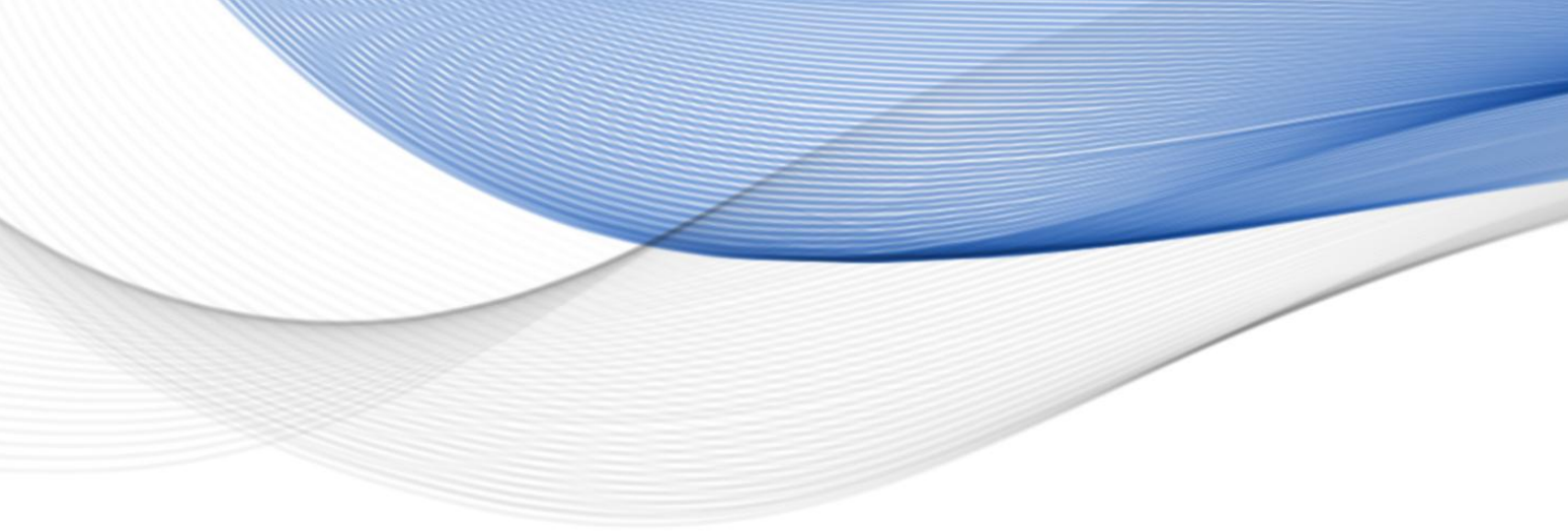




Embavi® (apiksaban) w leczeniu pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka

Odpowiedź na pismo OTOW.4130.2.2026.11.TG z dnia 16 lutego 2026 r.

Warszawa, luty 2026

Autorzy

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

Konsultanci

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 12/2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OTOW.4130.2.2026.11.TG z dnia 12 lutego 2026 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

Ad. 1 Aktualność informacji (§ 3 Rozporządzenia)

W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet wykorzystano dane refundacyjne za styczeń-sierpień 2025 r. („Sprawozdanie NFZ”), podczas gdy na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne były nowsze dane za styczeń-wrzesień 2025 r.

Odpowiedź:

Analizy zaktualizowano w oparciu o aktualnie dostępne dane refundacyjne (styczeń-listopad 2025).

Ad. 2 W ramach analizy klinicznej (AKL) (§ 4 Rozporządzenia):

- 1) Sposób przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych jest niepoprawny (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).*

Przegląd badań efektywności praktycznej - w kryteriach selekcji nie ograniczono typu badań do przeglądów systematycznych, jednak w ramach przeglądu „włączono 10 najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych dla badań efektywności praktycznej dotyczących zastosowania apiksabanu w analizowanej populacji [...]” (rozdz. 3.1.2. AKL). Dodatkowo, w kryteriach selekcji badań efektywności praktycznej (tabela 5. AKL) nie uwzględniono opracowań wtórnych badań rzeczywistej praktyki. Zdaniem Agencji, konieczne jest uzupełnienie przeglądu badań efektywności praktycznej, przynajmniej w zakresie badań pierwotnych opublikowanych po dacie odcięcia wyszukiwania przeglądu, który jest najbardziej zbliżony do celu i metodyki przyjętej w AKL wnioskodawcy.

