kwas acetylosalicylowy, PLC – placebo, CV – sercowo-naczyniowe, MI – zawał serca; ARR – bezwzględna redukcja ryzyka; ; NNT – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego ; NNH - liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego;

* odsetki obliczone zostały przez Wnioskodawcę;

** zdarzenia, którym udało się zapobiec/zdarzenia, które zostały wywołane, na 1 000 chorych dla okresu 30 mies.; na postawie oszacowań Kaplana-Meiera dla skumulowanego ryzyka po 30 mies.

VOYAGER PAD

Korzyść kliniczna netto obejmowała analizę stosunku korzyści do ryzyka terapii rywaroksabanem w skojarzeniu z ASA.

Analiza wykazała całkowitą redukcję liczby zdarzeń składających się na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy dot. skuteczności (populacja ITT: 120 mniej zdarzeń; populacja on-treatment: 181 mniej zdarzeń) była większa niż liczba poważnych krwawień wg klasyfikacji TIMI (ITT: 40 więcej zdarzeń; analiza on-treatment: 29 więcej zdarzeń) związanych ze stosowaniem rywaroksabanu + ASA w porównaniu z placebo + ASA. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.2 AKL Wnioskodawcy.

Wyniki dot. stosunku korzyści do ryzyka dla chorych wątplych / inni niż wątpli przedstawiono w rozdz. 12.5.3 AKL Wnioskodawcy.

RYW + ASA w populacji CAD i/ lub PAD – rzeczywista praktyka kliniczna

Rejestr XATO A

Najczęstszymi odnotowywanymi punktami końcowymi w przypadku stosowania RYW + ASA w populacji ogólnej pacjentów z CAD i/ lub PAD były poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), poważne zdarzenia związane z kończynami (MALE) oraz ostre niedokrwienie kończyn (ALI).

W analizie podgrup największą częstość występowania MACE i MALE (wszystkie zdarzenia) odnotowano u pacjentów z chorobą wielonaczyniową, przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą. Ryzyko wystąpienia MACE lub ALI oraz MALE było wyższe w ww. grupach w porównaniu do pacjentów bez współistniejących schorzeń. Ryzyko wystąpienia MACE było największe w przypadku chorych bez niewydolności serca oraz duże w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, chorobą wielonaczyniową oraz cukrzycą. W przypadku punktu końcowego MALE, największe ryzyko wystąpienia odnotowano dla chorych z chorobą wielonaczyniową, chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą. Ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego oraz udaru było większe w przypadku chorych z niewydolnością serca niż bez.

Ryzyko wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w populacji ogólnej było wyższe niż w przypadku zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Chorzy z niewydolnością serca charakteryzowali się wyższym ryzykiem zgonów z przyczyn CV oraz hospitalizacji w porównaniu do pacjentów bez HF.

Wyniki przeglądów systematycznych

W tabeli poniżej zamieszczono wnioski z przeglądów systematycznych przedstawione przez Wnioskodawcę. Wnioski z przeglądów są spójne z wynikami badań pierwotnych.

Tabela 27. Wyniki przeglądów systematycznych włączonych i przedstawionych w AKL wnioskodawcy

Przeгляд	Cel przeglądu	Wnioski
Al Hennawi 2024	<p>Porównanie skuteczności leczenia rywaroksabanem stosowanym w małych dawkach w skojarzeniu z aspiryną z monoterapią aspiryną u chorych z CAD.</p> <p>Data przeszukania baz: do listopada 2023 r.</p>	<p>Do przeglądu włączono 5 badań typu RCT (w tym 2 badania dla RYW w populacji docelowej: badanie COMPASS, COMMANDER HF).</p> <p>Wnioski: wyniki metaanalizy wskazują, że niska dawka rywaroksabanu w skojarzeniu z ASA w porównaniu z monoterapią aspiryną wykazuje korzyści w zakresie przeżycia i zmniejsza ryzyko zawału mięśnia sercowego i udaru u chorych z CAD, choć wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia. Rozważenie ryzyka krwawienia u chorego jest kluczowe przy wprowadzeniu rywaroksabanu do terapii przeciwplatekcyjnej. Konieczne są dalsze badania w celu porównania jego skuteczności i bezpieczeństwa z podwójną terapią przeciwplatekową lub inhibitorami P2Y12.</p> <p>Co więcej, kolejne badania powinny zostać wykonane w celu oceny opłacalności i długoterminowych wyników terapii skojarzonej oraz czynników wpływających na korzyści kliniczne netto terapii.</p>
Bucci 2024	<p>Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz korzyści netto niskiej dawki (LD) RYW.</p> <p>Data przeszukiwania baz: od 1.12.2021 r. do 31.12.2023 r.</p>	<p>Do przeglądu włączono 7 badań: ATLAS ACS-TIMI 46, ATLAS ACS-TIMI 51, PIONEER AF-PCI, GEMINI ACS-1, w tym 3 badania dla RYW w populacji docelowej: badanie COMPASS, COMMANDER HF, VOYAGER PAD).</p> <p>Wnioski: połączenie LD RYW z lekami przeciwplatekowymi lub ASA w małych dawkach zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i udaru niedokrwiennego u chorych z CAD/PAD. Odnotowano zwiększone ryzyko poważnych krwawień, ale nie stwierdzono większej liczby przypadków śmiertelnych ani krwotoków śródczaszkowych. Wydaje się, że LD RYW wykazuje korzyść kliniczną netto w porównaniu z leczeniem samym ASA. Wyniki analizy pierwotnej zostały potwierdzone podczas oddzielnej oceny chorych z CAD i chorych z PAD.</p>
CADTH 2019	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RYW (2,5 mg) w skojarzeniu z ASA (75 -100 mg) w zapobieganiu udarowi, zawałowi mięśnia sercowego i zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w zapobieganiu ostremu niedokrwieniu kończyn (ALI) i zgonom u chorych na CAD, z/bez PAD.</p> <p>Data przeszukiwania baz: wstępne wyszukiwanie zakończono 21.06.2018 r.; regularne aktualizacje</p>	<p>Do przeglądu włączono jedno podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie (COMPASS).</p> <p>Wnioski: W badaniu COMPASS wykazano, że u chorych ze stabilną CAD i/lub PAD (u których głównie wystąpił zawał mięśnia sercowego, rewaskularyzacja serca i występowała prawidłowa czynność nerek, nie byli obciążeni wysokim ryzykiem krwawienia i nie przebyli oni udaru mózgu) skojarzenie rywaroksabanu w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę i ASA w dawce 100 mg raz na dobę znacząco zmniejszało ryzyko wystąpienia złożonego punktu obejmującego udar, zawał serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z samym ASA (przez prawie dwa lata leczenia). Korzyść tę zaobserwowano także w podgrupach chorych ze stabilną CAD lub współistniejącą CAD/PAD, chociaż porównań podgrup nie skorygowano w odniesieniu do wielokrotnego testowania statystycznego. Nie jest pewne, czy rywaroksaban/ASA przynosi jakiegokolwiek dodatkowe korzyści w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia lub codziennego funkcjonowania w porównaniu z samym ASA, ponieważ dowody były ograniczone lub nie istniały wcale.</p> <p>Poważne i niewielkie krwawienia występowały częściej w przypadku stosowania rywaroksabanu/ASA w porównaniu z samym ASA. Chorzy z CAD i PAD zgłaszają obawy dotyczące przyszłych zdarzeń CV; dlatego też dodanie rywaroksabanu do ASA może być dla nich istotne. Jednakże, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych i niewielkich krwawień, ryzyko z tym związane jest również ważnym czynnikiem.</p> <p>Badanie COMPASS przerwano wcześniej po około dwóch latach ze względu na z góry określone kryteria skuteczności rywaroksabanu/ASA w porównaniu z ASA dot. wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego. W związku z tym długoterminowa skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu/ASA nie zostały dobrze ustalone.</p> <p>Stwierdzono, że rywaroksaban dodany do ASA zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u niektórych chorych ze stabilną CAD i/lub PAD w porównaniu z samym ASA, ale zwiększa ryzyko poważnych krwawień.</p>
Cappato 2021	<p>Ocena wpływu wyboru dawki DOAC u chorych z rozpoznaną miażdżycą na ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny.</p>	<p>Do przeglądu włączono 4 badania (w tym 1 badanie dla RYW w populacji docelowej – COMPASS).</p> <p>Wnioski: U chorych we włączonych badaniach występowała miażdżycza objawiająca się stabilną CAD i/lub PAD lub CAD związaną z migotaniem przedsionków. W trzech badaniach oceniano przeciwzakrzepowe dawki rywaroksabanu (2,5 mg lub 5,0 mg dwa razy na dobę) lub dabigatranu (50 mg, 75 mg, 110 mg lub 150 mg dwa razy na dobę) w</p>

Przegląd	Cel przeglądu	Wnioski
	Data przeszukania baz: do 19.07.2019 r.	<p>porównaniu z pojedynczą lub podwójną terapią przeciwplatekową, natomiast antykoagulacyjne dawki edoksabanu (30 mg lub 60 OD) w porównaniu z warfaryną oceniano w jednym badaniu.</p> <p>W porównaniu do grupy kontrolnej, jedynie dla chorych otrzymujących niższą dawkę DOAC (RR [95% CI] 0,80 [0,73; 0,89], $p < 0,0001$, $I^2=0$) wykazano znaczne zmniejszenie śmiertelności z dowolnej przyczyny.</p> <p>W ramach schematów leczenia przeciwzakrzepowego/przeciwzakrzepowego podawania DOAC wybór niższej dawki wydaje się zmniejszać ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny u chorych z rozpoznaną miażdżycą.</p>
Khan 2020	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania małych dawek RYW u chorych z chorobą niedokrwienną serca.</p> <p>Data przeszukania baz: do 04.2019 r.</p>	<p>Do przeglądu włączono 5 badań (w tym 2 badania dla RYW w populacji docelowej: badanie COMPASS, COMMANDER HF).</p> <p>Wnioski: niska dawka rywaroksabanu nie zmniejsza ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR [95% CI]: 0,90 [0,73;1,11], $p = 0,34$) ani zgonu z dowolnych przyczyn (HR [95% CI]: 0,91 [0,74; 1,12], $p = 0,38$) w porównaniu z grupą kontrolną.</p> <p>Jednakże niska dawka rywaroksabanu wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zawału serca (HR [95% CI]: 0,85 [0,73; 0,99], $p = 0,04$) i udaru mózgu (HR [95% CI]: 0,59 [0,48; 0,73], $p < 0,001$) kosztem ryzyka poważnego krwawienia (HR [95% CI]: 1,64 [1,39;1,94], $p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną.</p> <p>Podsumowując, stosowanie małych dawek rywaroksabanu u chorych na chorobę wieńcową, otrzymujących głównie monoterapię przeciwplatekową, nie zmniejsza śmiertelności sercowo-naczyniowej ani z dowolnej przyczyny, jednak może to wynikać z ograniczonego czasu obserwacji w badaniach. Korzyści z zapobiegania zawałowi serca i udarowi mózgu są zrównoważone przez zwiększone ryzyko poważnego krwawienia. W związku ze zwiększonym ryzykiem krwawienia RYW powinien być przepisywany z ostrożnością i wyłącznie chorym, u których ryzyko zdarzeń niedokrwiennych jest wyższe niż ryzyko krwawień.</p>
Liu 2023	<p>Porównanie leków przeciwzakrzepowych z ASA i ocena ich wpływu na MACE, śmiertelność, a także incydenty niedokrwienne i krwawienia wśród chorych z przewlekłymi zespołami wieńcowymi,</p> <p>Data przeszukiwania baz: do 06.2023 r.</p>	<p>Do analizy włączono 10 badań RCT (w tym 1 badanie dla RYW w populacji docelowej – COMPASS). Wyniki NMA wskazują, że ryzyko zawału mięśnia sercowego było istotnie niższe po zastosowaniu terapii skojarzonej klopidogrelu lub tykagreloru 90 mg i ASA niż w grupie z samą ASA. Jednak klopidogrel/ prasugrel i rywaroksaban 2,5 mg wiązały się ze wzrostem ryzyka poważnego krwawienia w porównaniu do samej ASA. Nie wykazano istotnej różnicy między analizowanymi metodami leczenia pod względem MACE i zgonu z dowolnej przyczyny. Konieczne są dodatkowe, wysokiej jakości badania RCT, aby potwierdzić uzyskane wnioski.</p>
Navarese 2023	<p>Ocena wszystkich dostępnych terapii przeciwzakrzepowych stosowanych w ciągu 12 miesięcy lub po upływie 12 miesięcy od rewaskularyzacji wieńcowej i/lub ostrego zespołu wieńcowego.</p> <p>Data przeszukiwania baz: do 29 grudnia 2021 r.</p>	<p>Do analizy włączono 43 badania (w tym 1 badanie dla RYW w populacji docelowej: badanie COMPASS).</p> <p>Wnioski: W analizie dla 12 miesięcy wykazano, że tykagrelor 90 mg (bid), ASA i tykagrelor 90 mg lub ASA w monoterapii, klopidogrel i rywaroksaban 2,5 mg bid to jedyne opcje leczenia związane z niższą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z ASA i klopidogrelem. TYK nie powoduje większego ryzyka krwawienia. Po upływie 12 miesięcy żadna oceniana strategia leczenia nie obniżyła ryzyka zgonu w porównaniu do ASA. Największe zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego (MI) stwierdzono przy stosowaniu ASA i klopidogrelu lub monoterapii inhibitorem P2Y12, zwłaszcza tykagreloru 90 mg, a udaru przy stosowaniu inhibitorów witaminy K lub ASA i rywaroksabanu w dawce 2,5 mg. Wszystkie metody leczenia zwiększały ryzyko krwawień z wyjątkiem monoterapii P2Y12, w porównaniu z ASA.</p> <p>Stosowanie monoterapii ASA jako rutynowego leczenia po 12-miesięcznym leczeniu przeciwzakrzepowym u chorych z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca nie wydaje się uzasadnione ze względu na ryzyko niedokrwienia układu sercowo-naczyniowego i mózgowo-naczyniowego, a także ryzyko krwawienia.</p>
Sibbing 2024	<p>Identyfikacja badań porównujących wpływ terapii DPI z ASA w monoterapii u chorych z CAD i PAD. Następnie przeprowadzono metaanalizę, wykorzystując dane z tych badań, aby porównać skuteczność, bezpieczeństwo i korzyści kliniczne netto terapii DPI z niską dawką ASA w monoterapii, z wyłączeniem chorych przyjmujących tienopirydynę, aby uniknąć</p>	<p>Do przeglądu włączono 4 badania (w tym 2 badania dla RYW w populacji docelowej: badanie COMPASS, VOYAGER PAD).</p> <p>Wnioski: DPI w porównaniu z samą ASA znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR [95% CI]: 0,77 [0,69; 0,87]; $p < 0,01$), zwiększa ryzyko poważnych zdarzeń krwotocznych wg definicji ISTH (HR [95% CI]: 1,67 [1,37;2,02]; $p < 0,01$) i powoduje wystąpienie istotnej korzyści klinicznej netto (HR [95% CI]: 0,79 [0,70; 0,90]; $p < 0,01$). Wyniki te podkreślają potencjalne korzyści ze stosowania DPI u chorych na CAD, w tym u chorych z ustaloną CAD, a także u chorych na PAD.</p>

Przegląd	Cel przeglądu	Wnioski
	możliwych zakłóceń wyników zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa.	
Willems 2022a	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwzakrzepowego stosowanego w profilaktyce wtórnej u chorych z PAD.</p> <p>Data przeszukania baz: od 1 stycznia 1995 r. do 31 grudnia 2021 r.</p>	<p>Do analizy włączono 24 badania (w tym 2 badania dla RYW w populacji docelowej: badanie COMPASS, VOYAGER PAD).</p> <p>Wnioski: w odniesieniu do zmniejszenia MACE, klopidogrel, tykagrelor, ASA plus tykagrelor i ASA z niską dawką RYW były skuteczniejsze niż ASA w monoterapii i równie skuteczne w stosunku do siebie. W porównaniu z ASA, poważne krwawienia występowały częściej w przypadku antagonistów witaminy K, rywaroksabanu, ASA w skojarzeniu z antagonistami witaminy K i ASA z niską dawką rywaroksabanu. Wszystkie schematy leczenia były porównywalnie skuteczne jak ASA w odniesieniu do MALE, podczas gdy ASA z niską dawką rywaroksabanu był skuteczniejszy w zapobieganiu ALI.</p> <p>Analiza podgrupy chorych poddawanych rewaskularyzacji obwodowej wykazała, że ≥ 3 miesiące po interwencji brakowało dowodów na korzyści dotyczące klopidogrelu, tykagreloru i ASA + tykagrelor, podczas gdy ASA z niską dawką rywaroksabanu były skuteczniejsze w zapobieganiu MACE i MALE w porównaniu z ASA. ASA + klopidogrel nie były skuteczniejsze od ASA w zapobieganiu MACE ≥ 3 miesiące po rewaskularyzacji. Brakowało dowodów dotyczących skuteczności strategii leczenia przeciwzakrzepowego w czasie 3 miesięcy po interwencji obwodowej.</p> <p>Podsumowując, klopidogrel, tykagrelor, ASA + tykagrelor i ASA z niską dawką rywaroksabanu są skuteczniejsze od monoterapii ASA i równie skuteczne w zapobieganiu MACE u chorych z PAD. Z tych czterech terapii tylko ASA z niską dawką RYW wiąże się z większym ryzykiem poważnych krwawień. Po ponad 3 miesiącach od interwencji w obrębie naczyń obwodowych, ASA w skojarzeniu z niską dawką RYW jest skuteczniejszy w zapobieganiu MACE i MALE w porównaniu z ASA, ale ponownie kosztem większego ryzyka krwawienia, podczas gdy inne schematy leczenia nie wykazują większej korzyści. Na podstawie obecnych dowodów, klopidogrel może być uważany za terapię przeciwzakrzepową z wyboru dla większości chorych na PAD, podczas gdy u chorych, którzy przeszli interwencję w obrębie naczyń obwodowych, ASA plus mała dawka rywaroksabanu może być rozważana w celu długoterminowej (> 3 miesięcy) profilaktyki wystąpienia MACE i MALE.</p>

RYW – rywaroksaban; ASA – kwas acetylosalicylowy, TYK – tykagrelor, MACE – ; MALE – zawał mięśnia sercowego, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; MALE – ostre niedokrwienie kończyn, amputacja; DOAC – bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia;

Analiza porównawcza badania COMPASS i XATOA

Wskaźniki występowania zdarzeń klinicznych

Nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy badaniami XATOA i COMPASS w zakresie wskaźników częstości występowania (IR) na 100 pacjentolat dla takich zdarzeń jak: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe - MACE, zawał mięśnia sercowego, udar oraz zgon z przyczyn CV.

Wyższe wskaźniki częstości występowania w badaniu XATOA w porównaniu z badaniem COMPASS raportowane były dla kończyn dolnych z istotnym niedokrwieniem - MALE oraz ostrego niedokrwienia kończyn – ALI. Niższe IR w XATOA w porównaniu do COMPASS dotyczyły natomiast poważnych krwawień oraz krwawień inne niż poważne.

Chorzy z wysokim ryzykiem w badaniu XATOA, zdefiniowani zgodnie z badaniem COMPASS jako pacjenci z chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek w wywiadzie lub w wieku ≥ 75 r.ż. leczeni skojarzeniem RYW + ASA, charakteryzowali się wysokim ryzykiem wystąpienia MACE lub MALE.

Skumulowane wskaźniki częstości dla MACE oraz MALE oceniane w punkcie czasowym 720 dni w badaniu XATOA i COMPASS wykazywały stały wzrost w czasie. Częstość występowania MACE była porównywalna w obu badaniach, natomiast częstość MALE była istotnie wyższa w badaniu XATOA w porównaniu z wynikami badania COMPASS.

Szczegóły przedstawiano w rozdz. 12.7.1 AKL Wnioskodawcy.

Analiza CART

Głównym czynnikiem różnicującym uczestników o wyższym / niższym ryzyku w całej populacji badania XATOA była choroba wielonaczyniowa. Ryzyko to było dodatkowo nasilone w przypadku obecności przewlekłej niewydolności nerek (CRI), a następnie cukrzycy.

Wśród pacjentów z objawowym PAD z / bez współistniejącej CAD, cukrzyca okazała się najważniejszym czynnikiem różnicującym, po niej CRI, starszy wiek i choroba wielonaczyniowa. Natomiast w grupie pacjentów z historią CAD z / bez PAD najistotniejszymi czynnikami ryzyka były choroba wielonaczyniowa i niewydolność serca.

U chorych z PAD (bez współistniejącego CAD) cukrzyca była głównym czynnikiem zwiększającym ryzyko. Z kolei w przypadku pacjentów z CAD (bez współistniejącego PAD) ryzyko wystąpienia przyszłych incydentów MACE lub MALE było stosunkowo niskie i nie zidentyfikowano żadnych istotnych czynników różnicujących.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 12.7.2 AKL Wnioskodawcy.

Analiza w podgrupie chorych z niewydolnością serca²⁴

Wśród pacjentów z niewydolnością serca (HF) zarejestrowanych w rejestrze XATOA zaobserwowano podobny odsetek poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) w porównaniu z pacjentami z HF uczestniczącymi w badaniu COMPASS oraz niższe ryzyko poważnych krwawień. Wyniki analizy rejestru XATOA oraz analizy podgrup badania COMPASS wskazały, że pacjenci z EF \leq 40% leczeni terapią przeciwplatekową w podwójnej dawce (DPI) mieli wyższy odsetek MACE w porównaniu z pacjentami z EF > 40%. W obu badaniach nie wykazano istotnych różnic w częstości poważnych krwawień pomiędzy grupami z różną frakcją wyrzutową.

Analiza porównawcza badań COMPASS (chorzy z PAD bez / z CAD) i VOYAGER PAD (metaanaliza Anand 2022)

Skuteczność w zakresie MACE lub MALE

W badaniach COMPASS i VOYAGER PAD wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar niedokrwieny, ostrą niedrożność kończyny i dużą amputację naczyniową. Łączna analiza wykazała IS redukcję ryzyka (HR: 0,79; 95% CI: 0,65; 0,95; $I^2=59,7\%$; $p=0,012$). Bezwzględna redukcja ryzyka wyniosła 1,2%/rok (12 zdarzeń MACE/MALE mniej na 1000 pacjentów rocznie).

- MACE (zgon z przyczyn CV, zawał, udar niedokrwieny): brak IS redukcji w analizie łącznej (HR 0,85; $p=0,26$; $I^2=75,8\%$; p dla heterogeniczności 0,04). COMPASS: IS redukcja o 27%; VOYAGER PAD: brak IS redukcji (-3% ; $p=0,73$).
- MALE (ostre niedokrwienie kończyny, duża amputacja): IS redukcja ryzyka w analizie łącznej (HR: 0,68; 95% CI: 0,52; 0,9; $p=0,007$; $I^2 = 33\%$; p dla heterogeniczności 0,22), potwierdzona również w obu badaniach osobno.

Bezpieczeństwo (populacja „on-treatment”)

Terapia rywaroksabanem w skojarzeniu z aspiryną w porównaniu do PLC + ASA wiązała się z istotnym wzrostem ryzyka poważnych krwawień wg klasyfikacji ISTH (HR: 1,51; 95%CI: 1,22; 1,87; $p=0,0002$), bez heterogeniczności między badaniami. Bezwzględny wzrost ryzyka wyniósł 0,6% rocznie, co odpowiada 6 dodatkowym przypadkom krwawień na 1000 pacjentów rocznie.

Jakość życia²⁵

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D w populacji ITT badania COMPASS. Nie odnotowano IS różnic na korzyść terapii RYW + ASA w zakresie zmiany średniego wyniku EQ-5D względem wartości wyjściowej podczas wizyty po 2 latach. Różnic pomiędzy grupami nie zaobserwowano również podczas wizyty końcowej.