Należy zwrócić uwagę, że najnowsze opracowanie wtórne Cichewicz 2025 z datą odcięcia w grudniu 2022 roku zawęża kryteria jedynie do badań europejskich, co odbiega znacząco od celu AKL wnioskodawcy.

Dla części badań jako powód wykluczenia podano „Analiza przeprowadzona w populacji innej niż ogólna”, jednak przyjętych w kryteriach selekcji przedstawionych w rozdziale 2.2. nie predefiniowano warunków dot. Preferowanej populacji, które wykluczałyby populację inną niż ogólna (np. pochodzenie etniczne). Ponadto jedno z wykluczonych publikacji, opracowanie Chan 2024, zdaniem Agencji spełnia kryteria włączenia w ramach przeglądu, konieczna jest ponowna weryfikacja zasadności wykluczenia publikacji.

Ponadto, jak wynika z opisu w rozdz. 3.1.1. przegląd systematyczny opracowań pierwotnych przeprowadzono jako aktualizację opracowania wtórnego Mai 2025 (z datą odcięcia 31 sierpnia 2024 roku), w ramach którego uwzględniono 11 badań RCT, jednak w analizie klinicznej wnioskodawcy nie uwzględniono ich jako badań analizowanych w ramach przeglądu - nie uwzględniono ich w diagramie PRISMA oraz nie podano powodów wykluczenia ich z AKL wnioskodawcy.

Odpowiedź:

Przygotowano skorygowaną strategię poszukiwania badań efektywności praktycznej.

W ramach zaktualizowanych strategii wzięto pod uwagę wyniki opublikowanej AWA dla bliźniaczego wniosku tj. AWA do ZLC 227/2025.

Ze względu na zmianę strategii poszukiwania badań efektywności praktycznej (przegląd ograniczono do badań pierwotnych), publikacja Chan 2024 nie została włączona do analizy (powód wykluczenia - publikacja wtórna).

Ad.:

- 2) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego w zakresie ocenianej interwencji uwzględniają jedynie apiksaban w dawkowaniu 5 mg dwa razy na dobę, jednak w charakterystyce wnioskowanej technologii u części pacjentów zalecane jest stosowanie również dawki 2,5 mg dwa razy na dobę. Wniosek dotyczy produktów lekowych Embavi zarówno w dawce 5 mg jak i 2,5 mg.

Odpowiedź: Zaktualizowano kryteria selekcji badań pierwotnych o brakującą dawkę 2,5 mg zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego w rozdziale 2.2. - kryterium to nie wpłynęło na liczbę prac zakwalifikowanych do analizy.

Ad.:

- 3) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Odnaleziono 9 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy:

- Bradley M.C., Simon A.L., Kolonoski J., Graham D.J., Zhang R., i Connolly J.G. „Comparative Bleeding Risks Among NOAC Users for Nonvalvular Atrial Fibrillation Aged < 65 Years in the Sentinel System”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (Netherlands)* 33, nr Supplement 2 (2024). 649826561. <https://doi.org/10.1002/pds.5891>.
- Meinert F.M., Dimakos J., Cui Y., Filion K.B., Renoux C., i Douros A. „A Population-Based Assessment of the Use of Oral Anticoagulants and the Risk of Major Bleeding Among Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Treated With Antiarrhythmics”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (Netherlands)* 33, nr Supplement 2 (2024). 649824749. <https://doi.org/10.1002/pds.5891>.
- Meinert FM, Dimakos J, Cui Y, Filion KB, Renoux C, i Douros A. „Comparative effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation using antiarrhythmic drugs: An international cohort study.” *Br J*

Clin Pharmacol (England), advance online publication, 2025.
<https://doi.org/10.1002/bcp.70391>.