Tabela 28 Zmiana wyniku indeksu EQ5D względem wartości początkowej - na podstawie badania COMPASS

Punkt końcowy	OBS	RYW + ASA		PLC + ASA		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
	Wizyta po 2 latach	-0,01 (0,190)	3 901	-0,01 (0,193)	3 897	$p=0,1485$

²⁴ Dodane przez analityka Agencji na podstawie publikacji Gouda 2025:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589790X25000411>

²⁵ na podstawie Raportu NICE TA607

Punkt końcowy	OBS	RYW + ASA		PLC + ASA		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku EQ5D względem wartości początkowej	Wizyta końcowa	0,00 (0,197)	6 256	0,00 (0,199)	6 197	b/d

RYW – rywaroksaban, ASA – kwas acetylosalicylowy; PLC - placebo

Brak zdarzeń głównych wiązał się z najwyższą jakością życia we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Najniższą wartość użyteczności odnotowano w grupie pacjentów z jednoczesnym CAD i PAD, natomiast najwyższą – w populacji ogólnej z CAD i/lub PAD. Wystąpienie zdarzenia głównego prowadziło do obniżenia jakości życia we wszystkich podgrupach. Najmniejszy spadek zaobserwowano w przypadku zawału mięśnia sercowego (o ok. 0,05), natomiast największy – w przypadku udaru niedokrwinnego mózgu (o ok. 0,18 niezależnie od subpopulacji). Po wystąpieniu zdarzeń następowała częściowa poprawa jakości życia – w przypadku zawału o ok. 0,02, a po udarze niedokrwinnym o ok. 0,1 względem wartości obserwowanej w momencie zdarzenia – jednak wartości te pozostawały niższe niż przed zdarzeniem. W przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego/udaru krwotocznego odnotowano pośredni wpływ na jakość życia – spadek o ok. 0,13 względem braku zdarzeń oraz umiarkowaną poprawę po zdarzeniu (o ok. 0,05).

Tabela 29 Średnie wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ5D

Stan zdrowia	Jakość życia chorych CAD i/lub PAD	Jakość życia dla subpopulacji CAD+PAD	Jakość życia dla subpopulacji CAD+słaba funkcja nerek	Jakość życia dla subpopulacji CAD+HF
Brak zdarzeń głównych	0,835	0,796	0,813	0,800
Pierwsze zdarzenie główne – zawał mięśnia sercowego	0,784	0,745	0,762	0,749
Pierwsze zdarzenie główne – udar niedokrwiny mózgu	0,647	0,608	0,625	0,612
Pierwsze zdarzenie główne – krwawienie wewnątrzczaszkowe/udar krwotoczny	0,702	0,663	0,680	0,667
Po pierwszym zdarzeniu głównym – zawał mięśnia sercowego	0,807	0,768	0,785	0,772
Po pierwszym zdarzeniu głównym – udar niedokrwiny mózgu	0,743	0,704	0,721	0,708
Po pierwszym zdarzeniu głównym – krwawienie wewnątrzczaszkowe/udar krwotoczny	0,755	0,716	0,733	0,720

CAD – choroba wieńcowa; PAD – choroba tętnic obwodowych, HF – niewydolność serca

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane, których częstość występowania wynosiła $\geq 1\%$. Szczegółowe informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w badaniach pierwotnych zawarto w rozdziale 5 AKL Wnioskodawcy.

Populacja CAD i/lub PAD (COMPASS, śr. okres obserwacji wynosił 23 miesiące, max. 47)

Zdarzenia związane z krwawieniami

IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA raportowano:

- poważne krwawienia (w tym zarówno ciężkie jak i umiarkowane i łagodne),
- poważne krwawienia prowadzące do hospitalizacji (ciężkie, umiarkowane i łagodne) oraz
- poważne lub niewielkie krwawienia, od łagodnego do ciężkiego stopnia nasilenia, .

W przypadku poważnych krwawień odnotowano IS różnice na niekorzyść RYW +ASA vs PLC+ASA -zarówno w przypadku poważnych krwawień ogółem (pierwsze zdarzenia jak i wszystkie raportowane epizody), innych

poważnych krwawień, krwawień wymagających hospitalizacji, krwawień wymagających hospitalizacji z noclegiem, poważnych krwawień zgodnie z kryteriami ISTH²⁶ oraz transfuzji w czasie 48h po krwawieniu.

Najczęściej obserwowaną lokalizacją poważnych krwawień, były krwawienia żołądkowo-jelitowe występujące IS częściej ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA.

Niewielkie krwawienia raportowano również IS częściej w grupie chorych stosujących rywaroksaban i kwas acetylosalicylowy vs placebo i ASA (w tym niewielkie krwawienia w obrębie skóry lub miejsca wkłucia, krwawienia żołądkowo-jelitowe, w obrębie nosa oraz w obrębie układu moczowego).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30 Zdarzenia związane z poważnymi lub niewielkimi krwawieniami – na podstawie badania COMPASS.

Punkt końcowy		RYW+ ASA			PLC + ASA			HR	IS
		n (%)	N	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)*	n (%)	N	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)		
Krwawienia – podział wg intensywności									
Poważne krwawienia	ciężkie	70 (0,8)	9 152	b/d	39 (0,4)	9 126	b/d	1,79 (1,21; 2,64)	p=0,003
	umiarkowane	124 (1,4)		b/d	81 (0,9)		b/d	1,53 (1,15; 2,02)	p=0,003
	łagodne	106 (1,2)		b/d	63 (0,7)		b/d	1,68 (1,23; 2,29)	p=0,001
Poważne krwawienia prowadzące do hospitalizacji	ciężkie	65 (0,7)		b/d	31 (0,3)		b/d	2,09 (1,36; 3,20)	p=0,0006
	umiarkowane	121 (1,3)		b/d	74 (0,8)		b/d	1,63 (1,22; 2,18)	p=0,001
	łagodne	83 (0,9)		b/d	50 (0,5)		b/d	1,65 (1,16; 2,35)	p=0,005
Poważne lub niewielkie krwawienia	ciężkie	82 (0,9)		b/d	49 (0,5)		b/d	1,66 (1,17; 2,37)	p=0,004
	umiarkowane	287 (3,1)		b/d	160 (1,8)		b/d	1,80 (1,48; 2,18)	p<0,0001
	łagodne	784 (8,6)		b/d	482 (5,3)		b/d	1,66 (1,48; 1,86)	p<0,0001
Poważne krwawienia									
Poważne krwawienia ogółem	Pierwsze zdarzenie	288 (3,1)	9 152	1,67 (1,48; 1,87)	170 (1,9)	9 126	1,0	1,70 (1,40; 2,05)	p<0,001
	Wszystkie zdarzenia	322 (3,5 [®])		1,7 [#] / 1,9 ^{##}	197 (2,2)		1,1	1,65 (1,35; 2,01)	p<0,001
Inne poważne krwawienia		210 (2,3)		b/d	112 (1,2)		b/d	1,88 (1,49; 2,36)	p<0,001
Krwawienie wymagające hospitalizacji (bez zgonu, niedotyczące narządu krytycznego, nieprowadzące do ponownej operacji)		259 (2,8****)		1,50 (1,32; 1,69)	147 (1,6) [^]		b/d	1,76 (1,44; 2,16) [^]	p<0,0001 [^]
Krwawienie wymagające hospitalizacji z noclegiem [^]		214 (2,3)		b/d	121 (1,3)		b/d	1,77 (1,42; 2,21)	p<0,0001
Poważne krwawienie zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH)		206 (2,3)		b/d	116 (1,3)		b/d	1,78 (1,41; 2,23)	p<0,001

²⁶ Międzynarodowe Towarzystwo ds. Zakrzepicy i Hemostazy

Punkt końcowy		RYW+ ASA			PLC + ASA			HR	IS
		n (%)	N	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)*	n (%)	N	Wskaźnik/ 100 PY (95% CI)		
Transfuzja w czasie 48 godz. po krwawieniu		87 (1,0)		b/d	44 (0,5)		b/d	1,97 (1,37; 2,83)	p<0,001
Poważne krwawienia według lokalizacji									
Żołądkowo-jelitowe	Pierwsze zdarzenia	140 (1,5)	9 152	0,8	65 (0,7)	9 126	0,4	2,15 (1,60; 2,89)	p<0,001
	Wszystkie zdarzenia	159 (1,7 [@])		0,9	71		0,4	2,23 (1,64; 3,03)	p<0,0001
Niewielkie krwawienia									
Ogółem		838 (9,2)	9 152	5,11 (4,77; 5,47)	503 (5,5)	9 126	b/d	1,70 (1,52; 1,90)	p<0,001
W obrębie skóry lub miejsca wkłucia [^]		257 (2,8)		b/d	171 (1,9)		b/d	1,51 (1,24; 1,83)	p<0,0001
Żołądkowo-jelitowe [^]		253 (2,8)		b/d	146 (1,6)		b/d	1,74 (1,42; 2,13)	p<0,0001
W obrębie nosa [^]		203 (2,2)		b/d	104 (1,1)		b/d	1,95 (1,54; 2,47)	p<0,0001
W obrębie układu moczowego [^]		149 (1,6)		b/d	78 (0,9)		b/d	1,91 (1,45; 2,51)	p<0,0001

@ - dodane/ zmodyfikowane przez analityka Agencji na podstawie publikacji Branch 2023

Poważne krwawienia najczęściej leczone były przez transfuzję w czasie 48 godz. od krwawienia, którą stosowano IS częściej w grupie RYW + ASA vs PLC + ASA.

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił dane dot. częstości występowania poważnych krwawień oraz krwawień śródczaszkowych w podziale na chorych wątplych i pozostałych chorych. IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA raportowano poważne krwawienia w podgrupie chorych inni niż wąтли (wskaźnik wątlności $\leq 0,2$) oraz chorzy inni niż wąтли z deficytami innymi niż sercowo naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV $\leq 0,2$). W przypadku pozostałych ocenianych podgrup nie odnotowano różnic IS w częstości występowania poważnych/śródczaszkowych krwawień. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tabeli 25 AKL Wnioskodawcy.

Nie raportowano IS różnic dla RYW + ASA vs PLC + ASA w przypadku krwawień prowadzących do zgonu lub do narządu krytycznego dla podgrupy chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym analizowanym zgodnie ze skalą CHADS-P₂A₂RC²⁷. Nie obserwowano również IS zmian pomiędzy grupami w obrębie krwawień prowadzących do zgonu lub do narządu krytycznego oraz krwawień zgodnie z kryteriami ISTH dla podgrupy chorych wyodrębnionych zgodnie z kryteriami REACH²⁸ oraz CART²⁹.

COMPASS LTOLE (średni okres obserwacji wynosił 427,6 dni)

Wskaźnik poważnych krwawień ogółem zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją ISTH był niższy w otwartym przedłużeniu badania COMPASS LTOLE w porównaniu do randomizowanej fazy badania (1,01 vs 1,67 na 100 pacjentolat). Niższe wartości odnotowano również w przypadku poważnych krwawień zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją ISTH w podziale na podkategorie, a także poważnych krwawień żołądkowo-jelitowych oraz krwawień śródczaszkowych.

²⁷ zgodnie z oceną ryzyka klinicznego w skali CHADS-P₂A₂RC punkty przypisuje się w następujący sposób: 1 punkt dla zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia, wieku 65–74 r.ż., cukrzyca, aktywnego palenia tytoniu, choroby nerek i wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca; 2 punkty wiekowi ≥ 75 r.ż. i PAD. Na podstawie wyników badań walidacyjnych chorych podzielono na 2 podgrupy – niskiego/umiarkowanego ryzyka (wynik 0–3 punkty) i wysokiego ryzyka (wynik ≥ 4 punkty), w których wynik ≥ 4 był związany ze szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia MACE i zgonu z dowolnej przyczyny

²⁸ Obecność lub brak czynników ryzyka wg kryteriów REACH, tj. choroba wielonaczyniowa, HF w wywiadzie mała wartość eGFR;

²⁹ Obecność lub brak czynników ryzyka wg kryteriów CART, tj. choroba wielonaczyniowa, HF w wywiadzie, cukrzyca w wywiadzie;

W przypadku niewielkich krwawień, w badaniu COMPASS LTOLE raportowano *zmniejszenie wskaźników częstości występowania w porównaniu do randomizowanej części badania (2,49 vs 5,11 na 100 PY)*.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31 Wyniki związane z poważnymi lub niewielkimi krwawieniami w badaniu COMPASS oraz jego otwartym długoterminowym przedłużeniu.

Punkt końcowy	COMPASS® N = 9 152		COMPASS LTOLE N = 12 964		
	n (% [@])	n/ 100 PY (95% CI)	n (% [^])	n/ 100 PY (95% CI)	
Poważne krwawienia					
Poważne krwawienie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH)	Ogółem	288 (3,1)	1,67 (1,48; 1,87)	152 (1,2)	1,01 (0,86; 1,19)
	Zakończone zgonem	15 (0,2)	0,09 (0,05; 0,14)	9 (0,1)	0,06 (0,03; 0,11)
	Do narządu krytycznego (bez zgonu)	73 (0,8)	0,42 (0,33; 0,52)	40 (0,3)	0,27 (0,19; 0,36)
	Wymagające ponownej operacji (bez zgonu i niedotyczące narządu krytycznego)	15 (0,2)	0,09 (0,05; 0,14)	12 (0,1)	<0,1 (0,04; 0,14)
	Wymagające hospitalizacji (bez zgonu, niedotyczące narządu krytycznego, nieprowadzące do ponownej operacji)	259 (2,8)	1,50 (1,32; 1,69)	90 (0,7)	0,60 (0,48; 0,73)
Poważne krwawienie żołądkowo-jelitowe	140 (1,5)	0,80 (0,67; 0,95)	45 (0,3)	0,30 (0,22; 0,40)	
Poważne krwawienie śródczaszkowe	28 (0,3)	0,16 (0,11; 0,23)	16 (0,1)	0,11 (0,06; 0,17)	
Inne krwawienia					
Niewielkie krwawienia	838 (9,2)	5,11 (4,77; 5,47)	370 (2,9)	2,49 (2,24; 2,75)	

@ - dane dla randomizowanej części badania dodane zostały przez analityka agencji na podstawie publikacji Eikelboom 2022;

@@ - odsetki zdarzeń obliczone przez analityka Agencji;

[^] odsetki zdarzeń obliczone przez Wnioskodawcę

Częstość występowania poważnych krwawień zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją ISTH była niższa w COMPASS LTOLE w porównaniu z randomizowaną fazą badania w grupie stosującej RYW od początku badania (0,79 vs 1,62 na 100 PY). U chorych pierwotnie przydzielonych losowo do grupy otrzymującej PLC + ASA, częstość występowania poważnego krwawienia wg zmodyfikowanych kryteriów ISTH była podobna w obu fazach badania (1,13 dla LTOLE vs 0,98 dla COMPASS na 100 PY).

Ogólna ocena bezpieczeństwa

COMPASS (średni okres obserwacji wynosił 23 miesiące (max. 47))

Nie odnotowano IS różnicy między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (>1% chorych) były zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), a częstość tych zdarzeń nie różniła się między grupą RYW+ASA i PLC+ASA.

Szczegóły dot. ciężkich działań niepożądanych według klasyfikacji MeDRA 19.1 przedstawiono w tabeli 28 AKL wnioskodawcy.

Zdarzenia niepożądane (AEs) (na podstawie EMA EPAR 2018)

Nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupami RYW + ASA vs PLC + ASA w odniesieniu do częstości występowania dowolnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w czasie leczenia (TEAE), poważnych TEAE (TESAE).

Znamiennie częściej w grupie RYW + ASA vs PLC + AS występowały AE zgłaszane w okresie do przerwania leczenia, TEAE związane z badanym lekiem przeciwzakrzepowym i trwałe przerwanie leczenia z powodu TEAE. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółowe informacje dot. wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu COMPASS i przedstawionych w dokumencie EMA EPAR 2018 przedstawiono w Tabeli 29 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 32 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (częstość zdarzeń $\geq 1\%$) w badaniu COMPASS³⁰ - na podstawie dokumentu EMA EPAR 2018

Punkt końcowy	RYW + ASA N=9 134	PLC + ASA N= 9 107	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	n (%)				
Dowolne AE	1344 (14,7)	1 254 (13,8)	1,08 (0,99; 1,17)	0,01 (-0,001; 0,02)	n/d	NIE
TEAE	1 219 (13,3)	1 140 (12,5)	1,08 (0,99; 1,17)	0,01 (-0,002; 0,02)	n/d	NIE
TESAE	641 (7,0)	582 (6,4)	1,11 (0,98; 1,24)	0,01 (-0,001; 0,01)	n/d	NIE
AE przed przerwaniem leczenia*	410 (4,5)	331 (3,6)	1,25 (1,07; 1,44)	0,0085 (0,003; 0,014)	117 (71; 333)	TAK
TEAE związane z badanym lekiem	417 (4,6)	286 (3,1)	1,48 (1,27; 1,72)	0,01 (0,01; 0,02)	100 (50; 100)	TAK
Trwałe przerwanie leku badanego z powodu TEAE	312 (3,4)	238 (2,6)	1,32 (1,11; 1,56)	0,01 (0,003; 0,01)	100 (100; 333)	TAK

RYW – rywaroksaban, ASA – kwas acetylosalicylowy; PLC – placebo; AE – zdarzenia niepożądane; TEAE – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie leczenia;

* wszystkie zdarzenia, które rozpoczęły się w czasie 30 dni przed przedwczesnym, trwałym przerwaniem leczenia któregośkolwiek z przeciwzakrzepowych leków stosowanych w badaniu, ale nie wcześniej niż w dniu randomizacji

Populacja z CAD (COMPASS)

Zdarzenia związane z krwawieniami

Wyniki dla populacji CAD były zbliżone do wyników populacji ogólnej badania COMPASS.

Poważne krwawienia ogółem raportowano IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA, w tym inne poważne krwawienia, krwawienia zgodnie z kryteriami ISTH oraz krwawienia żołądkowo jelitowe.

Niewielkie krwawienia raportowano także IS częściej w przypadku chorych leczonych RYW + ASA vs PLC +ASA.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33 Wyniki związane z krwawieniami wśród chorych z CAD z randomizowanej części badania COMPASS - średni okres obserwacji wynosił 1,95 lat

Punkt końcowy	RYW + ASA N=8 313	PLC + ASA N= 8 261	HR (95% CI)	IS
	n (%)	n (%)		
Poważne krwawienia				

³⁰ brano pod uwagę wyłącznie AE, które wystąpiły po randomizacji, w tym zdarzenia specjalnego zainteresowania

Punkt końcowy	RYW + ASA N=8 313	PLC + ASA N= 8 261	HR (95% CI)	IS
	n (%)	n (%)		
Ogółem	263 (3,2)	158 (1,9)	1,66 (1,37; 2,03)	p<0,0001
Inne poważne krwawienia*	194 (2,3)	105 (1,3)	1,85 (1,46; 2,34)	p<0,0001
Krwawienie zgodnie z kryteriami ISTH	186 (2,2)	105 (1,3)	1,77 (1,39; 2,24)	p<0,0001
Krwawienie żołądkowo-jelitowe	130 (1,6)	61 (0,7)	2,13 (1,57; 2,88)	p<0,0001
Inne krwawienia				
Niewielkie krwawienia	775 (9,3)	454 (5,5)	1,74 (1,55; 1,95)	p<0,0001

RYW – rywaroksaban; ASA – kwas acetylosalicylowy; PLC – placebo;

* jeśli uczestnik miał więcej niż 1 poważne krwawienie, liczone tylko najbardziej poważne krwawienie;

Analiza podgrup pacjentów z CAD nie wykazała IS wpływu przynależności do danej podgrupy na częstość występowania poważnych krwawień (p dla interakcji nieistotne statystycznie). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 12.3.2.1 AKL Wnioskodawcy.

COMMANDER HF (populacja CAD, mediana okresu obserwacji wynosiła 21,1 miesięcy)

W grupie RYW vs PLC, IS częściej występowały ciężkie krwawienia ogółem oceniane zgodnie z kryteriami ISTH, a także u chorych z raportowanym spadkiem hemoglobiny o ≥ 2 g/dl. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Nie odnotowano natomiast IS różnic pomiędzy RYW a PLC m.in. w przypadku odsetków chorych z raportowaną transfuzją ≥ 2 jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub pełnej krwi, krwawieniem w miejscu krytycznym, krwawieniem skutkującym zgonem oraz wymagającym hospitalizacji. Szczegółowe wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawiono w Tabeli 35 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 34 Zdarzenia związane z krwawieniami w badaniu COMMANDER HF³¹ - mediana okresu obserwacji wynosiła 21,1 miesięcy

Punkt końcowy		RYW + ASA N=2 499		PLC + ASA N= 2 509		HR (95% CI)	IS
		n (%)	Zdarzenia/ 100 PY	n (%)	Zdarzenia/ 100 PY		
Poważne krwawienie zgodne z kryteriami ISTH*	Ogółem	82 (3,3)	2,04	50 (2,0)	1,21	1,68 (1,18; 2,39)	p=0,003
	Spadek hemoglobiny o ≥ 2 g/dl	55 (2,2)	1,37	30 (1,2)	0,73	1,87 (1,20; 2,91)	p=0,005

RYW – rywaroksaban, ASA – kwas acetylosalicylowy; PLC – placebo; ISTH – Międzynarodowe Towarzystwo ds. Zakrzepicy i Hemostazy;

* poważne krwawienie to jawne krwawienie związane ze spadkiem poziomu hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl, transfuzją dwóch lub więcej jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub pełnej krwi, w miejscu krytycznym (doczaszkowe, dordzeniowe, wewnątrzgałkowe, osierdziowe, dostawowe, domięśniowe z zespołem ciasnoty lub zaotrzewnowe) lub krwawienie prowadzące do zgonu

Ogólna ocena bezpieczeństwa

COMMANDER HF (mediana okresu obserwacji wynosiła 21,1 miesięcy)

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy RYW a PLC w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Wyniki przedstawiono w Tabeli 36 AKL Wnioskodawcy.

³¹ pod uwagę brane były zdarzenia, które wystąpiły w okresie obserwacji od przyjęcia pierwszej dawki RYW lub PLC do 2 dni po przyjęciu ostatniej dawki

Populacja z PAD (COMPASS)

Zdarzenia związane z krwawieniami

IS częściej zdarzenia związane z poważnymi krwawieniami obserwowano w przypadku grupy RYW + ASA vs PLC + ASA w populacji chorych z PAD ogółem, objawowym PAD w tym chorobę tętnicy szyjnej, PAD kończyn dolnych oraz objawowym PAD kończyn dolnych.

Dodatkowo, w populacji PAD ogółem, IS różnicę na niekorzyść RYW + ASA vs PLC + ASA raportowano w przypadku innych poważnych krwawień, krwawień zgodnie z kryteriami ISTH, krwawień żołądkowo-jelitowych i niewielkich krwawień.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 35 Wyniki związane z krwawieniami wśród chorych z PAD z randomizowanej części badania COMPASS

Punkt końcowy	RYW + ASA N=2 492	PLC + ASA N= 2 504	HR (95% CI)	% IS
	n (%#)	n (%#)		
Poważne krwawienia				
Ogółem*	PAD ogółem			
	77 (3,1)	48 (1,9)	1,61 (1,12; 2,31)	p=0,0089
Inne poważne krwawienia**	56 (2,2)	29 (1,2)	1,94 (1,24; 3,04)	p=0,0031
Krwawienie zgodnie z kryteriami ISTH	64 (2,5)	40 (1,6)	1,61 (1,08; 2,39)	TAK
Krwawienie żołądkowo-jelitowe	41 (1,6)	18 (0,7)	2,28 (1,31; 3,96) ^{^^}	p=0,0027 ^{^^^}
Ogółem	Objawowe PAD (w tym choroba tętnicy szyjnej)			
	60 (3,0)	39 (1,9)	1,55 (1,04; 2,32)	p=0,03
Ogółem	PAD kończyn dolnych			
	63 (3,4)	35 (1,9)	1,75 (1,16; 2,65)	p=0,007
Ogółem	Objawowe PAD kończyn dolnych			
	46 (3,3)	26 (1,9)	1,71 (1,06; 2,77)	p=0,03 [^]
Inne krwawienia				
Niewielkie krwawienie	PAD ogółem			
	198 (7,9)	141 (5,6)	1,43 (1,15; 1,77)	p=0,0011

odsetki obliczone zostały przez Wnioskodawcę;

* zawiera 4 określone wcześniej składowe podsumowane hierarchicznie, tj. krwawienie prowadzące do zgonu, objawowe krwawienie do narządu krytycznego, krwawienie miejsca operacji prowadzące do ponownej operacji lub krwawienie wymagające hospitalizacji (w tym zgłoszenia do ośrodka opieki doraźnej bez konieczności pozostania na noc);

**w tym krwawienie w miejscu operacji prowadzące do ponownej operacji lub krwawienie wymagające hospitalizacji;

^{^^}w załączniku do publikacji Anand 2018 podano wartość HR (95% CI) 22,2 (1,27; 3,88);

VOYAGER PAD (populacja z PAD, mediana okresu obserwacji wynosiła 28 miesięcy)

Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania poważnych krwawień ogółem pomiędzy RYW + ASA vs PLC + ASA oraz nie raportowano wpływu interwencji (RYW + ASA) na częstość występowania poważnych krwawień ogółem w zależności od podgrupy chorych stosujących / niestosujących kłopidogrel (p dla interakcji 0,71). Poważne krwawienia raportowano IS częściej w ramieniu RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA u chorych poniżej 75 r.ż., nie raportowano natomiast IS różnic pomiędzy grupami w przypadku pacjentów \geq 75 r.ż. oraz wpływu RYW na częstość poważnych krwawień w podgrupie chorych w zależności od wieku (p dla interakcji 0,0536)

W ramach drugorzędowych punktów końcowych, IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA raportowano poważne krwawienie wg. definicji ISTH w populacji ogólnej, podgrupie chorych poniżej 75 r.ż. oraz w populacji chorych inni niż wątl.

Poważne krwawienie wg. definicji BARC oraz niewielkie krwawienie według kryteriów TIMI, IS częściej raportowano w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA.

Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli 32 AKL wnioskodawcy.

Tabela 36 Wyniki związane z krwawieniami w badaniu VOYAGER PAD.

Punkt końcowy	RYW + ASA		PLC + ASA		HR (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N			
Poważne krwawienie wg. definicji TIMI							
Ogółem	Ogółem	62 (1,9)	3 256	44 (1,4)	3 248	1,43 (0,97; 2,10)	p=0,07
	Chorzy stosujący kłopidogrel	b/d (1,9)	3 249	b/d (1,5)	3 238	1,33 (0,78; 2,26)	p=0,71 [^]
	Chorzy niestosujący kłopidogrelu	b/d (1,9)		b/d (1,3)		1,55 (0,88; 2,72)	
	<75 r.ż.	46 (1,8)	b/d	29 (1,1)	b/d	1,60 (1,01; 2,55)	p=0,0444
	≥75 r.ż.	16 (2,4)	b/d	15 (2,3)	b/d	1,11 (0,55; 2,26)	p=0,7632
Drugorzędowe PK							
Poważne krwawienie wg. definicji ISTH	Ogółem	140 (4,3)	3 256	100 (3,1)	3248	1,42 (1,10; 1,84)	p=0,007
	<75 r.ż.	102 (3,9)	b/d	68 (2,6)	b/d	1,52 (1,12; 2,07)	p=0,0068
	≥75 r.ż.	38 (5,8)	b/d	32 (4,9)	b/d	1,22 (0,76; 1,96)	p=0,4016
	Chorzy inni niż wąтли	86 (b/d)	b/d	54 (b/d)	b/d	1,59 (1,14; 2,21)	TAK
	Chorzy wąтли	51 (b/d)	b/d	41 (b/d)	b/d	1,25 (0,83; 1,88)	NIE
Poważne krwawienie według definicji BARC*	Ogółem	93 (2,9)	3 256	73 (2,3)	3 248	1,29 (0,95; 1,76)	p=0,10
	<75 r.ż.	72 (2,8)	b/d	49 (1,9)	b/d	1,49 (1,04; 2,14)	p=0,0252
	≥75 r.ż.	21 (3,2)	b/d	24 (3,7)	b/d	0,92 (0,51; 1,65)	NIE p=0,7773
Niewielkie krwawienie wg kryteriów TIMI	<75 r.ż.	34 (1,3)	b/d	18 (0,7)	b/d	1,90 (1,07; 3,36)	p=0,0252
	≥75 r.ż.	12 (1,8)	b/d	13 (2,0)	b/d	0,93 (0,43; 2,05)	p=0,8653

RYW – rywaroksaban, ASA – kwas acetylosalicylowy PLC – placebo, BARC – Akademickie Konsorcjum Badawcze Krwawień (definiowane jako krwawienie stopnia 3b lub wyższego); TIMI – tromboliza w zawale mięśnia sercowego; ISTH – Międzynarodowe Towarzystwo ds. Zakrzepicy i Hemostazy;

[^] p dla interakcji;

* BARC 3b i wyżej;

Analiza w podgrupach pacjentów z PAD, wyodrębnionych m.in. ze względu na wiek, płeć, kraj pochodzenia oraz czynników ryzyka wykazała IS częstsze występowanie zdarzeń związanych z poważnym krwawieniem u chorych stosujących RYW + ASA vs PLC + ASA. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 12.5.2 AKL Wnioskodawcy.

Ogólna ocena bezpieczeństwa

VOYAGER PAD

Nie wykazano IS różnic między RYW + ASA vs PLC + ASA w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem i prowadzących do przerwania leczenia. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.2 AKL Wnioskodawcy.

Rejestr XATOA – populacja CAD i/lub PAD, średni okres obserwacji wyniósł 15 ± 6 miesięcy

Zdarzenia związane z krwawieniami

Współczynnik częstości występowania poważnych krwawień ogółem raportowanych w rejestrze XATOA wyniósł 0,95 na 100 pacjentolat.

W podgrupach chorych z chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek oraz którymkolwiek z czynników wysokiego ryzyka, pacjenci mieli wyższy wskaźnik częstości występowania poważnych krwawień na 100 pacjentolat niż chorzy bez obciążenia. W przypadku chorych ≥75 r.ż. oraz pacjentów z niewydolnością serca, wskaźnik częstości występowania poważnych krwawień na 100 pacjentolat był wyższy niż w przypadku chorych poniżej 75 lat oraz pacjentów bez HF

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37 Poważne zdarzenia związane z krwawieniami raportowane w rejestrze XATOA.

Populacja	OBS, mediana (IQR) [dni]	RYW 2,5 mg bid + ASA				
		n (%)	IR na 100 PY (95% CI)	Skumulowana częstość [%]	N	
Poważne krwawienia						
Ogółem	462 (371; 577)	63 (1,1)	0,95 (0,70; 1,21)	1,6	5 615	
Chorzy na chorobę wielonaczyniową		47 (1,6)	1,40 (1,03; 1,86)	2,5	2 925	
Chorzy bez choroby wielonaczyniowej		16 (0,6)	0,49 (0,28; 0,79)	0,7	2 690	
Chorzy z cukrzycą		26 (1,2)	1,03 (0,67; 1,51)	1,7	2 169	
Chorzy bez cukrzycy		37 (1,1)	0,90 (0,63; 1,24)	1,6	3 446	
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek		30 (2,2)	1,81 (1,22; 2,58)	3,4	1 378	
Chorzy bez przewlekłej choroby nerek		30 (0,8)	0,66 (0,45; 0,93)	1,0	4 237	
Chorzy w wieku ≥75 r.ż.		24 (1,7)	1,46 (0,93; 2,17)	2,3	1 437	
Chorzy w wieku <75 r.ż.		39 (0,9)	0,78 (0,55; 1,07)	1,4	4 178	
Chorzy z HF		8 (0,8)	0,73 (0,32; 1,45)	1,7	942	
Chorzy bez HF		55 (1,2)	0,99 (0,74; 1,29)	1,6	4 673	
Chorzy z którymkolwiek z czynników wysokiego ryzyka		58 (1,3)	1,09 (0,83; 1,41)	1,9	4 541	
Chorzy bez czynników wysokiego ryzyka		5 (0,5)	0,37 (0,12; 0,87)	0,6	1 074	
Chorzy z HF [^]		465 (372; 576)	8 (0,9)	0,78 (0,34; 1,53)	b/d	885
Chorzy z HF z EF ≤40% [^]			3 (1,6)	b/d	b/d	185
Chorzy z HF z EF >40% [^]	3 (0,6)		b/d	b/d	464	
Chorzy bez HF [^]	36 (1,1)		0,94(0,66; 1,30)	b/d	3181	

RYW – rywaroksaban; ASA – kwas acetylosalicylowy; HF – niewydolność serca; bid – dwa razy dziennie; IR – wskaźnik częstości, OBS – okres obserwacji;

[^] na podstawie publikacji Gouda 2025 uwzględnionej przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych

Ogólna ocena bezpieczeństwa (XATOA)

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8,4% chorych stosujących RYW, a ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem RYW u 1,9% chorych. Przerwanie leczenia RYW z powodu TEAE raportowano dla 11,5% chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu z wystąpiły u 2,0% chorych. Krwawienia w czasie leczenia wystąpiły u 6,5% chorych, a ciężkie krwawienia u 1,1% chorych. TEAE ogółem wystąpiły u 34% chorych stosujących RYW, natomiast ciężkie TEAE u 17% chorych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38 Zdarzenia niepożądane raportowane w rejestrze XATOA

Punkt końcowy	OBS, średnia (SD) [mies.]	RYW + ASA			
		n (%)	N		
TEAE wg systemu MedDRA 24.0					
Chorzy z ≥ 1 AE	15 (6)	1 930 (34,4)	5 615		
Zaburzenia naczyniowe		341 (6,1)			
Zaburzenia żołądka i jelit		292 (5,2)			
Zaburzenia serca		309 (5,5)			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		265 (4,7)			
Zaburzenia układu nerwowego		253 (4,5)			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		239 (4,3)			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		198 (3,5)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		224 (4,0)			
TEAE					
TEAE ogółem	15 (6)	1 930 (34,4)	5 615		
Ciężkie TEAE		972 (17,3)			
TEAE związane z RYW		473 (8,4)			
TEAE związane z ASA		218 (3,9)			
Ciężkie TEAE związane z RYW		108 (1,9)			
Ciężkie TEAE związane z ASA		59 (1,1)			
TEAE prowadzące do zgonu		110 (2,0)			
TEAE prowadzący do odstawienia RYW		647 (11,5)			
Migotanie przedsionków w czasie leczenia		67 (1,2)			
Krwawienie w czasie leczenia		365 (6,5)			
Ciężkie krwawienie (orzeczone)** w czasie leczenia		63 (1,1)			
Krwawienie inne niż ciężkie (orzeczone) w czasie leczenia		289 (5,1)			
Zdarzenia związane z COVID-19					
Migotanie przedsionków prowadzące do przerwania leczenia		465 (372; 576)***		25 (0,6)^	4 022
≥ 1 zdarzenia COVID-19 w czasie leczenia	15 (6)	68 (1,2)	5 615		
COVID-19*		67 (1,2)			
Podejrzanie COVID-19		1 (<0,1)			
Zgon związany z COVID-19		8 (0,1)			

RYW – rywaroksaban; ASA – kwas acetylosalicylowy; AE – zdarzenie niepożądane, TEAE – zdarzenie niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia;

*raportowane jako COVID-19, zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 lub zakażenie koronawirusem

**definiowane zgodnie z kryteriami Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Homeostazy (ISTH)

***mediana (IQR) [dni]

^w tym 8 (0,9%) chorych w kohorcie z HF oraz 17 (0,5%) chorych w kohorcie bez HF

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii rywaroksabanem (Mibrex) stosowanej w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Do przeglądu Wnioskodawca włączył 4 badania pierwotne, w tym trzy badania RCT oceniające skuteczność RYW w dawce 2,5 mg w skojarzeniu z ASA (75-100 mg):

- 1 badanie obejmujące populację dorosłych chorych z CAD i/lub PAD (COMPASS oraz jego przedłużoną otwartą fazę - LTOLE) z czynnikami ryzyka w postaci niewydolności serca, przewlekłej chorobą nerek, cukrzycy, niewydolności serca, udaru niedokrwiennego innego niż lakunarny, palenia tytoniu oraz nadciśnienia;
- 1 badanie obejmujące chorych z PAD po rewaskularyzacji (VOYAGER PAD) z czynnikami ryzyka w postaci niewydolności serca, poziomu eGFR < 60 ml/min/1,73m² cukrzycy, nadciśnienia, palenia tytoniu, objawowej CAD, zawału mięśnia sercowego, znanej choroby tętnicy szyjnej, hiperlipidemii;
- 1 badanie obejmujące populację chorych z przewlekłą niewydolnością serca, frakcją wyrzutową lewej komory serca ≤ 40%, CAD oraz z podwyższonym stężeniem peptydów natriuretycznych w osoczu, przy braku migotania przedsionków po leczeniu epizodu zaostrzenia niewydolności serca (COMMANDER HF)³² z czynnikami ryzyka w postaci nadciśnienia, cukrzycy, przebytego udaru oraz przebytego zawału mięśnia sercowego

oraz 1 badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne obejmujące populację chorych z CAD i/ lub PAD oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej (rejestr XATOA).

Ponadto przedstawiono wyniki badań wtórnych, w tym 9 metaanaliz sieciowych oraz 1 przegląd systematyczny, analizę porównawczą danych z rejestru XATOA i badania COMPASS.

Analiza skuteczności

Populacja CAD i/lub PAD (COMPASS / LTOLE)

W badaniu COMPASS raportowano IS różnice na korzyść RYW + ASA vs PLC + ASA w populacji ITT³³ w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia I-rzędowego złożonego punktu końcowego MACE, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), udaru lub zawału mięśnia sercowego (MI), a także II-rzędowych punktów końcowych złożonych z: i) udaru niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego, ostrego niedokrwienia kończyn lub zgonu, oraz ii) udaru niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego, ostrego niedokrwienia kończyn lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W przypadku analiz dla podgrup nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie wieku (poniżej 65 r.ż. oraz w przedziale wiekowym 65-74), płci, pacjentów z Europy Wschodniej oraz z regionu Azji i Pacyfiku, rasy, o masie ciała powyżej 60 kg, z eGFR zarówno poniżej jak i powyżej 60 ml/min i wybranych czynników ryzyka.

W ramach punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, w grupie pacjentów otrzymujących RYW + ASA odnotowano IS mniejszą częstość występowania udaru (tylko w populacji ITT), udaru niedokrwiennego, udaru niedokrwiennego lub nieznanego typu oraz ALI (ostre niedokrwienie kończyny) oraz

³² ASA stosowany był jako jeden z leków w ramach SoC/BSC – ok. 93% pacjentów stosowało ASA w ramieniu interwencji i komparatora jako składowa SoC/BSC, z czego ok. 57% chorych stosowało go w monoterapii, a ok. 36% w podwójnej terapii przeciwpłytkowej w skojarzeniu z tienopirydyną;

³³ w badaniu COMPASS przedstawiono również wyniki dla wybranych punktów końcowych w populacji chorych kontynuujących leczenie RYW + ASA (ang. on-treatment-analysis, OnT), którzy nie przegrali terapii po wystąpieniu zdarzenia; wyniki dla populacji ITT są spójne z wynikami OnT, chyba, że wskazano inaczej;

hospitalizacji z przyczyn CV w porównaniu do grupy chorych otrzymujących PLC + ASA. Znamienne statystycznie rzadziej w grupie RYW + ASA vs. PLC + ASA występowały także zgony z dowolnej przyczyny/z przyczyn CV ogółem raportowane jako pierwsze zdarzenie zarówno w populacji ogólnej ITT, jak i populacji chorych kontynuujących leczenie. IS różnice na korzyść RYW + ASA vs. PLC + ASA obserwowano w przypadku zgonu z przyczyn CHD (definiowany jako zgon z powodu MI, nagły zgon sercowy lub zgon w związku z procedurą CV).

Nie odnotowano natomiast IS różnic pomiędzy grupami RYW + ASA vs PLC + ASA w przypadku udaru dla populacji kontynuującej leczenie, udaru krwotocznego, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zatrzymania akcji serca; zgonów z przyczyn CV związanych z zawałem mięśnia sercowego, udarem, niewydolnością serca, w czasie 3 dni od procedury CV, nagłego zgonu sercowego z innych przyczyn CV lub nieznanymi przyczynami CV oraz zgonu w czasie 30 dni od udaru; zgonów z przyczyn CV innych niż CV ogółem i hospitalizacji niezwiązanej z przyczynami CV.

W otwartym przedłużeniu badania COMPASS (LTOLE) odnotowano wzrost wskaźnika zdarzeń na 100 pacjentolat w porównaniu do wyników z randomizowanego badania COMPASS w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym MACE, udaru oraz zawału mięśnia sercowego oraz zgonów, w tym zgonów ogółem oraz zgonów z przyczyn CV. Spadek wskaźnika odnotowano natomiast w przypadku: zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe oraz hospitalizacji ogółem.

Populacja CAD

Wyniki dla populacji CAD na podstawie badania COMPASS (CAD ogółem oraz CAD bez współistniejącego PAD) były spójne z wynikami skuteczności dla populacji CAD i/ lub PAD w zakresie I-rzędowego i II-rzędowych złożonych punktów końcowych oraz w zakresie punktów końcowych dot. udaru, zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów z przyczyn CV oraz hospitalizacji z przyczyn CV.

W przypadku analiz dla podgrup nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie wieku (poniżej 65 r.ż. oraz w przedziale wiekowym 65-74), płci, przebytego zawału, wyniku TIMI i wybranych czynników ryzyka za wyjątkiem chorych z / bez pomostowania aortalno-wieńcowego (p dla interakcji 0,01). IS różnice na korzyść rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym dla punktu końcowego dot. udaru niedokrwiennego były zgodne z wynikami obserwowanymi w populacji CAD i/ lub PAD jedynie w podgrupie CAD ogółem.

IS różnice na korzyść rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym dla punktu końcowego dot. udaru niedokrwiennego były zgodne z wynikami obserwowanymi w populacji CAD i/ lub PAD jedynie w podgrupie CAD ogółem.

IS różnice na korzyść RYW + ASA dla populacji CAD ogółem oraz CAD bez PAD, w odróżnieniu do populacji CAD i/ lub PAD odnotowano jedynie dla punktu końcowego dot. zgonów z przyczyn innych niż CV.

W przypadku badania COMANDER HF, nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami RYW + BSC vs PLC + BSC dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego, udar oraz II-rzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV lub ponowną hospitalizację związaną z zaostrzającą się niewydolnością serca oraz ekstrapolacyjnego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny lub ponowną hospitalizację związaną z zaostrzającą się HF.

Stosowanie RYW + BSC wiązało się z IS zmniejszonym ryzykiem występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z PLC + BSC *przy uwzględnieniu nagłych/ niepotwierdzonych zgonów jako składowe punktu końcowego jak i gdy nagłe/ niepotwierdzone zgony nie były brane pod uwagę jako składowe złożonego punktu końcowego*. IS różnice na korzyść RYW + ASA vs PLC + ASA odnotowano także dla punktów końcowych dot. zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zdarzeń związanych z udarem, udarem mózgu oraz zdarzeń obejmujących udar niedokrwienny lub udar mózgu.

Nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami RYW + BSC vs PLC + BSC dla punktów końcowych obejmujących: i) zdarzenia niebędące zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, ii) zgonów z przyczyn CV, zawału serca lub udaru mózgu, iii) zawału serca lub udaru niedokrwiennego, a także dla zawału mięśnia sercowego, objawowej zakrzepicy żył głębokich, objawowej choroby zakrzepowo-zatorowej, udaru niedokrwiennego, udaru innego niż niedokrwienny, objawowej zatorowości płucnej, współczynnika ryzyka objawowego, udaru krwotocznego. IS różnic pomiędzy grupami RYW + ASA vs PLC + ASA nie raportowano w przypadku punktów końcowych związanych ze zgonami i hospitalizacji.

Populacja PAD

Wyniki dla populacji PAD ogółem, PAD bez CAD, objawowym PAD (w tym chorobę tętnicy szyjnej), PAD kończyn dolnych oraz objawowym PAD kończyn dolnych były zgodne z wynikami dla populacji ogólnej CAD i/ lub PAD w zakresie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego – MACE. Nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji RYW+ ASA różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie występowania cukrzycy, palenia tytoniu, choroby wieńcowej, wskaźnika kostkowo-ramiennego, objawowej choroby tętnic obwodowych, PAD kończyn dolnych oraz poziomu eGFR. IS różnice na korzyść badanej interwencji RYW + ASA raportowano także w przypadku złożonych drugorzędowych punktów końcowych, które obejmowały: i) zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, MI, udaru niedokrwiennego lub ostrego zapalenia kończyn (ALI) oraz ii) zgonu z przyczyn CV, MI, udaru niedokrwiennego lub ALI jedynie w populacji chorych z PAD ogółem, w populacji CAD bez PAD zdarzenia te występowały z podobną częstością w obu grupach.

Dodatkowo, IS rzadziej w grupie chorych z PAD ogółem oraz z objawowym PAD (w tym chorobą tętnicy szyjnej), PAD kończyn dolnych (w tym objawową postacią choroby) raportowano zdarzenia, które obejmowały zgony z przyczyn CV, udar, MI lub MALE, w tym poważną amputację oraz odnotowane jedynie w przypadku populacji PAD ogółem oraz z objawowym PAD kończyn dolnych, zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE.

IS różnice na korzyść RYW + ASA obserwowano w przypadku udaru niedokrwiennego oraz udaru (wyniki zgodne z populacją CAD i/ lub PAD kontynuujących leczenie) w populacji PAD ogółem oraz w podgrupie pacjentów z objawowym PAD, zdarzenia związane z MALE i poważne amputacje. W populacji chorych z PAD kończyn dolnych IS rzadziej w ramieniu RYW + ASA vs. PLC + ASA raportowano również MALE, amputacje naczyniowe ogółem, poważne amputacje naczyniowe, wszystkie amputacje, interwencje naczyniowe, ostre lub przewlekłe niedokrwienie kończyn, interwencja naczyniowa obwodowa lub hospitalizacja z innych przyczyn naczyniowych oraz MALE, w tym poważna amputacja.

IS zmian pomiędzy rywaroksabanem vs placebo nie obserwowano w ocenie częstości wystąpienia zawału mięśnia sercowego w populacji PAD oraz PAD bez CAD (wyniki zgodne z populacją CAD i/ lub PAD), a także w przypadku udaru niedokrwiennego w podgrupie pacjentów z PAD bez współistniejącego CAD – w odróżnieniu od populacji CAD i/ lub PAD, w której obserwowana była IS korzyść na rzecz RYW + ASA.

Nie raportowano także IS różnic pomiędzy grupami RYW vs. ASA w występowaniu zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonów z przyczyn innych niż CV zarówno w populacji chorych z PAD oraz z PAD bez współistniejącej CAD.

IS różnice na korzyść rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym obserwowano w populacji ogółem badania VOYAGER PAD oraz w podgrupie chorych poniżej 75 r.ż. dla pierwszorzędowego PK obejmującego wystąpienie któregośkolwiek zdarzenia spośród ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. IS różnic nie wykazano w przypadku chorych stosujących/ niestosujących kłopidogrel. Dla składowej pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującej zdarzenia związane z ostrym niedokrwieniem kończyn IS różnice obserwowano dla populacji ogółem z PAD, a także chorych niezależnie od wieku ($< i \geq 75$ r.ż., p dla interakcji nieistotne statystycznie). IS różnic nie obserwowano dla składowych I-rzędowego punktu końcowego, tj. poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego oraz udaru niedokrwiennego (wynik różniący z populacją ogólną PAD i/ lub CAD).