- Meinert F.M., Dimakos J., Cui Y., Filion K.B., Renoux C., i Douros A. „Concomitant Use of Direct Oral Anticoagulants and Pharmacokinetically-Interacting Antiarrhythmics and the Risk of Major Bleeding in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Population-Based Cohort Study”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (Netherlands) 33, nr Supplement 2 (2024). 649824060. <https://doi.org/10.1002/pds.5891>.
- Meinert FM, Dimakos J i in. Concomitant use of direct oral anticoagulants and interacting antiarrhythmic drugs and the risk of stroke and bleeding among patients with non-valvular atrial fibrillation: a multinational cohort study. *BMC Med*. 2025 Oct 28;23(1):592. doi: 10.1186/s12916-025-04464-6.
- Nemola G., Godino C., Cozzani G., et al. „BASELINE CHARACTERISTICS and 3-YEAR OUTCOME of NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS TREATED with the FOUR DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS”. *Giornale Italiano di Cardiologia* (Netherlands) 24, nr 10 Supplement 1 (2023): e55. 649256532.
- O’Shea M.P., Yusuf A., Habib E., et al. „Echocardiographic hemodynamics correlate with differences in DOAC-specific bleeding and stroke rates in non-valvular atrial fibrillation”. *BMC Cardiovascular Disorders* (United Kingdom) 25, nr 1 (2025): 774. 2040844075. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-05239-w>.
- Srivastava M, Gulia A, Patel KK, Upadhyay AD, Vibha D, i Kumar P. „Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A network metaanalysis of randomized trials.” *Indian Heart J* (India), advance online publication, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2025.12.002>.
- Wang X., Sin C.F., Teo K.C., et al. „Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in the oldest old atrial fibrillation patients with recent ischaemic stroke”. *Hong Kong Medical Journal* (Netherlands) 29, nr 5 Supplement 5 (2023): 28. 648996332.

Odpowiedź:

Badania:

- Bradley M.C., Simon A.L., Kolonoski J., Graham D.J., Zhang R., i Connolly J.G. „Comparative Bleeding Risks Among NOAC Users for Nonvalvular Atrial Fibrillation Aged < 65 Years in the Sentinel System”. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (Netherlands) 33, nr Supplement 2 (2024). 649826561. <https://doi.org/10.1002/pds.5891>.
- Meinert F.M., Dimakos J., Cui Y., Filion K.B., Renoux C., i Douros A. „A Population-Based Assessment of the Use of Oral Anticoagulants and the Risk of Major Bleeding Among Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Treated With

Antiarrhythmics". *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (Netherlands)* 33, nr Supplement 2 (2024). 649824749. <https://doi.org/10.1002/pds.5891>.

- Meinert F.M., Dimakos J., Cui Y., Filion K.B., Renoux C., i Douros A. „Concomitant Use of Direct Oral Anticoagulants and Pharmacokinetically-Interacting Antiarrhythmics and the Risk of Major Bleeding in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Population-Based Cohort Study". *Pharmacoepidemiology and Drug Safety (Netherlands)* 33, nr Supplement 2 (2024). 649824060. <https://doi.org/10.1002/pds.5891>.
- Wang X., Sin C.F., Teo K.C., et al. „Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in the oldest old atrial fibrillation patients with recent ischaemic stroke". *Hong Kong Medical Journal (Netherlands)* 29, nr 5 Supplement 5 (2023): 28. 648996332

są abstraktami konferencyjnymi i stąd nie spełniają kryterium włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

Badanie Srivastava M, Gulia A, Patel KK, Upadhyay AD, Vibha D, i Kumar P. „Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A network metaanalysis of randomized trials." *Indian Heart J (India)*, advance online publication, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2025.12.002>. nie zawiera wyników dla porównania wnioskowanej technologii z technologiami opcjonalnymi, stąd nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu wnioskodawcy. Badanie to, ze względu na swoją aktualność, posłużyło do identyfikacji badań pierwotnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Badania:

- Meinert FM, Dimakos J, Cui Y, Filion KB, Renoux C, i Douros A. „Comparative effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation using antiarrhythmic drugs: An international cohort study." *Br J Clin Pharmacol (England)*, advance online publication, 2025. <https://doi.org/10.1002/bcp.70391>.
- Meinert FM, Dimakos J i in. Concomitant use of direct oral anticoagulants and interacting antiarrhythmic drugs and the risk of stroke and bleeding among patients with non-valvular atrial fibrillation: a multinational cohort study. *BMC Med.* 2025 Oct 28;23(1):592. doi: 10.1186/s12916-025-04464-6.

nie zawierają porównania apiksaban vs komparatory uwzględnione w analizie (tj. dabigatran lub rywaroksaban) i stąd nie spełniają kryterium włączenia do przeglądu.

Badanie O'Shea M.P., Yusuf A., Habib E., et al. „Echocardiographic hemodynamics correlate with differences in DOAC-specific bleeding and stroke rates in non-valvular atrial fibrillation". *BMC Cardiovascular Disorders (United Kingdom)* 25, nr 1 (2025): 774. 2040844075. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-05239-w>. zostało włączone do przeglądu badań efektywności praktycznej.

Badanie Nemola G., Godino C., Cozzani G., et al. „BASELINE CHARACTERISTICS and 3-YEAR OUTCOME of NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS TREATED with the FOUR DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS". *Giornale Italiano di Cardiologia (Netherlands)* 24, nr 10

Supplement 1 (2023): e55. 649256532. Nie zostało przez nas zidentyfikowane i stanowi najprawdopodobniej abstrakt konferencyjny. Nie mniej zidentyfikowano najprawdopodobniej pełen tekst tego badania opublikowany w innym czasopiśmie (Nemola G, Russi A, Cozzani G, Leo G, Vetrugno L, Sparasci FM, Parlati AL, Della Bella P, Montorfano M, Tresoldi M, Salerno A, Cera M, Mattiello P, Comi G, Maisano F, Zangrillo A, Gaspardone C, Melillo F, Margonato A, Godino C; INSIGHT (Italian DOACs San Raffaele Hospital) registry investigators. Baseline Characteristics and 3-Year Outcome of Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated with the Four Direct Oral Anticoagulants (DOACs). Am J Cardiol. 2023 Nov 1;206:125-131. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.07.181. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37703678.) - badanie to zostało włączone do przeglądu prac dt. efektywności praktycznej.

Ad. Jednocześnie opracowanie Zhang J, Wang X, Liu X, Larsen TB, Witt DM, Ye Z, Thabane L, Li G, Lip GYH. Comparative effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2021 Aug;36(8):793-812 wykluczone z analizy wnioskodawcy ze względu na „niewłaściwą metodologię searchu - włączane także inne badania niż RCT” powinno być ostatecznie uwzględnione w analizie klinicznej, ponieważ zawiera odrębnie wyniki dla badań obserwacyjnych jak i badań RCT.

Odpowiedź: Zgodnie z sugestią AOTMiT, badanie zostało włączone do przeglądu opracowań wtórnych.

Ad:

- 4) Kwerendy przeglądów systematycznych przeprowadzonych w bazach bibliograficznych posiadają braki (§ 4. ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia)

W kryteriach selekcji badań pierwotnych jako jeden z komparatorów uwzględniono warfarynę jako komparator do porównania pośredniego, jednak przedstawione w Aneksie 1. strategię przeszukiwania baz uwzględniają jedynie wnioskowane wskazania, oceniany lek i dwa komparatory - dabigatran i rywaroksaban, a łączenie kwerend jest skonstruowane tak, że wyniki muszą spełniać wszystkie te warunki łącznie, w związku z czym pominięte zostają np. badania porównujące apiksaban lub dabigatran lub rywaroksaban z warfaryną, które mogą służyć wykonaniu porównania pośredniego poprzez warfarynę.

Odpowiedź:

Przygotowano skorygowaną strategię przeszukiwania badań pierwotnych.

Przegląd opracowań pierwotnych oparto na najbardziej aktualnym przeglądzie systematycznym tj. publikacji Srivastava 2025¹, którą zaktualizowano w oparciu o

¹ Srivastava M, Gulia A, Patel KK, Upadhyay AD, Vibha D, i Kumar P. „Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A network metaanalysis of randomized trials.” Indian Heart J (India), advance online publication, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2025.12.002>.

poprawiona strategię przeszukiwania. Prace włączone do tej publikacji a niespełniające kryteriów włączenia do analizy wnioskodawcy wymieniono w aneksie z pracami wykluczonymi, wraz z przyczynami ich wykluczenia.