W ramach drugorzędowych punktów końcowych, w badaniu VOYAGER PAD w ramieniu RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA odnotowano IS mniejszą częstość ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego mózgu lub zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca (populacja ogółem oraz w podgrupie chorych $< i \geq 75$ r.ż.), nieplanowanej rewaskularyzacji kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny (populacja ogółem i chorzy < 75 r.ż.), hospitalizacji z powodu zdarzenia wieńcowego lub obwodowego o charakterze zakrzepowym (populacja ogółem oraz wyodrębnione podgrupy ze względu na wiek) ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwiennego mózgu lub zgonu z dowolnej przyczyny (tylko populacja ogółem); ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru z dowolnej przyczyny lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Punkty końcowe, dla których nie wykazano IS różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania, obejmowały nieplanowaną rewaskularyzację kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny w podgrupie chorych ≥ 75 r.ż.; ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwiennego mózgu lub zgon z dowolnej przyczyny (tylko podgrupa chorych poniżej i powyżej 75 r.ż.); zgon z dowolnej przyczyny; żylną chorobę zakrzepowo-zatorową.

Rzeczywista praktyka kliniczna - populacja CAD i/lub PAD (rejestr XATOA)

Najczęstszymi odnotowywanymi punktami końcowymi w przypadku stosowania RYW + ASA były poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), poważne zdarzenia związane z kończynami (MALE) oraz ostre niedokrwienie kończyn (ALI).

W analizie podgrup największą częstość występowania MACE i MALE (wszystkie zdarzenia) odnotowano u pacjentów z chorobą wielonaczyniową, przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą. Ryzyko wystąpienia MACE lub ALI oraz MALE było wyższe w ww. grupach w porównaniu do pacjentów bez współistniejących schorzeń. Ryzyko wystąpienia MACE było największe w przypadku chorych bez niewydolności serca oraz duże w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, chorobą wielonaczyniową oraz cukrzycą. W przypadku punktu końcowego MALE, największe ryzyko wystąpienia odnotowano dla chorych z chorobą wielonaczyniową, chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą. Ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego oraz udaru było większe w przypadku chorych z niewydolnością serca niż bez.

Ryzyko wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w populacji ogólnej było wyższe niż zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Chorzy z niewydolnością serca charakteryzowali się wyższym ryzykiem zgonów z przyczyn CV oraz hospitalizacji w porównaniu do pacjentów bez HF.

Analiza porównawcza COMPASS i XATOA

Nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy badaniami XATOA i COMPASS w zakresie wskaźników częstości występowania (IR) na 100 pacjentolat dla takich zdarzeń jak: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe – MACE. Wyższe wskaźniki częstości występowania w badaniu XATOA w porównaniu z badaniem COMPASS raportowane były dla kończyn dolnych z istotnym niedokrwieniem - MALE oraz ostrego niedokrwienia kończyn – ALI. Niższe IR w XATOA w porównaniu do COMPASS dotyczyły natomiast poważnych krwawień oraz krwawień innych niż poważne. Chorzy z wysokim ryzykiem w badaniu XATOA, zdefiniowani zgodnie z badaniem COMPASS jako pacjenci z chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek w wywiadzie lub w wieku ≥ 75 r.ż. leczeni skojarzeniem RYW + ASA, charakteryzowali się wysokim ryzykiem wystąpienia MACE lub MALE. Skumulowane wskaźniki częstości dla MACE oraz MALE oceniane w punkcie czasowym 720 dni w badaniu XATOA i COMPASS wykazywały stały wzrost w czasie. Częstość występowania MACE była porównywalna w obu badaniach, natomiast częstość MALE była istotnie wyższa w badaniu XATOA w porównaniu z wynikami badania COMPASS.

Wśród pacjentów z niewydolnością serca (HF) zarejestrowanych w rejestrze XATOA zaobserwowano podobny odsetek poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) w porównaniu z pacjentami z HF uczestniczącymi w badaniu COMPASS oraz niższe ryzyko poważnych krwawień. Wyniki analizy rejestru XATOA oraz analizy podgrup badania COMPASS wskazały, że pacjenci z $EF \leq 40\%$ leczeni terapią przeciwpłytkową w podwójnej dawce (DPI) mieli wyższy odsetek MACE w porównaniu z pacjentami z $EF > 40\%$. W obu badaniach nie wykazano istotnych różnic w częstości poważnych krwawień pomiędzy grupami z różną frakcją wyrzutową.

Analiza porównawcza COMPASS (chorzy z PAD bez / z CAD) i VOYAGER PAD

Wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego MACE i MALE w przypadku badania COMPASS oraz VOYAGER PAD w grupie RYW + ASA vs. PLC + ASA. W łącznej analizie bezwzględna redukcja wyniosła 1,2%/rok. W przypadku MACE i MALE analizowanych osobno, obserwowano brak IS redukcji w analizie łącznej (IS redukcja w badaniu COMPASS, brak IS redukcji w VOYAGER PAD), natomiast IS redukcja w analizie łącznej została wykazana dla MALE (IS redukcja potwierdzona w COMPASS oraz VOYAGER PAD).

Wyniki badań wtórnych

Analiza 9. opracowań wtórnych wykazała m.in., że niska dawka rywaroksabanu nie zmniejsza ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ani zgonu z dowolnych przyczyn w porównaniu z grupą kontrolną u chorych z chorobą niedokrwinną serca (Khan 2020). *W związku ze zwiększonym ryzykiem krwawienia RYW powinien być przepisywany z ostrożnością i wyłącznie chorym, u których ryzyko zdarzeń niedokrwiniowych jest wyższe niż ryzyko krwawień. Dodatkowo, nie jest pewne, czy rywaroksaban/ASA przynosi jakiegokolwiek dodatkowe korzyści w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia lub codziennego funkcjonowania w porównaniu z samym ASA, ponieważ dowody były ograniczone lub nie istniały wcale (CADTH 2019). W profilaktyce wtórnej u chorych z PAD, kłopidogrel, tykagrelor, ASA + tykagrelor i ASA z niską dawką rywaroksabanu są skuteczniejsze od*

monoterapii ASA i równie skuteczne w zapobieganiu MACE u chorych z PAD. Z tych czterech terapii tylko ASA z niską dawką RYW wiązała się z większym ryzykiem poważnych krwawień (Willems 2022a).

Jakość życia (COMPASS)

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami RYW + ASA vs. PLC + ASA w zakresie zmiany średniego wyniku EQ-5D względem wartości wyjściowej podczas wizyty po 2 latach ani wizyty końcowej. Dodatkowo, brak zdarzeń głównych wiązał się z najwyższą jakością życia we wszystkich analizowanych subpopulacjach (CAD i/ lub PAD, CAD + PAD, CAD + słaba funkcja nerek, CAD + HF). Najniższą wartość użyteczności odnotowano w grupie pacjentów z jednoczesnym CAD i PAD, natomiast najwyższą – w populacji ogólnej z CAD i/lub PAD. Wystąpienie zdarzenia głównego prowadziło do obniżenia jakości życia we wszystkich podgrupach. Najmniejszy spadek zaobserwowano w przypadku zawału mięśnia sercowego, natomiast największy – w przypadku udaru niedokrwiennego mózgu. Po wystąpieniu zdarzeń następowała częściowa poprawa jakości życia, jednak wartości te pozostawały niższe niż przed zdarzeniem. W przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego/udaru krwotocznego odnotowano pośredni wpływ na jakość życia oraz umiarkowaną poprawę po zdarzeniu.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia związane z krwawieniami

Populacja CAD i/ lub PAD (COMPASS / COMPAS LTOLE)

IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA raportowano poważne krwawienia (w tym zarówno ciężkie jak i umiarkowane i łagodne), poważne krwawienia prowadzące do hospitalizacji (ciężkie, umiarkowane i łagodne) oraz poważne lub niewielkie krwawienia, od łagodnego do ciężkiego stopnia nasilenia. W przypadku poważnych krwawień odnotowano IS różnice na niekorzyść RYW + ASA vs PLC+ASA - zarówno w przypadku poważnych krwawień ogółem, innych poważnych krwawień, krwawień wymagających hospitalizacji, krwawień wymagających hospitalizacji z noclegiem, poważnych krwawień zgodnie z kryteriami ISTH³⁴ oraz transfuzji w czasie 48h po krwawieniu. Najczęściej obserwowaną lokalizacją poważnych krwawień, były krwawienia żołądkowo-jelitowe występujące IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA. Niewielkie krwawienia raportowano również IS częściej w grupie chorych stosujących rywaroksaban i kwas acetylosalicylowy vs placebo i ASA (w tym niewielkie krwawienia w obrębie skóry lub miejscu wkłucia, krwawienia żołądkowo-jelitowe, w obrębie nosa oraz w obrębie układu moczowego).

Nie raportowano IS różnic dla RYW + ASA vs PLC + ASA w przypadku krwawień prowadzących do zgonu lub do narządu krytycznego dla podgrupy chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym analizowanym zgodnie ze skalą CHADS-P₂A₂RC³⁵. Nie obserwowano również IS zmian pomiędzy grupami w obrębie krwawień prowadzących do zgonu lub krwawień do narządu krytycznego oraz krwawień zgodnie z kryteriami ISTH dla podgrupy chorych wyodrębnionych zgodnie z kryteriami REACH³⁶ oraz CART³⁷.

Poważne krwawienia najczęściej leczone były przez transfuzję w czasie 48 godz. od krwawienia, którą stosowano IS częściej w grupie RYW + ASA vs PLC + ASA.

IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA raportowano poważne krwawienia w podgrupie chorych inni niż wąтли³⁸ (wskaźnik wątlności $\leq 0,2$) oraz chorzy inni niż wąтли z deficytami innymi niż sercowo-naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV $\leq 0,2$).

³⁴ Międzynarodowe Towarzystwo ds. Zakrzepicy i Hemostazy;

³⁵ zgodnie z oceną ryzyka klinicznego w skali CHADS-P₂A₂RC punkty przypisuje się w następujący sposób: 1 punkt dla zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia, wieku 65–74 r.ż., cukrzycy, aktywnego palenia tytoniu, choroby nerek i wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca; 2 punkty wiekowi ≥ 75 r.ż. i PAD. Na podstawie wyników badań walidacyjnych chorych podzielono na 2 podgrupy – niskiego/umiarkowanego ryzyka (wynik 0–3 punkty) i wysokiego ryzyka (wynik ≥ 4 punkty), w których wynik ≥ 4 był związany ze szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia MACE i zgonu z dowolnej przyczyny

³⁶ Obecność lub brak czynników ryzyka wg kryteriów REACH, tj. choroba wielonaczyniowa, HF w wywiadzie mała wartość eGFR;

³⁷ Obecność lub brak czynników ryzyka wg kryteriów CART, tj. choroba wielonaczyniowa, HF w wywiadzie, cukrzyca w wywiadzie;

³⁸ Wnioskodawca przedstawił wyniki dot. bezpieczeństwa w podziale na chorych wątlých / inni niż wąтли;

Wskaźnik poważnych krwawień ogółem zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją ISTH był niższy w otwartym przedłużeniu badania COMPASS LTOLE w porównaniu do randomizowanej fazy badania (1,01 vs 1,67 na 100 pacjentolat).

Częstość występowania poważnych krwawień zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją ISTH była niższa w COMPASS LTOLE w porównaniu z randomizowaną fazą badania w grupie stosującej RYW od początku badania (0,79 vs 1,62 na 100 PY). U chorych pierwotnie przydzielonych losowo do grupy otrzymującej PLC + ASA, częstość występowania poważnego krwawienia wg zmodyfikowanych kryteriów ISTH była podobna w obu fazach badania (1,13 dla LTOLE vs 0,98 dla COMPASS na 100 PY).

Populacja z CAD (COMPASS / COMMANDER HF)

Wyniki dla populacji CAD były zbliżone do wyników dot. bezpieczeństwa w populacji ogólnej CAD i/ lub PAD.

Poważne krwawienia ogółem raportowano IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA, w tym inne poważne krwawienia, krwawienia zgodnie z kryteriami ISTH oraz krwawienia żołądkowo-jelitowe. Dodatkowo, w grupie RYW vs PLC odnotowano IS częściej poważne krwawienia u chorych z raportowanym spadkiem hemoglobiny o ≥ 2 g/dl. Niewielkie krwawienia raportowano także IS częściej w przypadku chorych leczonych RYW + ASA vs PLC + ASA.

Populacja PAD (COMPASS / VOYAGER PAD)

Wyniki dla populacji PAD (PAD ogółem, objawowe PAD (w tym choroba tętnicy szyjnej), objawowe PAD kończyn dolnych, PAD kończyn dolnych) były zbliżone do wyników dot. bezpieczeństwa w populacji ogólnej CAD i/ lub PAD - IS częściej raportowano poważne krwawienia w grupie RYW + ASA vs PLC + ASA. Dodatkowo, w populacji PAD, IS różnicę na niekorzyść RYW + ASA raportowano w przypadku innych poważnych krwawień, krwawień zgodnie z kryteriami ISTH, krwawień żołądkowo-jelitowych i niewielkich krwawień.

Dodatkowo, w badaniu VOYAGER PAD poważne krwawienia zgodnie z kryteriami ISTH raportowano IS częściej w grupie RYW + ASA vs PLC + ASA w populacji ogólnej, podgrupie chorych poniżej 75 r.ż. oraz w populacji chorych inni niż wąтли. Poważne krwawienia wg definicji BARC³⁹ oraz niewielkie krwawienia raportowano IS częściej w grupie RYW + ASA. Nie obserwowano natomiast, w odróżnieniu od populacji CAD i/lub PAD, IS różnic w częstości występowania poważnych krwawień ogółem pomiędzy RYW + ASA vs PLC + ASA. IS różnice na niekorzyść rywaroksabanu dla poważnych krwawień ogółem odnotowano jedynie w populacji < 75 r.ż. (brak IS różnic dla częstości występowania poważnych krwawień w podgrupie chorych w zależności od wieku), nie obserwowano IS różnic w grupie chorych stosujących rywaroksaban w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w zależności od podgrupy chorych stosujących / niestosujących kłopidogrel (brak IS dla p dla interakcji).

Populacja CAD i/ lub PAD (rejestr XATOA)

Współczynnik częstości występowania poważnych krwawień ogółem raportowanych w rejestrze XATOA wyniósł 0,95 na 100 pacjentolat. W podgrupach chorych z chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek oraz którymkolwiek z czynników wysokiego ryzyka, pacjenci mieli wyższy wskaźnik częstości występowania poważnych krwawień na 100 pacjentolat niż chorzy bez obciążenia. W przypadku chorych ≥ 75 r.ż. oraz pacjentów z niewydolnością serca, wskaźnik częstości występowania poważnych krwawień na 100 pacjentolat był również wyższy niż w przypadku chorych poniżej 75 lat oraz pacjentów bez HF

Ogólna ocena bezpieczeństwa

W badaniu COMPASS nie odnotowano IS różnicy między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (>1% chorych) były zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), a częstość tych zdarzeń nie różniła się między grupą RYW+ASA i PLC+ASA. Dodatkowo, nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupami RYW + ASA vs PLC + ASA w odniesieniu do częstości występowania dowolnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w czasie leczenia (TEAE), poważnych TEAE (TESAE). Natomiast znamienne częściej w grupie RYW + ASA vs PLC + AS występowały AE zgłaszane w okresie do przerwania leczenia, TEAE związane z badaniem lekiem przeciwwzakrzepowym i trwałe przerwanie leczenia z powodu TEAE.

Również w badaniu COMMANDER HF nie odnotowano IS różnic pomiędzy RYW a PLC w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi zdarzeniami

³⁹ Akademickie Konsorcjum Badawcze Krwawień (definiowane jako krwawienie stopnia 3b lub wyższego);

niepożądanymi w obu grupach były zakażenia i zarażenia pasożytnicze. W badaniu VOYAGER PAD ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem i prowadzące do przerwania leczenia także występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów.

W XATOA zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8,4% chorych stosujących RYW, a ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem RYW u 1,9% chorych. Przerwanie leczenia RYW z powodu TEAE raportowano dla 11,5% chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 2,0% chorych. Krwawienia w czasie leczenia wystąpiły u 6,5% chorych, a ciężkie krwawienia u 1,1% chorych. TEAE ogółem wystąpiły u 34% chorych stosujących RYW, natomiast ciężkie TEAE u 17% chorych.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać, niezgodność populacji wnioskowanej względem populacji uwzględnionej w badaniach pierwotnych włączonych do AKL. Wnioskowane nie precyzuje czynników ryzyka, które definiowałyby włączenie chorych z CAD lub objawowym PAD do leczenia rywaroksabanem w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym. Dodatkowo, wyniki uzyskane w przedłużonej fazie badania COMPASS, wykazujące wzrost częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego MACE na 100 pacjentolat w odniesieniu do randomizowanej fazy badania, należy traktować z ostrożnością, ponieważ włączani do LTOLE pacjenci charakteryzowali się występowaniem niższego ryzyka niż w przypadku randomizowanej fazy badania. Wskazują na to m.in. niższe odsetki pacjentów z cukrzycą: 34,7% vs 37,7%; przewlekłą niewydolnością nerek określoną jako eGFR < <60 mL/min/1,73 m² (20,9% vs 22,4%) oraz chorobą wielonaczyniową (21,6% vs 22,6%)⁴⁰. Co więcej, w uwzględnionym badaniu COMMANDER HF, ok. 93% chorych stosowało kwas acetylosalicylowy w ramach leczenia wspomagającego (BSC). Schemat dawkowania ASA w obu ramionach badania (RYW + BSC vs PLC + BSC) był niejednorodny, tj. ok. 57% pacjentów w ramieniu rywaroksabanu (ok. 60% w grupie placebo) otrzymywało ASA w monoterapii, a 36,2% (ok. 33% w grupie placebo) w skojarzeniu z tienopirydyną. Taka heterogeniczność leczenia przeciwplatekowego w obrębie ramienia BSC utrudnia jednoznaczną interpretację wpływu RYW w kontekście jego stosowania w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym w populacji pacjentów z CAD. Warto zauważyć, że jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z badania COMPASS było konieczność stosowania przez pacjentów podwójnej terapii przeciwplatekowej, innej terapii przeciwplatekowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej, stosowanej natomiast w ramach BSC w badaniu COMMANDER HF. Co więcej, wysoki odsetek pacjentów stosujących prewencję wtórną w badaniu COMPASS oznacza, że pacjenci w badaniu znajdowali się pod optymalną opieką farmakologiczną już na początku obserwacji. W takim kontekście, ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych mogło być niższe. Jednocześnie, efekt terapeutyczny wykazany w badaniu może być w dużej mierze uzależniony od synergii między RYW a innymi stosowanymi lekami - a więc trudny do powtórzenia w populacjach, w których leczenie podstawowe jest mniej intensywne.

⁴⁰ na podstawie publikacji Eikelboom 2022

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

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania rywaroksabanu (Mibrex) przyjmowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Technika analityczna i porównywane interwencje

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) oraz analizę kosztów i konsekwencji.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (14-letni dla populacji chorych na CAD, 16-letni dla populacji chorych na PAD i 15-letni dla populacji chorych na CAD+PAD).

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Opracowano model Markowa w programie MS Excel. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Długość cyklu w modelu wynosi 3 miesiące. Zastosowano korektę połowy cyklu. Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rys. 2. [redacted]

Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Średni wiek wejściowy w modelu dla chorych na PAD / CAD+PAD / CAD określono na 67,90 / 68,30 / 69,00 lat (na podstawie badania COMPASS). W modelu uwzględniono charakterystykę pacjentów z badania COMPASS (Anand 2018) i VOYAGER PAD (Bonaca 2020).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty leczenia zdarzeń głównych;
- koszty leczenia zdarzeń dodatkowych;
- koszty wynikające ze zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i innych niż sercowo-naczyniowe.

Koszty leku Mibrex

Proponowaną cenę zbytu netto leku Mibrex wraz z ceną urzędową oraz hurtową zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wnioskowana cena leku Mibrex

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Jako iż wnioskowany lek jest produkowany na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, Wnioskodawcy przysługuje 10%-owa obniżka dopłaty świadczeniobiorcy

Koszty kwasu acetylosalicylowego

Kwas acetylosalicylowy (ASA) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych, jego koszt oszacowano na podstawie Bazy leków – Medycyna Praktyczna, Bazy leków - DOZ Apteka Dbam o zdrowie oraz Bazy leków - LekInfo24. Koszt za 1 mg ASA oszacowano jako średnią kosztu za 1 mg poszczególnych prezentacji produktów leczniczych zawierających kwas acetylosalicylowy. Koszty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Koszt ASA

Substancja czynna	Koszt za 1 mg		Koszt na 3-miesięczny cykl	
	Persp. płatnika publicznego	Persp. wspólna	Persp. płatnika publicznego	Persp. wspólna
ASA	0,00	0,004	0,00	32,55

Dawkowanie

Na podstawie ChPL Mibrex określono dawkę rywaroksabanu na 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (przyjęto dawkę dobową ASA wynoszącą 100 mg).

Koszty leczenia zdarzeń głównych

Uwzględniono koszty hospitalizacji (niezakończonych zgonem), opieki ambulatoryjnej oraz rehabilitacji dla następujących zdarzeń głównych: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny mózgu, krwawienie wewnątrzczaszkowe/udar krwotoczny. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Koszty leczenia zdarzeń głównych

Zdarzenie dodatkowe	Źródło	Koszt leczenia [PLN]
Koszt hospitalizacji (niezakończonych zgonem)		
zawał mięśnia sercowego*	Perspektywa NFZ/wspólna	wycena punktowa grup JGP E04, E05G, E06G, E10, E11, E12G, E15, E16, E17G, E22E i E22F na podstawie <i>Zarządzenia leczenia szpitalne</i> ⁴¹ oraz <i>Informatora o umowach NFZ 2024</i> ^{42**}
udar niedokrwieny mózgu*		wycena punktowa grup JGP A48, A49 i A50 na podstawie <i>Zarządzenia leczenia szpitalne</i> oraz <i>Informatora o umowach NFZ 2024</i> ^{**}
krwawienie wewnątrzczaszkowe/udar krwotoczny*		wycena punktowa grup JGP A48, A49 i A50 na podstawie <i>Zarządzenia leczenia szpitalne</i> oraz <i>Informatora o umowach NFZ 2024</i> ^{**}
Koszt opieki ambulatoryjnej		
po zawale mięśnia sercowego	Perspektywa NFZ/wspólna	<i>Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego</i> (raport AOTMIT, dane dotyczące kosztów i powszechności wizyt w gabinecie kardiologicznym chorych po zawale mięśnia sercowego); <i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> ⁴³ (wartości punktowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych dot. opieki ambulatoryjnej); Informator o umowach NFZ 2024 ^{**}
po udarze niedokrwienym mózgu, krwawieniu wewnątrzczaszkowo		<i>Gierlotka 2018</i> (dane dotyczące kosztów i powszechności opieki ambulatoryjnej stosowanej przez chorych po udarze mózgu); <i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> (wartości punktowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych dotyczących opieki ambulatoryjnej); Informator o umowach NFZ 2024 ^{**}

⁴¹ Zarządzenie nr 120/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne oraz leczenia szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

⁴² <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>

⁴³ Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Zdarzenie dodatkowe		Źródło	Koszt leczenia [PLN]
Koszt hospitalizacji (niezakończony zgonem)			
wym/udarze krwotocznym			
Koszt rehabilitacji			
po zawale mięśnia sercowego	Perspektywa NFZ/wspólna	Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego (raport AOTMiT 2015 ⁴⁴)	1 051,72 ^{^^}
po udarze niedokrwiennym mózgu, krwawieniu wewnątrzczaszkowym/udarze krwotocznym	Perspektywa NFZ##	AE Xarelto 2019 ⁴⁵ z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem publikowanych przez GUS (Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych) za okres od października 2019 roku do września 2024 roku ⁴⁶	4601,06 ^{^^^}
			116,07 ^{###}
			4864,14 ^{^^^}
			252,45 ^{###}

* liczbę hospitalizacji określono na podstawie Statystyk NFZ

** oszacowano średnią wycenę punktu dla uwzględnionych świadczeń

*** koszt średni ważony liczbą hospitalizacji

[^] Z uwagi na brak danych dotyczących średniej liczby takich konsultacji w kolejnych latach po zawale mięśnia sercowego przyjęto, że koszt opieki ambulatoryjnej w kolejnych latach po zawale będzie taki sam jak w pierwszym roku, koszt w cyklu 3-miesięcznym

^{^^} iloczyn średnich kosztów rehabilitacji (4 572,68 PLN) i odsetka chorych po zawale mięśnia sercowego stosujących rehabilitację (23%)

[#] na cykl (3-miesięczny). Z uwagi na brak danych dotyczących średniej liczby wizyt w kolejnych latach po udarze mózgu przyjęto, że częstość wizyt, które odbywa chory poudarowy w kolejnych latach po udarze będzie taka sama jak w pierwszym roku, tj. 0,41 wizyt na cykl (3-miesięczny). Koszt takiej wizyty przyjęto na poziomie porady W11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu), której koszt wynosi 70,79 zł (44 pkt).