Ad.: Ponadto strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazach Medline (PubMed) i Embase jest ograniczona jedynie do opracowań wtórnych, co nie zostało predefiniowane w kryteriach selekcji. Dodatkowo użycie samej frazy „real world” może być niewystarczająco czułe do zidentyfikowania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia. Należy dokonać weryfikacji wszystkich strategii względem predefiniowanej metodyki i ponownie przeprowadzić wyszukiwanie i przegląd z implementacją poprawnych strategii. Należy mieć na uwadze, że uzupełnione analizy muszą spełniać wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia.

Odpowiedź:

Przygotowano skorygowaną strategię poszukiwania badań dt. efektywności praktycznej.

Ad.:

- 5) Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia w postaci diagramu został niepoprawnie przedstawiony (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie:

W przedstawionym diagramie procesu selekcji nie uwzględniono wyników i etapów przeglądu dla dodatkowych doniesień naukowych pozyskanych poza głównymi bazami informacji medycznych, których przeszukiwanie zadeklarowano w metodyce przeglądu (np. liczby doniesień uzyskanych w poszczególnych źródłach wskazanych w metodyce analizy).

Ponadto, jak wynika z opisu w rozdz. 3.1.1. przegląd systematyczny opracowań pierwotnych przeprowadzono jako aktualizację opracowania wtórnego Mai 2025 (z datą odcięcia 31 sierpnia 2024 roku), czego również nie uwzględniono w diagramie. Z analizy klinicznej wynika, że w ramach przeglądu włączono jedynie trzy badania opublikowane przed 2024 rokiem, podczas gdy liczba zidentyfikowanych publikacji oraz opis sugerują, że przegląd dotyczy okresu aktualizacji od sierpnia 2024 r. Dostępne są wzory diagramów PRISMA 2020 dla aktualizacji przeglądów systematycznych na stronie internetowej wytycznych PRISMA <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>

Odpowiedź: Opis dotyczący przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych w rozdziale 3.1.1 został zaktualizowany.

Zaktualizowano diagramy procesu selekcji badań (PRISMA) poprzez uwzględnienie etapów identyfikacji dodatkowych doniesień naukowych pozyskanych poza głównymi bazami danych (PubMed, Cochrane, Embase). Dodano informacje o źródłach uzupełniających, tj.

przeszukiwaniu referencji zidentyfikowanych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) oraz materiałów przekazanych przez Wnioskodawcę. Liczba publikacji pierwotnych włączonych do analizy nie uległa zmianie.

Ad.:

- 6) Charakterystyka każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej nie uwzględnia charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit e Rozporządzenia).*

Odpowiedź: Uzupełniono Tab. 48 w Aneksie 9 (wiersz „Porównywane interwencje”) o charakterystykę procedur dla każdego z badań włączonych do przeglądu.

Ad.:

- 7) Nie wskazano informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).*

Uzasadnienie

Nie wskazano komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa pochodzących ze stron internetowych URPL, EMA i FDA albo informacji o braku takich komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej.

Odpowiedź:

Analizę uzupełniono o informację dt. komunikatów/ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa pochodzących ze stron internetowych URPL, EMA i FDA.

Ad.: W ramach analizy ekonomicznej (AE):

- 1) Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1, ust. 2 oraz ust. 11 Rozporządzenia)*

Uzasadnienie: Wnioskodawca nie przedstawił randomizowanych badań klinicznych wskazujących na równorzędność interwencji, która uzasadniałaby zastosowanie techniki minimalizacji kosztów w ocenianym problemie zdrowotnym. Co więcej, w związku ze stwierdzonymi w analizie klinicznej wnioskodawcy różnicami w skuteczności oraz bezpieczeństwie między wnioskowaną interwencją a refundowanymi komparatorami, jedyną zasadną techniką analizy jest analiza kosztów-użyteczności wraz z oceną niepewności wokół parametrów dot. efektywności i bezpieczeństwa obserwowanych w warunkach klinicznych i rzeczywistych. Zastosowany horyzont czasowy analizy jest niewystarczający do oceny efektywności kosztowej przy uwzględnieniu potencjalnych różnic między analizowanymi technologiami.

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że zgodnie z § 5. ust. 3 oraz ust. 4 Rozporządzenia: w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3 oraz w przypadku gdy zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.