^{^^^} pierwsze trzy miesiące

^{##} Jako koszt pierwszego roku rehabilitacji po udarze niedokrwiennym mózgu, krwawieniu wewnątrzczaszkowym/udarze krwotocznym przyjęto sumę kosztów dotyczących pierwszych 3 miesięcy od zdarzenia oraz trzykrotność kosztów kwartalnych powyżej 3 miesięcy od zdarzenia. Natomiast jako koszt drugiego i kolejnych lat rehabilitacji po udarze niedokrwiennym mózgu, krwawieniu wewnątrzczaszkowym/udarze krwotocznym przyjęto czterokrotność kosztów kwartalnych powyżej 3 miesięcy od zdarzenia.

^{###} Powyżej 3 mies., wartość kwartalna

Koszty leczenia zdarzeń dodatkowych (hospitalizacja)

Uwzględniono następujące zdarzenia dodatkowe: mniejsze krwawienie, poważne krwawienie pozaczaszkowe, ostre niedokrwienie kończyn, mniejsza amputacja, poważna amputacja, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Przyjęto założenie, iż koszty związane z powyższymi zdarzeniami dodatkowymi naliczane są w cyklu, w którym dane zdarzenie dodatkowe wystąpiło. Koszty leczenia hospitalizacji zdarzeń dodatkowych i sposób ich oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Koszty leczenia zdarzeń dodatkowych, perspektywa NFZ/wspólna

Zdarzenie dodatkowe	Źródło	Koszt leczenia [PLN]
Mniejsze krwawienie*	Wycena punktowa grup JGP C43, C44, C57, C64, D05, D37E i D37F na podstawie Zarządzenia leczenie szpitalne oraz Informatora o umowach NFZ 2024 ^{***}	2 428,36 ^{**}
Poważne krwawienie pozaczaszkowe*	Wycena punktowa grup JGP F61, F62, F66, P12 i S11 na podstawie Zarządzenia leczenie szpitalne oraz Informatora o umowach NFZ 2024 ^{***}	6 711,75 ^{**}

⁴⁴ Raport Nr: AOTMiT-WT-553-13/2015,

https://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/raporty/SZP_OWZ/AOTMiT_WT_553_13_2015_OZW_kompleksowa_raport.pdf

⁴⁵ analiza ekonomiczna do zlecenia nr 79/2019 AOTMiT

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/079/AW/03_AW_OT.4330.12.2019_Xarelto_AE_2019.06.19.pdf

⁴⁶ <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/>

Zdarzenie dodatkowe	Źródło	Koszt leczenia [PLN]
Ostre niedokrwienie kończyn	Wycena punktowa grupy JGP Q66 na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i> oraz <i>Informatora o umowach NFZ 2024</i> ***	5 240,02
Mniejsza amputacja*	Wycena punktowa grup JGP H74E i H74F na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i> oraz <i>Informatora o umowach NFZ 2024</i> ***	3 015,69**
Poważna amputacja	Wycena punktowa grupy JGP H72 na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i> oraz <i>Informatora o umowach NFZ 2024</i> *** oraz koszt związany z protezami na podstawie <i>Komunikatu o realizacji i refundacji zleceń na wyroby medyczne za okres od stycznia do grudnia 2023 r.</i> ⁴⁷	15 608,86 [^]
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*	Wycena punktowa grup JGP D16 i E55 na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i> oraz <i>Informatora o umowach NFZ 2024</i> ***	7 319,42 PLN**

* liczbę hospitalizacji określono na podstawie Statystyk NFZ

** koszt średni ważony liczbą hospitalizacji

*** średnia wycena punktu dla uwzględnionych świadczeń

[^] suma kosztu hospitalizacji w ramach grupy JGP H72 (11 659,40 PLN) oraz kosztu związanego z protezami (3 949,45 PLN)

Koszty leczenia zgonów z przyczyn CV i innych niż CV (hospitalizacje)

Uwzględniono koszty hospitalizacji: zgonu z powodu wystąpienia zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwinnego mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowego, udaru krwotocznego i zgonu z powodu wystąpienia poważnego krwawienia pozaczaszkowego, który zaliczono do zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 43. Koszty leczenia zdarzeń dodatkowych, perspektywa NFZ/wspólna

Hospitalizacja zakończone zgonem	Źródło	Koszt leczenia [PLN]
Zgon w przypadku zawału mięśnia sercowego*	Wycena punktowa grup JGP E04, E05G, E06G, E10, E11, E12G, E15, E16, E17G, E22E i E22F na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i> oraz <i>Informatora o umowach NFZ 2024</i> ***	15 365,92**
Zgon w przypadku udaru niedokrwinnego mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowego, udaru krwotocznego*	Wycena punktowa grup JGP A48, A49 i A50 na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i> oraz <i>Informatora o umowach NFZ 2024</i> ***	7 918,17**
Zgon w przypadku poważnego krwawienia pozaczaszkowego*	Wycena punktowa grup JGP F61, F62, F66, P12 i S11 na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i> oraz <i>Informatora o umowach NFZ 2024</i> ***	6 852,08**
Zgon z powodu innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe	Minimum kosztów zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwinnego mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowego, udaru krwotocznego, poważnego krwawienia pozaczaszkowego	6 852,08

* liczbę hospitalizacji określono na podstawie Statystyk NFZ

** koszt średni ważony liczbą hospitalizacji

*** średnia wycena punktu dla uwzględnionych świadczeń

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu dla poszczególnych interwencji w populacji PAD określono na podstawie danych z badań klinicznych COMPASS oraz VOYAGER PAD, a w populacji CAD+PAD oraz CAD na podstawie danych z COMPASS. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.2 AE Wnioskodawcy. W analizie podstawowej dla zdarzeń głównych oraz zdarzeń dodatkowych uwzględniono wzrost ryzyka ich wystąpienia wraz z wiekiem (HR = 1,03) na podstawie danych z publikacji Wilson 2012, analogicznie przyjęto w przypadku zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 1,05). Gdy prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu

⁴⁷ <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3092,raport-miesieczny-z-refundacji-wyrobow-medycznych/resource/55852/table>

z dowolnej przyczyny we wnioskowanych subpopulacjach chorych było niższe niż w populacji generalnej, uwzględniano śmiertelność określoną na podstawie tablic trwania życia GUS.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia określono na podstawie danych dotyczących jakości życia uzyskanych z badania COMPASS przedstawionych w raporcie NICE TA607:



Uwzględniono też współczynnik korygujący użyteczność chorych w zależności od wieku (na podstawie publikacji Golicki 2021). Ponadto, *Ze względu na zaobserwowany spadek wartości użyteczności EQ-5D w populacji generalnej w Polsce, oszacowano współczynnik korygujący, który jest ilorazem wagi użyteczności dla danego roku życia oraz wagi użyteczności dla zaokrąglonego w dół do jedności wieku początkowego (67 r.ż. dla PAD, 68 r.ż. dla CAD+PAD oraz 69 r.ż. dla CAD)*. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3 AE Wnioskodawcy.

Uwzględniono również obniżkę użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń dodatkowych (tabela poniżej). *Przyjęto założenie, iż czas trwania obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia danego zdarzenia dodatkowego odpowiada długości jednego cyklu w modelu, tj. 3 miesiące.*

Tabela 44 Wartości obniżek użyteczności wynikających z wystąpienia zdarzeń dodatkowych

Zdarzenie dodatkowe	Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia zdarzenia dodatkowego	Źródło
Mniejsze krwawienie	-0,019	Przyjęto taką samą obniżkę użyteczności dla poważnego krwawienia pozaczaszkowego
Poważne krwawienie pozaczaszkowe	-0,019	Raport NICE TA607
Ostre niedokrwienie kończyn	-0,157	Raport NICE TA607
Mniejsza amputacja	-0,100	Raport NICE TA607
Poważna amputacja	-0,175	Raport NICE TA607
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	-0,111	Raport NICE TA607

5.1.3. Informacje na podstawie innych źródeł

5.1.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

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

Informacje z ChPL Mibrex

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u chorych otrzymujących rywaroksaban były krwawienia. Najczęściej zgłaszanymi krwawieniami były krwawienia z nosa (4,5%) i krwotok z przewodu pokarmowego (3,8%).

Pozostałe informacje, w tym klasyfikację i częstość występowania działań niepożądanych u chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży według klasyfikacji układów i narządów (wg MedDRA) przedstawiono w rozdz. 8.1.2 AKL Wnioskodawcy.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Uwagi ogólne: U chorych obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwienych z CAD/PAD, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę badano wyłącznie w skojarzeniu z ASA.
U chorych po niedawno przebyłym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z samą substancją przeciwplatekową ASA lub z ASA plus krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu. Jeśli konieczne jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej z kłopidogrelem, powinno być ono krótkotrwałe; należy unikać stosowania długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej. Jednoczesne leczenie z innymi substancjami przeciwplatekowymi takimi jak prasugrel lub tykagrelor nie było badane i nie jest zalecane. W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego.
- Ryzyko krwotoku: podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, chorzy otrzymujący lek Mibrex są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie leku. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Mibrex, jeśli wystąpi poważny krwotok. W badaniach klinicznych w czasie długotrwałego leczenia rywaroksabanem oprócz pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowopłciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesiączkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogłyby być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. U chorych z wymienionych poniżej podgrup istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Z tego powodu należy rozważyć, pod względem profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Mibrex w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwplatekową u chorych ze stwierdzonym zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia. Ponadto, po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować tych chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości. W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia. Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny.

Pozostałe specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności opracowane na podstawie ChPL Mibrex przedstawiono w rozdz. 8.1.1 AKL Wnioskodawcy.

RMP Mibrex

Informacje dot. istotnych zagrożeń dla produktu leczniczego Mibrex wskazanych w Planie Zarządzania Ryzykiem:

- istotne zidentyfikowane ryzyko – krwotok;
- istotne potencjalne ryzyko – toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu;
- brakujące informacje o następujących grupach chorych i procedurach medycznych:
 - chorzy z poważnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min);
 - interwencyjne leczenie prokoagulacyjne w przypadku nadmiernego krwotoku;
 - chorzy otrzymujący jednocześnie ogólnoustrojowe inhibitory CYP3A4 lub glikoproteinę P (P-gp) inne niż azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol) i inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir);
 - kobiety w ciąży lub karmiące piersią;
 - chorzy z migotaniem przedsionków i sztuczną zastawką serca;
 - długa terapia w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, profilaktyce udaru u chorych z migotaniem przedsionków i ostrego zespołu wieńcowego w warunkach rzeczywistych;
 - chorzy z istotnymi klinicznie schorzeniami wątroby (poważne zaburzenia czynności wątroby/klasa C w skali Child-Pugh);
 - chorzy poniżej 18 roku życia.

FDA 2023

Ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem rywaroksabanu obejmują:

- zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowych po przedwczesnym przerwaniu leczenia;
- ryzyko krwawienia;
- u chorych poddawanych znieczuleniu lub naktuciu kręgosłupa mogą pojawić się krwiaki nadtwardówkowe lub rdzeniowe, mogące powodować trwałą paraliż;
- stosowanie u chorych z zaburzeniami czynności nerek – należy unikać lub dostosować dawkę; stosowanie u chorych z zaburzeniami czynności wątroby – należy unikać stosowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby typu B i C lub związanymi z koagulopatią;
- stosowanie z P-gp i silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A – należy unikać;
- stosowanie środków przeciwzakrzepowych – należy unikać jednoczesnego stosowania;
- krwotok związany z ciążą – stosować z ostrożnością;
- stosowanie protetycznych zastawek serca – stosowanie niezalecane;
- ostra zatorowość płucna u chorych niestabilnych hemodynamicznie lub chorych wymagających trombolizy lub embolektomii płucnej;
- zwiększone ryzyko zakrzepicy u chorych na potrójnie dodatni zespół antyfosfolipidowy.

W dokumencie FDA 2023 wskazano, że do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (>5%) obserwowanych w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (u dorosłych chorych) należy krwawienie.

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: agranulocytoza, małopłytkowość;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: żółtaczką, cholestaza, zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie komórek wątroby);
- zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy;
- zaburzenia układu nerwowego: niedowład połowiczny;
- zaburzenia nerek: nefropatia związana ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: eozynofilowe zapalenie płuc;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zespół Stevensa-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS).

Dodatkowo zidentyfikowano inne dokumenty wydane przez FDA podsumowujące potencjalne sygnały dotyczące ciężkiego ryzyka/nowe informacje dot. bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS), w których przedstawiono potencjalne zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania rywaroksabanu tj. krwotoku miesięczkowego, zapalenia naczyń, uszkodzenia wątroby oraz ostrego uszkodzenia nerek. Zgodnie z komunikatami FDA, konieczność podejmowania działań regulacyjnych w nawiązaniu do ostrego uszkodzenia nerek jest w trakcie oceny, natomiast nie jest konieczne podejmowanie działań w nawiązaniu do krwotoku miesięczkowego, zapalenia naczyń oraz uszkodzenia wątroby.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC⁴⁸

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i/ lub WHO UMC (dostęp: 30.06.2024 r.) należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia żołądka i jelit (44 056 / 53 601 zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (25 944 / 30 866 zdarzeń), zaburzenia naczyniowe (24 494/ 26 360 zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach(24 575 zdarzeń – WHO UMC), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (17 088 zdarzeń – ADRReports) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (16 567 / 22 535 zdarzeń).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych z PAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 93 449 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 93 324 PLN/QALY w z perspektywy wspólnej.

⁴⁸ zdarzenia niepożądane przedstawione dla substancji aktywnej bez wyszczególnienia stosowanej dawki;

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych na CAD+PAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 178 249 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 177 602 PLN/QALY w z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych na CAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 173 633 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 173 008 PLN/QALY w z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności⁴⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45 Wyniki analizy CUA – RYW+ASA vs ASA w populacji chorych na PAD

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	RYW+ASA	ASA	RYW+ASA	ASA
Populacja chorych na PAD				
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]	8 359,00		8 347,78	
Efekt [QALY]	8,00	7,91	8,00	7,91
Efekt inkrementalny [QALY]	0,09		0,09	
ICUR [PLN/QALY]	93 449,25		93 323,87	
Populacja chorych na CAD+PAD				
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]	8 641,08		8 609,72	
Efekt [QALY]	7,35	7,30	7,35	7,30
Efekt inkrementalny [QALY]	0,05		0,05	
ICUR [PLN/QALY]	178 248,88		177 601,93	
Populacja chorych na CAD				
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]	8 210,29		8 180,69	
Efekt [QALY]	7,05	7,01	7,05	7,01
Efekt inkrementalny [QALY]	0,05		0,05	
ICUR [PLN/QALY]	173 633,39		173 007,53	

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy mieszczą się w zakresie (w zależności od uwzględnionej populacji i perspektywy) od 36,36 PLN do 70,35 PLN.

Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

⁴⁹ 217 641 zł/QALY

Tabela 46 Progowa CZN za opak. Leku Mibrex

Cena progowa leku Mibrex		
Populacja	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
PAD	70,31	70,35
CAD+PAD	36,36	36,48
CAD	37,38	37,50

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

[Redacted content]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zaprezentowano w rozdz. 9.1 AE Wnioskodawcy oraz w modelu farmakoekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono wykonując 1 000 symulacji metodą Monte Carlo. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Mibrex wynosi [Redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej w każdej z wnioskowanych subpopulacji chorych.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie graficznej wnioskodawca zamieścił w rozdz. 10.2 AE.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja w analizie ekonomicznej została określona zgodnie z wnioskiem i dodatkowo została podzielona na subpopulacje.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Szczegółowy komentarz dot. komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął dożywotni horyzont czasowy, różniący się w zależności od analizowanej populacji (14-letni dla populacji chorych na CAD, 16-letni dla populacji chorych na PAD i 15-letni dla populacji chorych na CAD+PAD).
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Przeгляд użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony w bazie informacji medycznej Medline.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wykorzystany zestaw użyteczności pochodził z raportu NICE TA607 i dotyczył populacji chorych z badania COMPASS, tj. badania włączonego do analizy klinicznej.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 12 AE):

W analizie podstawowej uwzględniono wzrost ryzyka wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wraz z wiekiem.

- Przyjęto założenie, iż koszty związane ze zdarzeniami dodatkowymi naliczane są w cyklu, w którym dane zdarzenie dodatkowe wystąpiło.
- (...) przyjęto założenie, iż czas trwania obniżki użyteczności wynikającej z wystąpienia danego zdarzenia dodatkowego odpowiada długości jednego cyklu w modelu, tj. 3 miesiące.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wybór dożywotniego 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 dożywotnim horyzoncie czasowym są jednak obarczone niepewnością.

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest także brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 47 miesięcy). W AE wnioskodawcy ryzyko zdarzeń głównych oraz zgonów sercowo-naczyniowych oszacowano przy uwzględnieniu wzrostu ryzyka zgodnie z danymi z publikacji Wilson 2012 (HR=1,03 dla zdarzeń głównych i HR=1,05 dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych). 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.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdz. 12 AE):

- *Przyjęcie parametrów klinicznych na podstawie badania COMPASS (wiek, odsetek płci żeńskiej) dla chorych na PAD, CAD+PAD, CAD związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.*

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu poprzez użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów.

Walidacja zewnętrzna

Przeprowadzono ocenę zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Wnioskodawca przeprowadził porównanie wykonanej AE z modelem opisanym w ramach raportu NICE TA607. Uznał zastosowane podejście dotyczące modelowania za zasadne i odpowiadające odzwierciedleniu przebiegu choroby PAD i CAD.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wykonał porównanie modelu opisanego w AE z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 12 publikacji [NICE TA607, Lamy 2024, Lamy 2023, Pinheiro 2022, Ferrara 2021, Spoorendonk 2021, Lee 2021, Soini 2020, Cowie 2020, Petersohn 2020, Gonzalez-Juanatey 2020, Zomer 2019]. W ocenie Wnioskodawcy w zakresie przyjętej metodyki AE zaobserwowano liczne podobieństwa w stosunku do odnalezionych publikacji, natomiast rozbieżności obejmowały: wnioskowanie w zakresie opłacalności kosztowej (Lee 2021, w pozostałych odnalezionych analizach ekonomicznych wykazano opłacalność kosztową stosowania RYW+ASA vs ASA), długość cyklu w modelu (Lamy 2024, Lamy 2023, Lee 2021, Zomer 2019, w przeważającej większości odnalezionych analiz ekonomicznych uwzględniono długość cyklu taką samą jak w niniejszej analizie), stany zdrowia uwzględnione w modelu (w modelach opisanych w publikacjach Lamy 2024, Lamy 2023 uwzględniono 2 stany zdrowia), stopę dyskonta wyników zdrowotnych i kosztów (różnice wynikają z odmiennych wytycznych Agencji HTA w poszczególnych krajach). Odnalezione analizy w ocenie Wnioskodawcy potwierdzają prawidłowość przyjętych założeń oraz poprawność generowanych wyników. Szczegółowe wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli 60 AE Wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wykazała ograniczenia, jednak zostały one zaadresowane w analizie wrażliwości. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania rywaroksabanu (Mibrex) przyjmowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych z PAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 93 449 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 93 324 PLN/QALY w z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych na CAD+PAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 178 249 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 177 602 PLN/QALY w z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych na CAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 173 633 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 173 008 PLN/QALY w z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności⁵⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Mibrex wynosi [] w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej w każdej z wnioskowanych subpopulacji chorych.

Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy mieszczą się w zakresie (w zależności od uwzględnionej populacji i perspektywy) od 36,36 PLN do 70,35 PLN.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia analizy ekonomicznej, w tym brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 47 miesięcy). W AE wnioskodawcy ryzyko zdarzeń głównych oraz zgonów sercowo-naczyniowych oszacowano przy uwzględnieniu wzrostu ryzyka zgodnie z danymi z publikacji Wilson 2012 (HR=1,03 dla zdarzeń głównych i HR=1,05 dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych). 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. Ponadto w przypadku subpopulacji CAD+PAD uwzględniono wyniki z badania COMPASS dla całkowitej populacji z badania COMPASS, ze względu na to, iż wyniki w ramach analizy klinicznej dotyczące subpopulacji CAD+PAD raportowano wyłącznie dla złożonych punktów końcowych.

⁵⁰ 217 641 zł/QALY

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mibrex (rywaroksaban, RYW) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym okres od stycznia 2025 r. do końca grudnia 2026 r.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Dla każdego ze scenariuszy przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej (CAD bez PAD, CAD+PAD, PAD bez CAD) oraz z podziałem na subpopulacje: CAD bez PAD; CAD+PAD oraz PAD bez CAD.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym produkt Mibrex nie podlega refundacji ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, a wszyscy pacjenci stosują kwas acetylosalicylowy (ASA).

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie produktu Mibrex ze środków publicznych w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD), obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania.

Warianty analizy

Każdy ze scenariuszy rozważano w 3 wariantach (minimalnym, prawdopodobnym, maksymalnym). Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla kluczowych założeń analizy.

Instrument podziału ryzyka

Wnioskodawca nie proponuje instrumentu dzielenia ryzyka.

Grupa limitowa

Wnioskodawca zaproponował refundację leku w ramach istniejącej grupy limitowej: 22.1., *Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa*.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] chorych na CAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, u których wystąpiło zdarzenie niedokrwienne stosujących długoterminową profilaktykę z zastosowaniem ASA w Polsce oraz liczby chorych na PAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, u których wystąpiło zdarzenie niedokrwienne

[Redacted]

⁵¹ Rejestr REACH miał na celu zebranie danych międzynarodowych w celu rozszerzenia wiedzy na temat czynników ryzyka wystąpienia miażdżycy i zdarzeń niedokrwiennych w warunkach ambulatoryjnych.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym przyjęto, [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Udziały RYW w rynku w scenariuszu nowym w zależności od subpopulacji przyjęto na podstawie [REDAKTOWANE]

Szczegóły prezentuje poniższa tabela:

Tabela 48 Udziały w rynku – populacja zastana* i nowi chorzy (źródło: BIA wnioskodawcy)

Terapia	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy			
		Populacja zastana*		Nowi chorzy	
		Udziały na koniec I roku	Udziały na koniec II roku	Udziały na koniec I roku	Udziały na koniec II roku
CAD bez PAD					
RYW+ASA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ASA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
CAD+PAD					
RYW+ASA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ASA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
PAD bez CAD					
RYW+ASA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ASA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* tj.: chorzy wcześniej leczeni, kontynuujący leczenie

ASA – kwas acetylosalicylowy, aspiryna; CAD – choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease); PAD – choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease); RYW – rywaroksaban

Koszty

W modelu uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków; koszty leczenia zdarzeń głównych; koszty leczenia zdarzeń dodatkowych; koszty wynikające ze zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i innych niż sercowo-naczyniowe.

Bezpośrednie koszty medyczne zostały oparte na modelowaniu ekonomicznym, szerzej opisanym w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA oraz w rozdz. 2.6 AWB wnioskodawcy.

Dawkowanie

Dawkowanie rywaroksabanu przyjęto na podstawie ChPL Mibrex, natomiast dawkowanie kwasu acetylosalicylowego przyjęto na poziomie 100 mg.

Inne założenia

⁵² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Mibrex w wariantach podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku refundacji⁵³.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, spośród [redacted] pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w I roku refundacji, [redacted] to pacjenci z CAD, [redacted] to pacjenci z PAD, a [redacted] to pacjenci z CAD+PAD. W II roku refundacji, spośród [redacted] pacjentów [redacted] to pacjenci z CAD, [redacted] to pacjenci z PAD a [redacted] to pacjenci z CAD+PAD.

Tabela 49 Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	CAD bez PAD	[redacted]	[redacted]
	CAD+PAD	[redacted]	[redacted]
	PAD bez CAD	[redacted]	[redacted]
	CAD bez PAD, CAD+PAD, PAD bez CAD	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	CAD bez PAD	[redacted]	[redacted]
	CAD+PAD	[redacted]	[redacted]
	PAD bez CAD	[redacted]	[redacted]
	CAD bez PAD, CAD+PAD, PAD bez CAD	[redacted]	[redacted]

CAD – choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease); PAD – choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease)

W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Mibrex w populacji ogólnej (tj.: CAD bez PAD, CAD+PAD oraz PAD bez CAD) nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 37,3 mln PLN w I. roku refundacji i 64,9 mln PLN w II. roku refundacji.

Uwzględniając podział na poszczególne subpopulacje, w populacji pacjentów z CAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 5,12 mln PLN i 9,18 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.

W populacji pacjentów z PAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 31,57 mln PLN i 54,58 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.

W populacji pacjentów z CAD+PAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 0,61 mln PLN i 1,11 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.

Łączne wydatki z perspektywy NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

⁵³ populacja łącznie tj.: pacjenci CAD bez PAD, CAD+PAD oraz PAD bez CAD

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN], wskazania: CAD bez PAD, CAD+PAD, PAD bez CAD (łącznie)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty rywaroksabanu	0,00	0,00
Koszty pozostałe*	39 223 317,35	91 274 592,96
Koszty sumaryczne	39 223 317,35	91 274 592,96
Scenariusz nowy		
Koszty rywaroksabanu	41 596 165,04	81 063 811,36
Koszty pozostałe*	34 925 672,64	75 072 586,91
Koszty sumaryczne	76 521 837,68	156 136 398,27
Koszty inkrementalne		
Koszty rywaroksabanu	41 596 165,04	81 063 811,36
Koszty pozostałe*	-4 297 644,71	-16 202 006,05
Koszty sumaryczne	37 298 520,33	64 861 805,31

* koszty pozostałe obejmują: koszty ASA, koszty leczenia zdarzeń głównych; koszty leczenia zdarzeń dodatkowych; koszty wynikające ze zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i innych niż sercowo-naczyniowe

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 2.8.2 AWB wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. 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/?	Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone [redacted]. Eksperti ankietowani przez Agencję wskazali, iż liczba pacjentów, którzy będą stosować lek Mibrex w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej może mieścić się w zakresie od 40 tys. do 160 tys. (dorośli chorzy z CAD lub PAD obciążeni wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych). Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca na [redacted]

Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Mibrex nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych oraz z uwagi na złożoność wnioskowanego wskazania nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zadeklarowana liczba opakowań we wniosku refundacyjnym produktu Mibrex wystarczy na pokrycie zapotrzebowania na lek w II. roku analizy wariantu podstawowego i minimalnego, nie pokryje natomiast zapotrzebowania I. roku i wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności –30% w aptece na receptę, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach istniejącej grupy limitowej 22.1., Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa dla wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono analizę scenariuszy dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 6 i 7 AWB wnioskodawcy):

[Redacted content]

Komentarz analityków AOTMiT:

Analitycy Agencji zgadzają się z ograniczeniem wskazanym przez Wnioskodawcę, [Redacted content] Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na uwagę Agencji przedstawioną w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazał, że: [Redacted content]

[Redacted content] Odpowiedzi ekspertów ankietowanych przez Agencję były zróżnicowane. Prof. Anna Tomaszuk-Kazberuk oraz prof. Andrzej Surdacki wskazali, iż odsetek pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy (ASA) w monoterapii po wprowadzeniu do refundacji Mibrex nie zmieni się, bądź możliwy będzie niewielki spadek. Natomiast prof. Waldemar Banasiak wskazał, że odsetek pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy (ASA) w monoterapii po wprowadzeniu do refundacji Mibrex będzie mógł zmniejszyć się nawet

o połowę. Biorąc pod uwagę powyższe, określenie udziałów leku Mibrex w scenariuszu nowym jest obarczone znaczną niepewnością.

- *Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: [redacted] publikacji Stępińska 2014, Bhatt 2006 oraz Otwartych danych NFZ.*

Komentarz analityków AOTMiT:

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ, danych literaturowych i [redacted]. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy, podkreślono, że nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych pozwalających na określenie populacji docelowej i rozpowszechnienia terapii lekiem Mibrex: „ [redacted]”

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ oraz wystąpili o opinie eksperckie.

Według danych NFZ w latach 2023 i 2024 r. liczba pacjentów (unikalne numery PESEL dla danego rozpoznania) dla jednego z rozpoznań głównych i/lub współistniejących wg ICD-10: I20 – I25; I70I I73 i I74 w wieku powyżej 18 r.ż. (wraz z podkodami) mieściła się (w zależności od rozpoznania) w zakresie od 369 do 1 174 371 pacjentów. Z uwagi na fakt, iż u części pacjentów rozpoznania mogą się pokrywać, nie można określić ich sumarycznej liczby, z tego też względu na podstawie danych NFZ nie można precyzyjnie określić liczebności populacji wnioskowanej.

Eksperti ankietowani przez Agencję wskazali, iż liczba pacjentów, którzy będą stosować lek Mibrex w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej może mieścić się w zakresie od 40 tys. do 160 tys. (dorośli chorzy z CAD lub PAD obciążeni wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych). Ze względu na ograniczenia czasowe oraz ograniczenia i złożoność modelu odstąpiono od przeprowadzenia szczegółowych obliczeń własnych. Można jednak założyć, iż przy przyjęciu maksymalnej wartości oszacowań wielkości populacji wskazanej przez ekspertów (tj.: 160 tys. chorych), danych wejściowych do modelu (tj.: przyjętych odsetków) oraz faktu liniowego wchodzenia pacjentów do modelu, wydatki inkrementalne mogą wzrosnąć dwukrotnie względem wariantu podstawowego

Z uwagi na złożoność wskazania refundacyjnego, oszacowanie populacji docelowej wymagało zastosowania szeregu założeń opartych o różne źródła. Zastosowanie tak dużej liczby parametrów ograniczających populację może wpływać na obniżenie wiarygodności oszacowań. Z tego samego względu brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

- *W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji docelowej rozpocznie leczenie w styczniu, 1/12 populacji po upływie miesiąca itd.*

Komentarz analityków AOTMiT:

Biorąc pod uwagę niepewność oszacowań populacyjnych, założone udziały w rynku oraz przyjęcie liniowego wchodzenia pacjentów do modelu, rzeczywisty wpływ na budżet może być wyższy niż oszacowany.

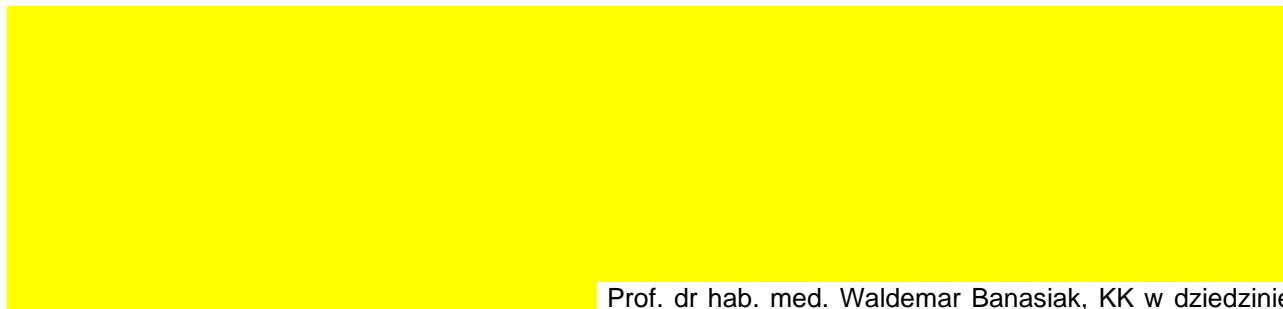
- *Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje zwiększenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego (oraz z perspektywy wspólnej). Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że wnioski te nie zmieniają się w przypadku przyjmowania do kalkulacji alternatywnych wartości parametrów i realizacji alternatywnych scenariuszy analizy.*

Komentarz analityków AOTMiT:

Wyniki analizy wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wskazują, że wprowadzenie finansowania rywaroksabanu związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi. Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego jest obserwowany dla wariantu [redacted].

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

[redacted] Wnioskodawca w ramach oszacowań populacji docelowej ograniczył populację do chorych, u których nie wystąpiło zdarzenie niedokrwienne. W ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawca wskazał, iż: „ [redacted]”



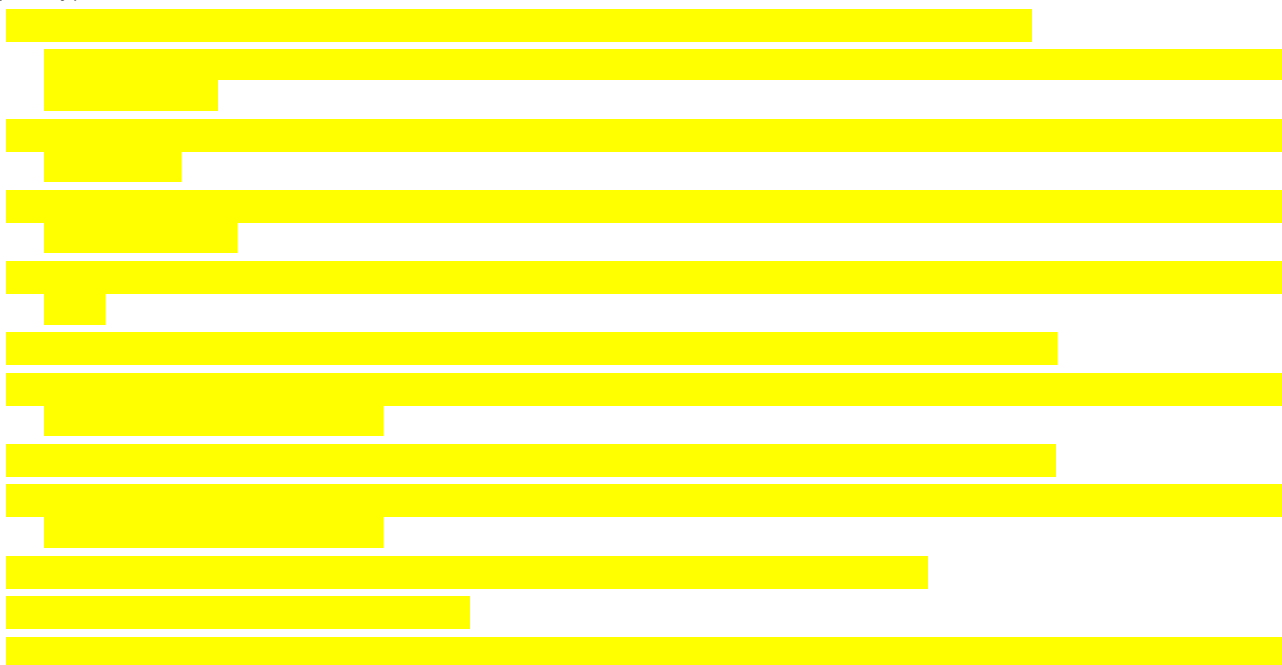
Prof. dr hab. med. Waldemar Banasiak, KK w dziedzinie Kardiologii w opinii przesłanej do AOTMiT wskazał, że: „Do leczenia rywaroksabanem 2,5 mg w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym kwalifikujemy, zarówno pacjentów w ramach prewencji wystąpienia zdarzenia niedokrwiennego, jak i po wystąpieniu tego zdarzenia. (...) zdarzenie niedokrwienne może dotyczyć zarówno ostrego zespołu wieńcowego, udaru niedokrwiennego mózgu, niedokrwienia tętnic obwodowych/amputacji.” Tym samym zdaniem analityków przebycie zdarzenia niedokrwiennego nie wyklucza kolejnego w przyszłości, a dodatkowo w populacji pacjentów z PAD zdarzeniem niedokrwinnym może być także np. udar, stąd przyjęcie założenia o ograniczeniu populacji chorych do chorych, u których nie wystąpiło zdarzenie niedokrwienne ogranicza populację docelową.

- Wnioskodawca nie określił ilu pacjentów stosuje lek Mibrex dostępny aktualnie w refundacji aptecznej.
- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego, tym samym ograniczenia wskazane w analizie ekonomicznej dotyczą także BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla wszystkich populacji łącznie bez podziału na subpopulacje CAD / PAD.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości przyjmując wartości skrajne liczebności populacji (wariant minimalny i maksymalny). Przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniając zmienność poniższych parametrów (dla wariantów: minimalnego, prawdopodobnego i maksymalnego liczebności populacji):



Populacja ogólna tj.: CAD bez PAD, CAD+PAD, PAD bez CAD (łącznie)

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego ma wariant zakładający

Natomiast największy wpływ na spadek wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego ma wariant zakładający

Warianty uwzględniające minimalną i maksymalną liczebność populacji powodowały zmianę wyników w porównaniu do wariantu podstawowego

Wyniki analizy wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wskazują, że wprowadzenie finansowania rywaroksabanu związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3 AWB wnioskodawcy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości, z tego względu odstąpiono od przeprowadzenia oszacowań własnych.

Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mibrex (rywaroksaban, RYW) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Mibrex w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi pacjentów w I roku oraz pacjentów w II roku refundacji. Spośród pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w I roku refundacji, o pacjenci z CAD, to pacjenci z PAD, a to pacjenci z CAD+PAD. W II roku refundacji, spośród pacjentów to pacjenci z CAD, to pacjenci z PAD a to pacjenci z CAD+PAD.

W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Mibrex w populacji ogólnej (tj.: CAD bez PAD, CAD+PAD oraz PAD bez CAD) nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 37,3 mln PLN w I. roku refundacji i 64,9 mln PLN w II. roku refundacji. Uwzględniając podział na poszczególne subpopulacje, w populacji pacjentów z CAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 5,12 mln PLN i 9,18 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji. W populacji pacjentów z PAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 31,57 mln PLN i 54,58 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji. W populacji pacjentów z CAD+PAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 0,61 mln PLN i 1,11 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wskazują, że

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej i przyjętych udziałów w rynku. Oszacowania przeprowadzono . Ilość zastosowanych przez wnioskodawcę założeń oraz wykorzystanie danych na budzi niepewność co do uzyskanych wyników. Należy jednocześnie podkreślić, iż opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję nie były spójne w zakresie liczebności populacji, jak i udziałów rywaroksabanu w scenariuszu

nowym. Z tego samego względu brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Mibrex (rivaroxabanum) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, przeprowadzono wyszukiwanie 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 – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.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>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Mibrex, rivaroxabanum.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla leku Mibrex, odnaleziono natomiast 4 rekomendacje dotyczące substancji czynnej rywaroksaban (produkt leczniczy Xarelto): 1 pozytywną (NICE 2019), 2 pozytywne warunkowo (CDA-AMC 2018 i SMC 2019) oraz 1 negatywną (HAS 2019).

W 2019 r. NICE zarekomendowało stosowanie RYW w skojarzeniu z ASA w populacji pacjentów dorosłych chorych na CAD lub objawową PAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych argumentując decyzję udowodnioną skutecznością w badaniu klinicznym COMPASS.

W 2019 r. szkocka agencja SMC dopuściła rywaroksaban do stosowania w ramach funduszy NHS pod warunkiem stosowania go tylko u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, którzy nie wymagają podwójnej terapii przeciwplatekowej.

W kanadyjskiej rekomendacji CDA-AMC z 2018 r. zaznaczono, że RYW nie powinien być refundowany u chorych, u których występuje wyłącznie CAD lub PAD, ani u chorych z którąkolwiek z poniższych cech: z wysokim ryzykiem krwawienia; udar mózgu przebyty w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek udar krwotoczny/lakunarny w wywiadzie; ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową <30% lub objawami klasy III lub IV zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); eGFR <15 ml/min; konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, terapii przeciwplatekowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej. Odniesiono się do wyników badania COMPASS i podkreślono efektywność kosztową RYW w populacji pacjentów z CAD i PAD.

W negatywnej rekomendacji HAS 2019 wskazano, iż nie udowodniono wystarczającej korzyści, aby uzasadnić refundację RYW ze środków publicznych (nie można wykluczyć faktu, że niewielkie korzyści w ograniczeniu zdarzeń niedokrwiennych zapewniane przez RYW (bezwzględna różnica między grupami w pierwszorzędnym punkcie końcowym wyniosła 1,3%) może być całkowicie zrównoważona przez zwiększone ryzyko zdarzeń krwotocznych o podobnej ciężkości).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne dla rywaroksabanu (Xarelto) we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Dorośli chorzy na CAD lub objawową PAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych*	Rekomendacja: pozytywna NICE rekomenduje stosowanie RYW w skojarzeniu z ASA, we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu jako opcję zapobiegania zdarzeniom zakrzepowym o podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych na CAD lub objawową PAD, u których występuje wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p><u>Uzasadnienie:</u> u chorych na przewlekłą CAD lub objawową PAD mogą wystąpić zdarzenia zakrzepowe o podłożu miażdżycowym, takie jak zawał mięśnia sercowego i udar. Badanie kliniczne przeprowadzone na osobach z grupy wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwienych wykazało, że w porównaniu z samą ASA, RYW w skojarzeniu z ASA zmniejsza ryzyko udaru niedokrwienego, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z powodu chorób układu krążenia. Zwiększa jednak ryzyko wystąpienia krwawienia.</p> <p>Optymalność RYW mieści się w zakresie uznawanym za akceptowalny poziom wykorzystania zasobów NHS. Dlatego też ASA w skojarzeniu z RYW jest zalecana jako opcja terapeutyczna u osób z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-miażdżycowych, u których nie stwierdzono zwiększonego ryzyka krwawienia.</p>
HAS 2019 (Francja)	Dorośli chorzy na objawową CAD lub PAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych	<p>Rekomendacja: negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> nie udowodniono wystarczającej korzyści, aby uzasadnić refundację RYW ze środków publicznych. Odniesiono się do ograniczeń badania COMPASS – niepewności, które nie pozwalają wykluczyć faktu, że niewielkie korzyści z ograniczeniu zdarzeń niedokrwienych zapewniane przez RYW (bezwzględna różnica między grupami w pierwszorzędownym punkcie końcowym wyniosła 1,3%) może być całkowicie zrównoważona przez zwiększone ryzyko zdarzeń krwotocznych o podobnej ciężkości; dodatkowo wskazano, że badanie COMPASS zostało przedwcześnie przerwane.</p>
SMC 2019 (Szkocja)	Dorośli chorzy na CAD lub objawową PAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</p> <p>SMC dopuszcza RYW do stosowania w ramach funduszy NHS Scotland, pod warunkiem stosowania tylko u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, którzy nie wymagają podwójnej terapii przeciwplateletowej (ang. dual antiplatelet therapy).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> zastosowanie RYW w skojarzeniu z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (ASA) zmniejszyło częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawał mięśnia sercowego, głównie ze względu na zmniejszenie częstości występowania udarów i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stosowanie RYW zwiększyło jednak częstość występowania poważnych krwawień.</p>
CDA-AMC 2018 (Kanada)	Chorzy na CAD z lub bez PAD	<p>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</p> <p>RYW nie powinien być refundowany u chorych, u których występuje wyłącznie CAD lub PAD, ani u chorych z którąkolwiek z poniższych cech:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z wysokim ryzykiem krwawienia; • udar mózgu przebyty w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek udar krwotoczny/lakunarny w wywiadzie; • ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową <30% lub objawami klasy III lub IV zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); • eGFR <15 ml/min; • konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplateletowej, terapii przeciwplateletowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej. <p><u>Uzasadnienie:</u> W rekomendacji odniesiono się do wyników badania COMPASS, gdzie wykazano, że połączenie RYW w dawce 2,5 mg bid i ASA w dawce 100 mg raz na dobę (RYW+ASA) statystycznie istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego składającego się z udaru, zawału mięśnia sercowego i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z samym ASA (p <0,001) w czasie 23 miesięcy.</p> <p>Z przedłożonej analizy optymalności wynika, że RYW+ASA w porównaniu z ASA jest najbardziej optymalne u chorych ze współistniejącą CAD i PAD. Nie przedstawiono analizy optymalności dla chorych z samą CAD bez współistniejącej PAD.</p>

* Wśród chorych na CAD wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwienych definiowane jako wiek ≥ 65 r.ż. lub miażdżycza zlokalizowana w ≥ 2 obszarach naczyniowych (tj. tętnice wieńcowe, mózgowo-naczyniowe lub obwodowe) lub wystąpienie ≥ 2 spośród następujących czynników ryzyka: palenie, cukrzyca, zaburzenia czynności nerek z szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) mniejszym niż 60 ml/min, niewydolność serca i przebyty udar niedokrwieny inny niż lakunarny

ASA – kwas acetylosalicylowy; CAD – choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease); CDA-AMC – Canada's Drug Agency, HAS – Haute Autorité de Santé, NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicine Consortium; PAD – choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease); RYW – rywaroksaban

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 53. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Mibrex (rivaroxabanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991440350			
	Dostępność w obrocie	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa*	Tak	Obowiązują szczegółowe warunki*	Zawał mięśnia sercowego: I25.2; Dławica piersiowa klasy czynnościowej III i IV: I20.8 Zaburzenia rytmu serca (tachykardia i komorowe zaburzenia rytmu): I48 Zatorowość płucna: I26 Zakrzepica żył głębokich: I80.2 Po przeszczepie, po cewnikowaniu serca lub leczeniu chirurgicznym: Z95.1, Z95.5	Nie
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

* szczegółowe warunki refundacji: 100% choroby wg kodu ICD: Zawał mięśnia sercowego : I25.2; Dławica piersiowa klasy czynnościowej III i IV: I20.8 Lek stosowany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w zapobieganiu incyidentom miażdżycowo-zakrzepowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową lub objawową chorobą tętnic obwodowych z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwienych. Zaburzenia rytmu serca (tachykardia i komorowe zaburzenia rytmu: I48 W zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowozatorowych: z oceną ryzyka udaru CHA2DS2-VASc równą 2 (mężczyźni) lub 3 (kobiety) lub wyższą. Z oceną ryzyka udaru CHA2DS2-VASc mniejszą niż 2 (mężczyźni) lub

mniejszą niż 3 (kobiety), warfarynę należy przepisywać w przypadku, gdy: (a) przeciwwskazana, lub (b) odpornej na leczenie, gdy osiągnięto dawkę 10 mg/dobę, a co najmniej jedna wartość TNS (INR) jest mniejsza niż 2, lub (c) nieskuteczna, gdy była stosowana przez okres co najmniej 1 miesiąca: (1) brak doboru odpowiedniej dawki warfaryny przy dwóch wartościach TNS (INR) większych niż 5 lub jednej wartości TNS (INR) większej niż 7 (z wyjątkiem pierwszego tygodnia terapii warfaryną); lub 2) dwie wartości TNS (INR) poniżej 2. Przepisywany i wydawany przez kardiologa, lekarza rodzinnego lub internistę. Zatorowość płucna: I26 Lek przepisywany i wypisywany po potwierdzeniu choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic płucnych za pomocą tomografii komputerowej, angiografii lub scyntygrafii płuc. Przepisywany i wydawany przez pulmonologa, kardiologa, internistę lub lekarza rodzinnego przez pierwsze 3 miesiące. Po upływie 3 miesięcy wymagana jest konsultacja z kardiologiem lub pulmonologiem w celu ustalenia potrzeby dalszego leczenia i przepisania leku. Przepisywany na maksymalny okres 6 miesięcy. Zakrzepica żył głębokich: I80.2 Lek przepisywany i wypisywany po potwierdzeniu zakrzepicy żył głębokich w badaniu ultrasonograficznym lub flebograficznym. Przepisywany i wydawany przez pulmonologa, kardiologa, chirurga naczyniowego, internistę lub lekarza rodzinnego przez pierwsze 3 miesiące. Po upływie 3 miesięcy konieczna jest konsultacja z chirurgiem naczyniowym w celu ustalenia potrzeby dalszego leczenia i przepisania leku. Recepta na maksymalny okres 6 miesięcy. Po przeszczepie – Po cewnikowaniu serca lub leczeniu chirurgicznym: Z95.1, Z95.5 W skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w zapobieganiu incydemom miażdżycowo-zakrzepowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową lub objawową chorobą tętnic obwodowych z wysokim ryzykiem incydentów niedokrwiennych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Mibrex jest dostępny w obrocie wyłącznie na Litwie (obowiązują szczególne warunki refundacji), spośród 30 wskazanych krajów UE i EFTA.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.01.2025 r., znak PLR.4500.4125.2024.4.DŻY (data wpływu do AOTMiT 15.01.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Mibrex (rivaroxabanum), tabletki powlekane 2,5 mg, 28 tabl., GTIN: 05909991440350,

we wskazaniu: w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.02.2024 r., znak OT.423.0.4.2025.2.PZ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.03.2025 r.