W analizie klinicznej wnioskodawcy, w oparciu o randomizowane badania kliniczne ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna), RE-LY (dabigatran vs warfaryna) i ROCKET AF (rywaroksaban vs warfaryna), wykazano terapeutyczną równorzędność efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną - patrz rozdział 4.1. Wykazana w analizie wnioskodawcy przewaga wnioskowanej technologii nad technologiami opcjonalnymi w zakresie ryzyka powikłań krwotocznych jest pochodną porównania pośredniego, stąd naszym zdaniem nie powinna być przedmiotem analizy kosztów-użyteczności. Zwracamy uwagę, że wnioskowane przez AOTMiT wykonanie analizy kosztów-użyteczności stoi w sprzeczności dotychczasową praktyką AOTMiT oraz uwagą nr. 3 dt. analizy ekonomicznej kosztów (patrz punkt niżej), w którym AOTMiT wskazuje pośrednio na zachodzenie art. 13.3 ustawy.

Mając na uwadze powyższe, stoimy na stanowisku że nie ma podstaw do różnicowania efektywności klinicznej wnioskowanej terapii oraz terapii opcjonalnych i tym samym zasadnym jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów oraz analizy kosztów konsekwencji (wyliczenia wartości CUR) zgodnie z § 5. ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia.

Zwracamy również uwagę, że wytyczne kliniczne nie różnicują DOAC w zakresie stosowania ich we wnioskowanym wskazaniu. Potwierdza to zasadność przyjętego w analizie założenia o równorzędności wnioskowanej terapii i technologii opcjonalnych.

Warto również podkreślić, że w Polsce, wszystkie DOAC refundowane są w ramach wspólnej grupy limitowej 22.1, a zgodnie z ustawą refundacyjną „Do grupy limitowej kwalifikuje się: 1) lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;”.

Ad. 2) Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji, o których mowa w Rozporządzeniu (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia)

Uzasadnienie: W analizie nie przedstawiono uzasadnienia doboru komparatorów dla technologii wnioskowanej w dawce 2,5 mg, w szczególności nie odniesiono się do różnic między wskazaniami do stosowania leku wnioskowanego we wnioskowanym wskazaniu w obniżonej dawce 2,5 mg zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) a wskazaniami do stosowania komparatorów w przyjętych, obniżonych dawkach (zgodnie z odpowiednimi ChPL). Uwaga dotyczy także analizy wpływu na budżet.

Odpowiedź:

Analizę problemu decyzyjnego wnioskodawcy uzupełniono o uzasadnienia doboru komparatorów dla technologii wnioskowanej w dawce 2,5 mg (rozdział 4.1 APD).

Ad. 3) Analiza nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii zgodnej z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia)

Uzasadnienie: W analizie nie wskazano technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów.

Odpowiedź:

Analizę uzupełniono o wskazanie technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do kosztów.

Ad. 4) Analiza wrażliwości nie zawiera określenia i uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia)

Uzasadnienie: W analizie nie opisano założeń scenariusza D scenariuszowej analizy wrażliwości.

Odpowiedź:

Analizę uzupełniono o opis założeń scenariusza D scenariuszowej analizy wrażliwości.

Ad. 4. W ramach analizy wpływu na budżet (AWB):

1) Analiza nie zawiera oszacowania populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W rozdziale „2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku” analizy nie przedstawiono oszacowanej liczebności populacji docelowej.

Odpowiedź:

Analizę uzupełniono o opis oszacowanej liczebności populacji docelowej.

Ad. 2) Analiza nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz prognoz, o których mowa w Rozporządzeniu (§ 6. ust. 1, pkt 9 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W prognozach dla scenariusza nowego analizy nie uwzględniono przejmowania przez technologię wnioskowaną udziałów w populacji pacjentów stosujących leki nieobjęte refundacją.