Problem zdrowotny

Choroba wieńcowa (ICD-10: I20- I25) powstaje wskutek нефизjologicznego, patologicznego procesu polegającego na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych. Blaszkami miażdżycowymi zlokalizowanymi w tętnicach potencjalnie mogą prowadzić do ich zwężenia i/lub zamknięcia. Czynniki ryzyka rozwoju choroby wieńcowej są: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, otyłość, cukrzyca typu 2, palenie tytoniu, siedzący tryb życia, przypadki choroby w rodzinie.

Charakter CAD wiąże się z różnorodnymi manifestacjami klinicznymi, które można podzielić na ostre zespoły wieńcowe (OZW) oraz przewlekłe zespoły wieńcowe (CCS). Stabilna choroba wieńcowa objawia się zazwyczaj bólem w klatce piersiowej.

Choroba tętnic obwodowych (PAD, ICD-10 I70.2, I70.9, I73.9, I74.3, I74.4.) to zaburzenie naczyniowe, charakteryzujące się ograniczeniem przepływu krwi przez naczynia dostarczające krew do obszarów ciała innych niż serce i mózg. Najczęściej jest powodowana pojawieniem się okluzji miażdżycowo-zakrzepowych bądź zwężeniem tętnic, ale może wystąpić także wskutek zapalenia naczyń. Ustalone czynniki ryzyka PAD obejmują: palenie tytoniu; cukrzycę; wiek ≥ 50 r.ż.; dyslipidemię; nadciśnienie; otyłość; obecność PAD oraz chorób serca oraz udaru w wywiadzie rodzinnym; wysokie stężenie homocysteiny. Chorzy na PAD najczęściej zgłaszają się z niespecyficznym dyskomfortem zlokalizowanym w okolicy pleców, pośladków lub nóg. Może pojawić się także przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynom, objawiające się obecnością niedokrwiennego bólu spoczynkowego, zgorzeli lub owrzodzenia kończyny dolnej.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał kwas acetylosalicylowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii rywaroksabanem (Mibrex) stosowanej w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Do przeglądu Wnioskodawca włączył 4 badania pierwotne, w tym trzy badania RCT oceniające skuteczność RYW w dawce 2,5 mg w skojarzeniu z ASA (75-100 mg):

- 1 badanie obejmujące populację dorosłych chorych z CAD i/lub PAD (COMPASS oraz jego przedłużoną otwartą fazę - LTOLE) z czynnikami ryzyka w postaci niewydolności serca, przewlekłej chorobą nerek, cukrzycy, niewydolności serca, udaru niedokrwinnego innego niż lakunarny, palenia tytoniu oraz nadciśnienia;
- 1 badanie obejmujące chorych z PAD po rewaskularyzacji (VOYAGER PAD) z czynnikami ryzyka w postaci niewydolności serca, poziomu eGFR < 60 ml/min/1,73m² cukrzycy, nadciśnienia, palenia tytoniu, objawowej CAD, zawału mięśnia sercowego, znanej choroby tętnicy szyjnej, hiperlipidemii;
- 1 badanie obejmujące populację chorych z przewlekłą niewydolnością serca, frakcją wyrzutową lewej komory serca ≤ 40%, CAD oraz z podwyższonym stężeniem peptydów natriuretycznych w osoczu, przy braku migotania przedsionków po leczeniu epizodu zaostrzenia niewydolności serca (COMMANDER HF)⁵⁶ z czynnikami ryzyka w postaci nadciśnienia, cukrzycy, przebytego udaru oraz przebytego zawału mięśnia sercowego

oraz 1 badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne obejmujące populację chorych z CAD i/ lub PAD oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej (rejestr XATOA).

Ponadto przedstawiono wyniki badań wtórnych, w tym 9 metaanaliz sieciowych oraz 1 przegląd systematyczny, analizę porównawczą danych z rejestru XATOA i badania COMPASS.

Analiza skuteczności

Populacja CAD i/lub PAD (COMPASS / LTOLE)

W badaniu COMPASS raportowano IS różnice na korzyść RYW + ASA vs PLC + ASA w populacji ITT⁵⁷ w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia I-rzędowego złożonego punktu końcowego MACE, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), udaru lub zawału mięśnia sercowego (MI), a także II-rzędowych punktów końcowych złożonych z: i) udaru niedokrwinnego, zawału mięśnia sercowego, ostrego niedokrwienia kończyn lub zgonu, oraz ii) udaru niedokrwinnego, zawału mięśnia sercowego, ostrego niedokrwienia kończyn lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W przypadku analiz dla podgrup nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie wieku (poniżej 65 r.ż. oraz w przedziale wiekowym 65-74), płci, pacjentów z Europy Wschodniej oraz z regionu Azji i Pacyfiku, rasy, o masie ciała powyżej 60 kg, z eGFR zarówno poniżej jak i powyżej 60 ml/min i wybranych czynników ryzyka.

W ramach punktów końcowych związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, w grupie pacjentów otrzymujących RYW + ASA odnotowano IS mniejszą częstość występowania udaru (tylko w populacji ITT), udaru niedokrwinnego, udaru niedokrwinnego lub nieznanego typu oraz ALI (ostre niedokrwienie kończyny) oraz hospitalizacji z przyczyn CV w porównaniu do grupy chorych otrzymujących PLC + ASA. Znamienne statystycznie rzadziej w grupie RYW + ASA vs. PLC + ASA występowały także zgony z dowolnej przyczyny/z przyczyn CV ogółem raportowane jako pierwsze zdarzenie zarówno w populacji ogólnej ITT, jak i populacji chorych kontynuujących leczenie. IS różnice na korzyść RYW + ASA vs. PLC + ASA obserwowano w przypadku zgonu z przyczyn CHD (definiowany jako zgon z powodu MI, nagły zgon sercowy lub zgon w związku z procedurą CV).

Nie odnotowano natomiast IS różnic pomiędzy grupami RYW + ASA vs PLC + ASA w przypadku udaru dla populacji kontynuującej leczenie, udaru krwotocznego, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zatrzymania akcji serca; zgonów z przyczyn CV związanych z zawałem mięśnia sercowego, udarem, niewydolnością serca, w czasie 3 dni od procedury CV, nagłego zgonu sercowego z innych przyczyn CV lub nieznanych przyczyn CV oraz zgonu w czasie 30 dni od udaru; zgonów z przyczyn CV innych niż CV ogółem i hospitalizacji niezwiązanej z przyczynami CV.

⁵⁶ ASA stosowany był jako jeden z leków w ramach SoC/BSC – ok. 93% pacjentów stosowało ASA w ramieniu interwencji i komparatora jako składowa SoC/BSC, z czego ok. 57% chorych stosowało go w monoterapii, a ok. 36% w podwójnej terapii przeciwpłytkowej w skojarzeniu z tienopirydyną;

⁵⁷ w badaniu COMPASS przedstawiono również wyniki dla wybranych punktów końcowych w populacji chorych kontynuujących leczenie RYW + ASA (ang. on-treatment-analysis, OnT), którzy nie przerwali terapii po wystąpieniu zdarzenia; wyniki dla populacji ITT są spójne z wynikami OnT, chyba, że wskazano inaczej;

W otwartym przedłużeniu badania COMPASS (LTOLE) odnotowano wzrost wskaźnika zdarzeń na 100 pacjentolat w porównaniu do wyników z randomizowanego badania COMPASS w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym MACE, udaru oraz zawału mięśnia sercowego oraz zgonów, w tym zgonów ogółem oraz zgonów z przyczyn CV. Spadek wskaźnika odnotowano natomiast w przypadku: zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe oraz hospitalizacji ogółem.

Populacja CAD

Wyniki dla populacji CAD na podstawie badania COMPASS (CAD ogółem oraz CAD bez współistniejącego PAD) były spójne z wynikami skuteczności dla populacji CAD i/ lub PAD w zakresie I-rzędowego i II-rzędowych złożonych punktów końcowych oraz w zakresie punktów końcowych dot. udaru, zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów z przyczyn CV oraz hospitalizacji z przyczyn CV.

W przypadku analiz dla podgrup nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie wieku (poniżej 65 r.ż. oraz w przedziale wiekowym 65-74), płci, przebytego zawału, wyniku TIMI i wybranych czynników ryzyka za wyjątkiem chorych z / bez pomostowania aortalno-wieńcowego (p dla interakcji 0,01). IS różnice na korzyść rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym dla punktu końcowego dot. udaru niedokrwienego były zgodne z wynikami obserwowanymi w populacji CAD i/ lub PAD jedynie w podgrupie CAD ogółem.

IS różnice na korzyść rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym dla punktu końcowego dot. udaru niedokrwienego były zgodne z wynikami obserwowanymi w populacji CAD i/ lub PAD jedynie w podgrupie CAD ogółem.

IS różnice na korzyść RYW + ASA dla populacji CAD ogółem oraz CAD bez PAD, w odróżnieniu do populacji CAD i/ lub PAD odnotowano jedynie dla punktu końcowego dot. zgonów z przyczyn innych niż CV.

W przypadku badania COMANDER HF, nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami RYW + BSC vs PLC + BSC dla pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego, udar oraz II-rzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV lub ponowną hospitalizację związaną z zaostrzającą się niewydolnością serca oraz ekstrapolacyjnego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny lub ponowną hospitalizację związaną z zaostrzającą się HF.

Stosowanie RYW + BSC wiązało się z IS zmniejszonym ryzykiem występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu z PLC + BSC *przy uwzględnieniu nagłych/ niepotwierdzonych zgonów jako składowe punktu końcowego jak i gdy nagłe/ niepotwierdzone zgony nie były brane pod uwagę jako składowe złożonego punktu końcowego*). IS różnice na korzyść RYW + ASA vs PLC + ASA odnotowano także dla punktów końcowych dot. zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zdarzeń związanych z udarem, udarem mózgu oraz zdarzeń obejmujących udar niedokrwieny lub udar mózgu.

Nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami RYW + BSC vs PLC + BSC dla punktów końcowych obejmujących: i) zdarzenia niebędące zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, ii) zgonów z przyczyn CV, zawału serca lub udaru mózgu, iii) zawału serca lub udaru niedokrwienego, a także dla zawału mięśnia sercowego, objawowej zakrzepicy żył głębokich, objawowej choroby zakrzepowo-zatorowej, udaru niedokrwienego, udaru innego niż niedokrwieny, objawowej zatorowości płucnej, współczynnika ryzyka objawowego, udaru krwotocznego. IS różnic pomiędzy grupami RYW + ASA vs PLC + ASA nie raportowano w przypadku punktów końcowych związanych ze zgonami i hospitalizacji.

Populacja PAD

Wyniki dla populacji PAD ogółem, PAD bez CAD, objawowym PAD (w tym chorobę tętnicy szyjnej), PAD kończyn dolnych oraz objawowym PAD kończyn dolnych były zgodne z wynikami dla populacji ogólnej CAD i/ lub PAD w zakresie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego – MACE. Nie stwierdzono, aby obserwowany efekt interwencji RYW+ ASA różnił się pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi na podstawie występowania cukrzycy, palenia tytoniu, choroby wieńcowej, wskaźnika kostkowo-ramiennego, objawowej choroby tętnic obwodowych, PAD kończyn dolnych oraz poziomu eGFR. IS różnice na korzyść badanej interwencji RYW + ASA raportowano także w przypadku złożonych drugorzędowych punktów końcowych, które obejmowały: i) zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, MI, udaru niedokrwienego lub ostrego zapalenia kończyn (ALI) oraz ii) zgonu z przyczyn CV, MI, udaru niedokrwienego lub ALI jedynie w populacji chorych z PAD ogółem, w populacji CAD bez PAD zdarzenia te występowały z podobną częstością w obu grupach.

Dodatkowo, IS rzadziej w grupie chorych z PAD ogółem oraz z objawowym PAD (w tym chorobą tętnicy szyjnej), PAD kończyn dolnych (w tym objawową postacią choroby) raportowano zdarzenia, które obejmowały zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE, w tym poważną amputację oraz odnotowane jedynie w przypadku populacji PAD ogółem oraz z objawowym PAD kończyn dolnych, zgon z przyczyn CV, udar, MI lub MALE.

IS różnice na korzyść RYW + ASA obserwowano w przypadku udaru niedokrwienego oraz udaru (wyniki zgodne z populacją CAD i/ lub PAD kontynuujących leczenie) w populacji PAD ogółem oraz w podgrupie pacjentów z objawowym PAD, zdarzenia związane z MALE i poważne amputacje. W populacji chorych z PAD kończyn dolnych IS rzadziej w ramieniu RYW + ASA vs. PLC + ASA raportowano również MALE, amputacje naczyniowe ogółem, poważne amputacje naczyniowe, wszystkie amputacje, interwencje naczyniowe, ostre lub przewlekłe niedokrwienie kończyn, interwencja naczyniowa obwodowa lub hospitalizacja z innych przyczyn naczyniowych oraz MALE, w tym poważna amputacja.

IS zmian pomiędzy rywaroksabanem vs placebo nie obserwowano w ocenie częstości wystąpienia zawału mięśnia sercowego w populacji PAD oraz PAD bez CAD (wyniki zgodne z populacją CAD i/ lub PAD), a także w przypadku udaru niedokrwienego w podgrupie pacjentów z PAD bez współistniejącego CAD – w odróżnieniu od populacji CAD i/ lub PAD, w której obserwowana była IS korzyść na rzecz RYW + ASA.

Nie raportowano także IS różnic pomiędzy grupami RYW vs. ASA w występowaniu zgonów z dowolnej przyczyny, zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonów z przyczyn innych niż CV zarówno w populacji chorych z PAD oraz z PAD bez współistniejącej CAD.

IS różnice na korzyść rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym obserwowano w populacji ogółem badania VOYAGER PAD oraz w podgrupie chorych poniżej 75 r.ż. dla pierwszorzędnego PK obejmującego wystąpienie któregośkolwiek zdarzenia spośród ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwienego mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. IS różnic nie wykazano w przypadku chorych stosujących/ niestosujących kłopidogrel. Dla składowej pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującej zdarzenia związane z ostrym niedokrwieniem kończyn IS różnice obserwowano dla populacji ogółem z PAD, a także chorych niezależnie od wieku ($< i \geq 75$ r.ż., p dla interakcji nieistotne statystycznie). IS różnic nie obserwowano dla składowych I-rzędowego punktu końcowego, tj. poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego oraz udaru niedokrwienego (wynik różniący z populacją ogólną PAD i/ lub CAD).

W ramach drugorzędowych punktów końcowych, w badaniu VOYAGER PAD w ramieniu RYW + ASA w porównaniu do PLC + ASA odnotowano IS mniejszą częstość ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwienego mózgu lub zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca (populacja ogółem oraz w podgrupie chorych $< i \geq 75$ r.ż.), nieplanowanej rewaskularyzacji kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny (populacja ogółem i chorzy < 75 r.ż.), hospitalizacji z powodu zdarzenia wieńcowego lub obwodowego o charakterze zakrzepowym (populacja ogółem oraz wyodrębnione podgrupy ze względu na wiek) ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru niedokrwienego mózgu lub zgonu z dowolnej przyczyny (tylko populacja ogółem); ostrego niedokrwienia kończyny, poważnej amputacji z przyczyn naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru z dowolnej przyczyny lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Punkty końcowe, dla których nie wykazano IS różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania, obejmowały nieplanowaną rewaskularyzację kończyny z powodu nawracającego niedokrwienia kończyny w podgrupie chorych ≥ 75 r.ż.; ostre niedokrwienie kończyny, poważna amputacja z przyczyn naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienego mózgu lub zgon z dowolnej przyczyny (tylko podgrupa chorych poniżej i powyżej 75 r.ż.); zgon z dowolnej przyczyny; żylną chorobę zakrzepowo-zatorową.

Rzeczywista praktyka kliniczna - populacja CAD i/lub PAD (rejestr XATOA)

Najczęstszymi odnotowywanymi punktami końcowymi w przypadku stosowania RYW + ASA były poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), poważne zdarzenia związane z kończynami (MALE) oraz ostre niedokrwienie kończyn (ALI).

W analizie podgrup największą częstość występowania MACE i MALE (wszystkie zdarzenia) odnotowano u pacjentów z chorobą wielonaczyniową, przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą. Ryzyko wystąpienia MACE lub ALI oraz MALE było wyższe w ww. grupach w porównaniu do pacjentów bez współistniejących schorzeń. Ryzyko wystąpienia MACE było największe w przypadku chorych bez niewydolności serca oraz duże w przypadku

pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, chorobą wielonaczyniową oraz cukrzycą. W przypadku punktu końcowego MALE, największe ryzyko wystąpienia odnotowano dla chorych z chorobą wielonaczyniową, chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą. Ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego oraz udaru było większe w przypadku chorych z niewydolnością serca niż bez.

Ryzyko wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny w populacji ogólnej było wyższe niż zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Chorzy z niewydolnością serca charakteryzowali się wyższym ryzykiem zgonów z przyczyn CV oraz hospitalizacji w porównaniu do pacjentów bez HF.

Analiza porównawcza COMPASS i XATOA

Nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy badaniami XATOA i COMPASS w zakresie wskaźników częstości występowania (IR) na 100 pacjentolat dla takich zdarzeń jak: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe – MACE. Wyższe wskaźniki częstości występowania w badaniu XATOA w porównaniu z badaniem COMPASS raportowane były dla kończyn dolnych z istotnym niedokrwieniem - MALE oraz ostrego niedokrwienia kończyn – ALI. Niższe IR w XATOA w porównaniu do COMPASS dotyczyły natomiast poważnych krwawień oraz krwawień innych niż poważne. Chorzy z wysokim ryzykiem w badaniu XATOA, zdefiniowani zgodnie z badaniem COMPASS jako pacjenci z chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek w wywiadzie lub w wieku ≥ 75 r.ż. leczeni skojarzeniem RYW + ASA, charakteryzowali się wysokim ryzykiem wystąpienia MACE lub MALE. Skumulowane wskaźniki częstości dla MACE oraz MALE oceniane w punkcie czasowym 720 dni w badaniu XATOA i COMPASS wykazywały stały wzrost w czasie. Częstość występowania MACE była porównywalna w obu badaniach, natomiast częstość MALE była istotnie wyższa w badaniu XATOA w porównaniu z wynikami badania COMPASS.

Wśród pacjentów z niewydolnością serca (HF) zarejestrowanych w rejestrze XATOA zaobserwowano podobny odsetek poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) w porównaniu z pacjentami z HF uczestniczącymi w badaniu COMPASS oraz niższe ryzyko poważnych krwawień. Wyniki analizy rejestru XATOA oraz analizy podgrup badania COMPASS wskazały, że pacjenci z $EF \leq 40\%$ leczeni terapią przeciwplatekową w podwójnej dawce (DPI) mieli wyższy odsetek MACE w porównaniu z pacjentami z $EF > 40\%$. W obu badaniach nie wykazano istotnych różnic w częstości poważnych krwawień pomiędzy grupami z różną frakcją wyrzutową.

Analiza porównawcza COMPASS (chorzy z PAD bez / z CAD) i VOYAGER PAD

Wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego MACE i MALE w przypadku badania COMPASS oraz VOYAGER PAD w grupie RYW + ASA vs. PLC + ASA. W łącznej analizie bezwzględna redukcja wyniosła 1,2%/rok. W przypadku MACE i MALE analizowanych osobno, obserwowano brak IS redukcji w analizie łącznej (IS redukcja w badaniu COMPASS, brak IS redukcji w VOYAGER PAD), natomiast IS redukcja w analizie łącznej została wykazana dla MALE (IS redukcja potwierdzona w COMPASS oraz VOYAGER PAD).

Wyniki badań wtórnych

Analiza 9. opracowań wtórnych wykazała m.in., że niska dawka rywaroksabanu nie zmniejsza ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych ani zgonu z dowolnych przyczyn w porównaniu z grupą kontrolną u chorych z chorobą niedokrwinną serca (Khan 2020). *W związku ze zwiększonym ryzykiem krwawienia RYW powinien być przepisywany z ostrożnością i wyłącznie chorym, u których ryzyko zdarzeń niedokrwiniowych jest wyższe niż ryzyko krwawień. Dodatkowo, nie jest pewne, czy rywaroksaban/ASA przynosi jakiegokolwiek dodatkowe korzyści w zakresie jakości życia związanej ze stanem zdrowia lub codziennego funkcjonowania w porównaniu z samym ASA, ponieważ dowody były ograniczone lub nie istniały wcale (CADTH 2019). W profilaktyce wtórnej u chorych z PAD, kłopidogrel, tykagrelor, ASA + tykagrelor i ASA z niską dawką rywaroksabanu są skuteczniejsze od monoterapii ASA i równie skuteczne w zapobieganiu MACE u chorych z PAD. Z tych czterech terapii tylko ASA z niską dawką RYW wiązała się z większym ryzykiem poważnych krwawień (Willems 2022a).*

Jakość życia (COMPASS)

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami RYW + ASA vs. PLC + ASA w zakresie zmiany średniego wyniku EQ-5D względem wartości wyjściowej podczas wizyty po 2 latach ani wizyty końcowej. Dodatkowo, brak zdarzeń głównych wiązało się z najwyższą jakością życia we wszystkich analizowanych subpopulacjach (CAD i/ lub PAD, CAD + PAD, CAD + słaba funkcja nerek, CAD + HF). Najniższą wartość użyteczności odnotowano w grupie

pacjentów z jednoczesnym CAD i PAD, natomiast najwyższą – w populacji ogólnej z CAD i/lub PAD. Wystąpienie zdarzenia głównego prowadziło do obniżenia jakości życia we wszystkich podgrupach. Najmniejszy spadek zaobserwowano w przypadku zawału mięśnia sercowego, natomiast największy – w przypadku udaru niedokrwiennego mózgu. Po wystąpieniu zdarzeń następowała częściowa poprawa jakości życia, jednak wartości te pozostawały niższe niż przed zdarzeniem. W przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego/udaru krwotocznego odnotowano pośredni wpływ na jakość życia oraz umiarkowaną poprawę po zdarzeniu.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia związane z krwawieniami

Populacja CAD i/ lub PAD (COMPASS / COMPAS LTOLE)

IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA raportowano poważne krwawienia (w tym zarówno ciężkie jak i umiarkowane i łagodne), poważne krwawienia prowadzące do hospitalizacji (ciężkie, umiarkowane i łagodne) oraz poważne lub niewielkie krwawienia, od łagodnego do ciężkiego stopnia nasilenia. W przypadku poważnych krwawień odnotowano IS różnice na niekorzyść RYW + ASA vs PLC+ASA - zarówno w przypadku poważnych krwawień ogółem, innych poważnych krwawień, krwawień wymagających hospitalizacji, krwawień wymagających hospitalizacji z noclegiem, poważnych krwawień zgodnie z kryteriami ISTH⁵⁸ oraz transfuzji w czasie 48h po krwawieniu. Najczęściej obserwowaną lokalizacją poważnych krwawień, były krwawienia żołądkowo-jelitowe występujące IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA. Niewielkie krwawienia raportowano również IS częściej w grupie chorych stosujących rywaroksaban i kwas acetylosalicylowy vs placebo i ASA (w tym niewielkie krwawienia w obrębie skóry lub miejscu wkłucia, krwawienia żołądkowo-jelitowe, w obrębie nosa oraz w obrębie układu moczowego).