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że analiza uwzględniająca przejmowania przez technologię wnioskowaną udziałów w populacji pacjentów stosujących leki nieobjęte refundacją ma bardzo niską wiarygodność i w praktyce nie jest możliwa do wykonania, co wynika:

- braku informacji o lekach, które w ciągu najbliższych 2 lat zostaną w Polsce skomercjalizowane
- znacznej liczby zarejestrowanych leków we wnioskowanym wskazaniu:
 - rywaroskaban: 191 rejestracji w URPL (stan na 23.02.2026)
 - dabigatran: 88 rejestracji w URPL (stan na 23.02.2026)
 - apiksaban: 65 rejestracji w URPL (stan na 23.02.2026)
- obserwowanej dużej dynamiki rynku leków refundowanych m.in.:
 - w chwili obecnej są procedowane 3 wnioski refundacyjne dla apiksabanu w tożsamym wskazaniu
 - praktycznie każde nowe obwieszczenie wprowadza do leczenia kolejne odpowiedniki (np. w styczniu 2026 wszedł na listę refundacyjną preparat Xanirva)

Dodatkowo, zwracamy uwagę, że rozwój rynku w scenariuszu obecnym ma charakter progresywny, zatem można wnioskować, że w sposób pośredni w analizie uwzględniono przejmowania populacji pacjentów stosujących leki nieobjęte refundacją.

Ad. 3) Oszacowania oraz prognozy nie zostały dokonane w horyzoncie czasowym właściwym dla AWB (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W analizie nie odniesiono się do kwestii, czy przyjęty horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT.

Odpowiedź:

Ze względu na czas obowiązywania decyzji refundacyjnej (2 lata), uzasadnionym jest przyjęcie 2-letniego horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet.

Jednocześnie zwracamy uwagę, że dynamiczna zmiany rynku (patrz wyżej), liczna i niezamknięta lista podmiotów, które mogą wnioskować o refundację a także ciągły wzrost zachorowań na migotanie przedsionków związany z procesem starzenia się społeczeństwa, w praktyce oznacza, że analizowany rynek nigdy nie osiągnie stanu równowagi.

Ad. 5. W ramach Źródeł informacji:

1) Analizy, o których mowa w §1 nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt. 1 Rozporządzenia).

Uzasadnienie: W AWB nie podano danych bibliograficznych dla referencji „NFZ 2025”. Podane w AWB dane bibliograficzne dla publikacji „GUS” i „Komunikat MZ” nie umożliwiają ich jednoznacznej identyfikacji. Nie podano także źródeł bibliograficznych dla szeregu odwołań do danych zamieszczonych w tekście AWB („dane NFZ za rok 2024”, „dane o zużyciu DOAC w migotaniu przedsionków”, „dane na temat udziału poszczególnych preparatów w rynku”).

Odpowiedź:

Analizę uzupełniono o opis danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt. 1 Rozporządzenia).

Ad. Dodatkowo proszę o:

☑ *udostępnienie arkuszy kalkulacyjnych i innych materiałów, za pomocą których przeprowadzono porównania pośrednie;*

☑ *uwzględnienie w analizie klinicznej wyników badania opublikowanego po dacie złożenia wniosku refundacyjnego: Lip GYH, Cheng D, Jiang J, et al. „Clinical Impact of Switching From or Persisting With Rivaroxaban or Apixaban After a Bleeding Event: A Real-World Study in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation.” J Am Heart Assoc (England) 15, nr 2 (2026): e044113. <https://doi.org/10.1161/JAHA.125.044113>.*

Odpowiedź:

Udostępniono arkusze kalkulacyjne i inne materiały, za pomocą których przeprowadzono porównania pośrednie.

Badanie Lip 2026 opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego nie dostarcza bezpośredniego porównania apiksabanu i rywaroksabanu w analizie pierwotnej. Publikacja koncentruje się na strategii postępowania po epizodzie krwawienia, tj. na ocenie skutków zmiany leczenia w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego DOAC, a nie na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa obu leków od momentu rozpoczęcia terapii. Porównania jakie wykonano to:

- pozostanie na apiksabanie vs przejście z apiksabanu na rywaroksaban
- pozostanie na rywaroksabanie vs przejście z rywaroksabanu na apiksaban.

Biorąc pod uwagę powyższe, badanie Lip 2026 nie zostało włączone do analizy.

Ad. Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu najnowsze sprawozdania NFZ.

Odpowiedź:

Analizy uaktualniono względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także najnowszego sprawozdania NFZ.