Nie raportowano IS różnic dla RYW + ASA vs PLC + ASA w przypadku krwawień prowadzących do zgonu lub do narządu krytycznego dla podgrupy chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym analizowanym zgodnie ze skalą CHADS-P₂A₂RC⁵⁹. Nie obserwowano również IS zmian pomiędzy grupami w obrębie krwawień prowadzących do zgonu lub krwawień do narządu krytycznego oraz krwawień zgodnie z kryteriami ISTH dla podgrupy chorych wyodrębnionych zgodnie z kryteriami REACH⁶⁰ oraz CART⁶¹.

Poważne krwawienia najczęściej leczone były przez transfuzję w czasie 48 godz. od krwawienia, którą stosowano IS częściej w grupie RYW + ASA vs PLC + ASA.

IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA raportowano poważne krwawienia w podgrupie chorych inni niż wąтли⁶² (wskaźnik wątlności ≤0,2) oraz chorzy inni niż wąтли z deficytami innymi niż sercowo-naczyniowe (wskaźnik wątlności nie-CV ≤0,2).

Wskaźnik poważnych krwawień ogółem zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją ISTH był niższy w otwartym przedłużeniu badania COMPASS LTOLE w porównaniu do randomizowanej fazy badania (1,01 vs 1,67 na 100 pacjentolat).

Częstość występowania poważnych krwawień zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją ISTH była niższa w COMPASS LTOLE w porównaniu z randomizowaną fazą badania w grupie stosującej RYW od początku badania (0,79 vs 1,62 na 100 PY). U chorych pierwotnie przydzielonych losowo do grupy otrzymującej PLC + ASA, częstość występowania poważnego krwawienia wg zmodyfikowanych kryteriów ISTH była podobna w obu fazach badania (1,13 dla LTOLE vs 0,98 dla COMPASS na 100 PY).

Populacja z CAD (COMPASS / COMMANDER HF)

Wyniki dla populacji CAD były zbliżone do wyników dot. bezpieczeństwa w populacji ogólnej CAD i/ lub PAD.

⁵⁸ Międzynarodowe Towarzystwo ds. Zakrzepicy i Hemostazy;

⁵⁹ zgodnie z oceną ryzyka klinicznego w skali CHADS-P₂A₂RC punkty przypisuje się w następujący sposób: 1 punkt dla zastoinowej niewydolności serca, nadciśnienia, wieku 65–74 r.ż., cukrzycy, aktywnego palenia tytoniu, choroby nerek i wielonaczyniowej choroby niedokrwiennej serca; 2 punkty wiekowi ≥75 r.ż. i PAD. Na podstawie wyników badań walidacyjnych chorych podzielono na 2 podgrupy – niskiego/umiarkowanego ryzyka (wynik 0–3 punkty) i wysokiego ryzyka (wynik ≥4 punkty), w których wynik ≥4 był związany ze szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia MACE i zgonu z dowolnej przyczyny

⁶⁰ Obecność lub brak czynników ryzyka wg kryteriów REACH, tj. choroba wielonaczyniowa, HF w wywiadzie mała wartość eGFR;

⁶¹ Obecność lub brak czynników ryzyka wg kryteriów CART, tj. choroba wielonaczyniowa, HF w wywiadzie, cukrzyca w wywiadzie;

⁶² Wnioskodawca przedstawił wyniki dot. bezpieczeństwa w podziale na chorych wątlých / inni niż wąтли;

Poważne krwawienia ogółem raportowano IS częściej w ramieniu RYW + ASA vs PLC + ASA, w tym inne poważne krwawienia, krwawienia zgodnie z kryteriami ISTH oraz krwawienia żołądkowo-jelitowe. Dodatkowo, w grupie RYW vs PLC odnotowano IS częściej poważne krwawienia u chorych z raportowanym spadkiem hemoglobiny o ≥ 2 g/dl. Niewielkie krwawienia raportowano także IS częściej w przypadku chorych leczonych RYW + ASA vs PLC + ASA.

Populacja PAD (COMPASS / VOYAGER PAD)

Wyniki dla populacji PAD (PAD ogółem, objawowe PAD (w tym choroba tętnicy szyjnej), objawowe PAD kończyn dolnych, PAD kończyn dolnych) były zbliżone do wyników dot. bezpieczeństwa w populacji ogólnej CAD i/ lub PAD - IS częściej raportowano poważne krwawienia w grupie RYW + ASA vs PLC + ASA. Dodatkowo, w populacji PAD, IS różnicę na niekorzyść RYW + ASA raportowano w przypadku innych poważnych krwawień, krwawień zgodnie z kryteriami ISTH, krwawień żołądkowo-jelitowych i niewielkich krwawień.

Dodatkowo, w badaniu VOYAGER PAD poważne krwawienia zgodnie z kryteriami ISTH raportowano IS częściej w grupie RYW + ASA vs PLC + ASA w populacji ogólnej, podgrupie chorych poniżej 75 r.ż. oraz w populacji chorych inni niż wątl. Poważne krwawienia wg definicji BARC⁶³ oraz niewielkie krwawienia raportowano IS częściej w grupie RYW + ASA. Nie obserwowano natomiast, w odróżnieniu od populacji CAD i/lub PAD, IS różnic w częstości występowania poważnych krwawień ogółem pomiędzy RYW + ASA vs PLC + ASA. IS różnice na niekorzyść rywaroksabanu dla poważnych krwawień ogółem odnotowano jedynie w populacji < 75 r.ż. (brak IS różnic dla częstości występowania poważnych krwawień w podgrupie chorych w zależności od wieku), nie obserwowano IS różnic w grupie chorych stosujących rywaroksaban w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w zależności od podgrupy chorych stosujących / niestosujących klopidoogrel (brak IS dla p dla interakcji).

Populacja CAD i/ lub PAD (rejestr XATOA)

Współczynnik częstości występowania poważnych krwawień ogółem raportowanych w rejestrze XATOA wyniósł 0,95 na 100 pacjentolat. W podgrupach chorych z chorobą wielonaczyniową, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek oraz którymkolwiek z czynników wysokiego ryzyka, pacjenci mieli wyższy wskaźnik częstości występowania poważnych krwawień na 100 pacjentolat niż chorzy bez obciążenia. W przypadku chorych ≥ 75 r.ż. oraz pacjentów z niewydolnością serca, wskaźnik częstości występowania poważnych krwawień na 100 pacjentolat był również wyższy niż w przypadku chorych poniżej 75 lat oraz pacjentów bez HF

Ogólna ocena bezpieczeństwa

W badaniu COMPASS nie odnotowano IS różnicy między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (>1% chorych) były zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), a częstość tych zdarzeń nie różniła się między grupą RYW+ASA i PLC+ASA. Dodatkowo, nie odnotowano IS różnicy pomiędzy grupami RYW + ASA vs PLC + ASA w odniesieniu do częstości występowania dowolnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w czasie leczenia (TEAE), poważnych TEAE (TESAE). Natomiast znamienne częściej w grupie RYW + ASA vs PLC + AS występowały AE zgłaszane w okresie do przerwania leczenia, TEAE związane z badanym lekiem przeciwzakrzepowym i trwałe przerwanie leczenia z powodu TEAE.

Również w badaniu COMMANDER HF nie odnotowano IS różnic pomiędzy RYW a PLC w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były zakażenia i zarażenia pasożytnicze. W badaniu VOYAGER PAD ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem i prowadzące do przerwania leczenia także występowały z podobną częstością w obu grupach pacjentów.

W XATOA zdarzenia niepożądane wystąpiły u 8,4% chorych stosujących RYW, a ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem RYW u 1,9% chorych. Przerwanie leczenia RYW z powodu TEAE raportowano dla 11,5% chorych. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 2,0% chorych. Krwawienia w czasie leczenia wystąpiły u 6,5% chorych, a ciężkie krwawienia u 1,1% chorych. TEAE ogółem wystąpiły u 34% chorych stosujących RYW, natomiast ciężkie TEAE u 17% chorych.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać, niezgodność populacji wnioskowanej względem populacji uwzględnionej w badaniach pierwotnych włączonych do AKL. Wnioskowane nie precyzuje czynników ryzyka, które definiowałyby włączenie chorych z CAD lub objawowym PAD do leczenia rywaroksabanem w skojarzeniu

⁶³ Akademyckie Konsorcjum Badawcze Krwawień (definiowane jako krwawienie stopnia 3b lub wyższego);

z kwasem acetylosalicylowym. Dodatkowo, wyniki uzyskane w przedłużonej fazie badania COMPASS, wykazujące wzrost częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego MACE na 100 pacjentolat w odniesieniu do randomizowanej fazy badania, należy traktować z ostrożnością, ponieważ włączani do LTOLE pacjenci charakteryzowali się występowaniem niższego ryzyka niż w przypadku randomizowanej fazy badania. Wskazują na to m.in. niższe odsetki pacjentów z cukrzycą: 34,7% vs 37,7%; przewlekłą niewydolnością nerek określoną jako eGFR < <60 mL/min/1,73 m² (20,9% vs 22,4%) oraz chorobą wielonaczyniową (21,6% vs 22,6%)⁶⁴. Co więcej, w uwzględnionym badaniu COMMANDER HF, ok. 93% chorych stosowało kwas acetylosalicylowy w ramach leczenia wspomagającego (BSC). Schemat dawkowania ASA w obu ramionach badania (RYW + BSC vs PLC + BSC) był niejednorodny, tj. ok. 57% pacjentów w ramieniu rywaroksabanu (ok. 60% w grupie placebo) otrzymywało ASA w monoterapii, a 36,2% (ok. 33% w grupie placebo) w skojarzeniu z tienopirydyną. Taka heterogeniczność leczenia przeciwplatekowego w obrębie ramienia BSC utrudnia jednoznacznie interpretację wpływu RYW w kontekście jego stosowania w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym w populacji pacjentów z CAD. Warto zauważyć, że jednym z kryteriów wykluczenia pacjentów z badania COMPASS było konieczność stosowania przez pacjentów podwójnej terapii przeciwplatekowej, innej terapii przeciwplatekowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej, stosowanej natomiast w ramach BSC w badaniu COMMANDER HF. Co więcej, wysoki odsetek pacjentów stosujących prewencję wtórną w badaniu COMPASS oznacza, że pacjenci w badaniu znajdowali się pod optymalną opieką farmakologiczną już na początku obserwacji. W takim kontekście, ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych mogło być niższe. Jednocześnie, efekt terapeutyczny wykazany w badaniu może być w dużej mierze uzależniony od synergii między RYW a innymi stosowanymi lekami - a więc trudny do powtórzenia w populacjach, w których leczenie podstawowe jest mniej intensywne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania rywaroksabanu (Mibrex) przyjmowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych z PAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 93 449 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 93 324 PLN/QALY w z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych na CAD+PAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 178 249 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 177 602 PLN/QALY w z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji chorych na CAD zastosowanie RYW z ASA w miejsce ASA jest droższe i skuteczniejsze, zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Oszacowana wartość parametru ICUR wyniosła 173 633 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 173 008 PLN/QALY w z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności⁶⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

[redacted]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Mibrex wynosi [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej w każdej z wnioskowanych subpopulacji chorych.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy mieszczą się w zakresie (w zależności od uwzględnionej populacji i perspektywy) od 36,36 PLN do 70,35 PLN.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Należy też zwrócić uwagę na ograniczenia analizy ekonomicznej, w tym brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 47 miesięcy). W AE wnioskodawcy ryzyko zdarzeń głównych oraz zgonów sercowo-naczyniowych oszacowano przy uwzględnieniu wzrostu ryzyka zgodnie z danymi z publikacji Wilson 2012 (HR=1,03 dla zdarzeń głównych i HR=1,05 dla zgonów z przyczyn sercowo-

⁶⁴ na podstawie publikacji Eikelboom 2022

⁶⁵ 217 641 zł/QALY

naczyniowych). 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. Ponadto w przypadku subpopulacji CAD+PAD uwzględniono wyniki z badania COMPASS dla całkowitej populacji z badania COMPASS, ze względu na to, iż wyniki w ramach analizy klinicznej dotyczące subpopulacji CAD+PAD raportowano wyłącznie dla złożonych punktów końcowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mibrex (rywaroksaban, RYW) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących produkt leczniczy Mibrex w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I roku oraz [redacted] pacjentów w II roku refundacji. Spośród [redacted] pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w I roku refundacji, [redacted] to pacjenci z CAD, [redacted] to pacjenci z PAD, a [redacted] to pacjenci z CAD+PAD. W II roku refundacji, spośród [redacted] pacjentów [redacted] to pacjenci z CAD, [redacted] to pacjenci z PAD a [redacted] to pacjenci z CAD+PAD.

W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Mibrex w populacji ogólnej (tj.: CAD bez PAD, CAD+PAD oraz PAD bez CAD) nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 37,3 mln PLN w I. roku refundacji i 64,9 mln PLN w II. roku refundacji. Uwzględniając podział na poszczególne subpopulacje, w populacji pacjentów z CAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 5,12 mln PLN i 9,18 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji. W populacji pacjentów z PAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 31,57 mln PLN i 54,58 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji. W populacji pacjentów z CAD+PAD wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. 0,61 mln PLN i 1,11 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wskazują, że [redacted].

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej i przyjętych udziałów w rynku. Oszacowania przeprowadzono [redacted]. Ilość zastosowanych przez wnioskodawcę założeń oraz wykorzystanie danych na [redacted] budzi niepewność co do uzyskanych wyników. Należy jednocześnie podkreślić, iż opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję nie były spójne w zakresie liczebności populacji, jak i udziałów rywaroksabanu w scenariuszu nowym. Z tego samego względu brak jest możliwości jednoznacznego potwierdzenia prawidłowości oszacowań populacji przyjętych w analizie wnioskodawcy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla leku Mibrex, odnaleziono natomiast 4 rekomendacje dotyczące substancji czynnej rywaroksaban (produkt leczniczy Xarelto): 1 pozytywną (NICE 2019), 2 pozytywne warunkowo (CDA-AMC 2018 i SMC 2019) oraz 1 negatywną (HAS 2019).

W 2019 r. NICE zarekomendowało stosowanie RYW w skojarzeniu z ASA w populacji pacjentów dorosłych chorych na CAD lub objawową PAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych argumentując decyzję udowodnioną skutecznością w badaniu klinicznym COMPASS.

W 2019 r. szkocka agencja SMC dopuściła rywaroksaban do stosowania w ramach funduszy NHS pod warunkiem stosowania go tylko u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, którzy nie wymagają podwójnej terapii przeciwplatekowej.

W kanadyjskiej rekomendacji CDA-AMC z 2018 r. zaznaczono, że RYW nie powinien być refundowany u chorych, u których występuje wyłącznie CAD lub PAD, ani u chorych z którąkolwiek z poniższych cech: z wysokim ryzykiem krwawienia; udar mózgu przebyty w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek udar krwotoczny/lakunarny w wywiadzie; ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową <30% lub objawami klasy III lub IV zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); eGFR <15 ml/min; konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, terapii przeciwplatekowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej. Odniesiono się do wyników badania COMPASS i podkreślono efektywność kosztową RYW w populacji pacjentów z CAD i PAD.

W negatywnej rekomendacji HAS 2019 wskazano, iż nie udowodniono wystarczającej korzyści, aby uzasadnić refundację RYW ze środków publicznych (nie można wykluczyć faktu, że niewielkie korzyści w ograniczeniu zdarzeń niedokrwiennych zapewniane przez RYW (bezwzględna różnica między grupami w pierwszorzędownym punkcie końcowym wyniosła 1,3%) może być całkowicie zrównoważona przez zwiększone ryzyko zdarzeń krwotocznych o podobnej ciężkości).

Uwagi dodatkowe

Brak.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalnych określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Al. Hennawi 2024	Al Hennawi H., Khan M., Rasheed F., i in. Effectiveness of low-dose rivaroxaban in preventing recurrent major adverse cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Coronary Artery Disease</i> . 2024 35(7):p 614-621
Anand 2018	Anand, Sonia S., et al. "Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." <i>The Lancet</i> 391.10117 (2018): 219-229.
Anand 2022	Anand, Sonia S., et al. "Low-dose rivaroxaban and aspirin among patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of the COMPASS and VOYAGER trials." <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> 29.5 (2022): e181-e189.
Anand 2024	Anand, Sonia S., et al. "Identifying the highest risk vascular patients: Insights from the XATOA registry." <i>American heart journal</i> 269 (2024): 191-200.
Bonaca 2020	Bonaca, Marc P., et al. "Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization." <i>New England Journal of Medicine</i> 382.21 (2020): 1994-2004.
Branch 2023	Branch, Kelley RH, et al. "Total events and net clinical benefit of rivaroxaban and aspirin in patients with chronic coronary or peripheral artery disease: the COMPASS trial." <i>American Heart Journal</i> 258 (2023): 60-68.
Bucci 2024	Bucci T., Del Sole F., Menichelli D., i in. Rivaroxaban in Patients with Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>J Clin Med</i> . 2024 Mar 31;13(7):2033
CADTH 2019	CADTH Clinical Review Report: Rivaroxaban (Xarelto): Bayer Inc: Indication: In combination with 75 mg to 100 mg acetylsalicylic acid, for the prevention of stroke, myocardial infarction, and cardiovascular death, and for the prevention of acute limb ischemia and mortality in patients with coronary artery disease with or without peripheral artery disease [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jan. CADTH Common Drug Reviews
Canonico 2024	Canonico, Mario Enrico, et al. "Low-dose rivaroxaban plus aspirin in fragile patients after lower extremity revascularization." <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 84.9 (2024): 801-811.
Cappato 2021	Cappato R., Chiarito M., Giustozzi M., i in. Lower dose direct oral anticoagulants and improved survival: A combined analysis in patients with established atherosclerosis. <i>Eur J Intern Med</i> . 2021 Jan;83:14-20
Connolly 2018	Connolly, Stuart J., et al. "Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." <i>The Lancet</i> 391.10117 (2018): 205-218.
Eikelboom 2017	Eikelboom, John W., et al. "Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease." <i>New England Journal of Medicine</i> 377.14 (2017): 1319-1330.
Eikelboom 2022	Eikelboom, John W., et al. "Long-term treatment with the combination of rivaroxaban and aspirin in patients with chronic coronary or peripheral artery disease: outcomes during the open label extension of the COMPASS trial." <i>European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy</i> 8.8 (2022): 786-795.
EMA EPAR 2018	EMA, Assessment report Xarelto®, 26 July 2018 Corr., 1-70
FDA 2023	FDA, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION XARELTO® (rivaroxaban), Revised: 02/2023
Fox 2022	Fox, Keith AA, et al. "Patients selected for dual pathway inhibition in clinical practice have similar characteristics and outcomes to those included in the COMPASS randomized trial: The XATOA Registry." <i>European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy</i> 8.8 (2022): 825-836.
Gouda 2025	Gouda, Pishoy, et al. "Dual Pathway Inhibition in Patients with Atherosclerosis with or without Heart Failure: Insights from the XATOA Registry." <i>CJC Open</i> (2025).
Greenberg 2019	Greenberg, Barry, et al. "Association of rivaroxaban with thromboembolic events in patients with heart failure, coronary disease, and sinus rhythm: a post hoc analysis of the COMMANDER HF trial." <i>JAMA cardiology</i> 4.6 (2019): 515-523.
Khan 2020	Khan S.U., Khan M.Z., Asad Z.U.A, i in. Efficacy and safety of low dose rivaroxaban in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. <i>J Thromb Thrombolysis</i> . 2020 Nov;50(4):913-920
Leong 2025	Leong, Darryl P., et al. "Impact of Frailty on the benefits of dual pathway inhibition for the secondary prevention of cardiovascular events in the COMPASS randomised trial." <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 41.1 (2025): 102-111.

Liu 2023	Liu C., Ma L. Comparison efficacy and safety of different antiplatelet or anticoagulation drugs in chronic coronary syndromes patients: A Bayesian network meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2023 Dec 1;102(48):e36429
Mehra 2019	Mehra, Mandeep R., et al. "A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial." <i>European heart journal</i> 40.44 (2019): 3593-3602.
Navarese 2023	Navarese E.P., Landi A., Oliva A., i in. Within and beyond 12-month efficacy and safety of antithrombotic strategies in patients with established coronary artery disease: two companion network meta-analyses of the 2022 joint clinical consensus statement of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), and European Association of Preventive Cardiology (EAPC). <i>Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother</i> . 2023 Apr 10;9(3):271-290
Report NICE TA607	National Institute for Health and Care Excellence, Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease [ID1397], 2019
Sibbing 2024	Sibbing D., Blaha M.J., Chawla R., i in. Dual-pathway Inhibition with Low-dose Aspirin and Rivaroxaban versus Aspirin Monotherapy in Patients with Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: Systematic Literature Review and Meta-analysis. <i>Eur Cardiol</i> . 2023 Apr 5;19:e01
Willems 2022a	Willems L.H., Maas D.P., Kramers K., i in. Antithrombotic Therapy for Symptomatic Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Drugs</i> . 2022 Aug;82(12):1287-1302
Zanand 2018	Zannad, Faiez, et al. "Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease." <i>New England Journal of Medicine</i> 379.14 (2018): 1332-1342.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS 2024	Heather L. Gornik et al., 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , vol. 83, no. 24, 2024.
AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023	Salim S. Virani et al., 2023AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , vol. 82, no. 9, 2023.
AWMSG 2018	All Wales Medicines Strategy Group. Rivaroxaban (Xarelto®). Medicine recommendation. https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/rivaroxaban-xarelto/ (data dostępu: 06.10.2024 r.)
CADTH 2018	CADTH Common Drug Review. Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final) Rivaroxaban (Xarelto® – Bayer Inc.). 2018.
CCS 2023	Beth L. Abramson et al., Society Guidelines, Canadian Cardiovascular Society 2022 Guidelines for Peripheral Arterial Disease, <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 38 (2022) 560-587
ESC 2021	Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej. Przetłumaczono z artykułu: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (<i>European Heart Journal</i> ; 2021 — doi:10.1093/eurheartj/ehab484). Wydanie polskie na zlecenie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
ESC 2024a	Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Przetłumaczono z artykułu: 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes (<i>European Heart Journal</i> ; 2024 — doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177). Przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESC 2024b	Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w chorobach tętnic obwodowych i aorty. Przetłumaczono z artykułu: 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases (<i>European Heart Journal</i> ; 2024 — doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179). Przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESVS 2023	Christopher P. Twine et al., Editor's Choice e European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases, <i>Eur J Vasc Endovasc Surg</i> (2023) 65, 627e689
HAS 2019	Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avis 9 octobre 2019. Xarelto® 2,5 mg (2019)
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document. Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease. Issue date: 07.2019 r.
SIGN 2018	SIGN, 151. Management of stable angina, April 2018, 1-76
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium. Rivaroxaban 2.5mg film-coated tablets (Xarelto®). SMC, 11 January 2019

Pozostałe publikacje

ChPL Mibrex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mibrex (data dostępu 17.02.2025 r.)
-------------	--

13. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE], Mibrex (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2025 r.;
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE], Mibrex (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, Analiza kliniczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2025 r.;
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE], Mibrex (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2025 r.;
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE], Mibrex (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2025 r.;
- Załącznik 5. Uzupelnienia niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją leku Mibrex (rywaroksaban) – odpowiedź Wnioskodawcy z dnia 19.03.2025 r.