



**Rekomendacja nr 38/2026**

**z dnia 24 marca 2026 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Embavi (apiksaban)  
we wskazaniu:**

**zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAf*) i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, ang. *transient ischaemic attack*); wiek  $\geq 75$  lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa  $\geq$  II wg NYHA)**

Prezes Agencji **rekomenduje** objęciem refundacją produktu leczniczego Embavi (apiksaban) we wnioskowanym wskazaniu, **pod warunkiem** obniżenia ceny produktu leczniczego Embavi, tak aby koszty leczenia apiksabanem nie były wyższe niż koszty terapii dabigatranem.

**Uzasadnienie**

Wnioskowane wskazanie dotyczy zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAf*) i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, ang. *transient ischaemic attack*); wiek  $\geq 75$  lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa  $\geq$  II wg NYHA).

Aktualnie w analizowanym wskazaniu finansowany jest rywaroksaban (RYW) i dabigatran (DAB).

Zgodnie z wytycznymi, w celu zapobiegania udarowi mózgu i innym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z NVAf zaleca się przede wszystkim doustne leki przeciwzakrzepowe o bezpośrednim działaniu (DOAC) tj. apiksaban, dabigatran, edoksaban i rywaroksaban.

Z uwagi na brak badań z randomizacją (RCT) bezpośrednio porównujących apiksaban z przyjętymi komparatorami, Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie (metodą Buchera), przy czym nie przeprowadził analizy heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego. Ponadto, na rzecz oceny klinicznej uwzględniono również 27 opracowań wtórnych (na podstawie RCT; głównie analizy pośrednie lub metaanalizy sieciowe) oraz 27 badań pierwotnych dotyczących oceny efektywności praktycznej (RWE).

Analiza Wnioskodawcy została ograniczona do nielicznych, wybranych punktów końcowych tj. dla skuteczności – wystąpienie udaru lub zatorowości systemowej (SE), zgonu z dowolnej przyczyny, zawału serca oraz dla bezpieczeństwa – poważne krwawienia ogółem oraz przekroczenia norm parametrów wątrobowych. Pominięto istotne punkty końcowe zwłaszcza w zakresie bezpieczeństwa tj. m.in. krwawienia śródczaszkowe, czy krwawienia z przewodu pokarmowego. Powyższe ogranicza możliwość pełnego wnioskowania o efektywności API względem komparatorów.

Wyniki prostego porównania pośredniego wskazuje na istotną statystycznie (IS) korzyść dla API w zakresie wystąpienia zawału mięśnia sercowego względem DAB. Powyższej korzyści nie wykazano względem RYW, jak również dla pozostałych ocenianych punktów końcowych dla porównania zarówno względem DAB, jak i RYW. Wyniki metaanaliz (MA) i badań wtórnych rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) są niejednoznaczne – IS różnice pojawiają się wyłącznie w wybranych (na ogół pojedynczych)

opracowaniach i dla wybranych punktów końcowych (vs DAB: na korzyść API – występowanie udaru lub SE, zawału mięśnia sercowego [opracowania wtórne oparte na RCTs]; na niekorzyść API – występowanie udaru lub SE, zgonu z dowolnej przyczyny [badania pierwotne RWE]; vs RYW: na korzyść API – występowanie udaru lub SE [opracowania wtórne oparte na RCTs, badania pierwotne RWE], zgonu z dowolnej przyczyny [badania pierwotne RWE]).

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na IS różnice na korzyść API względem DAB i RYW w zakresie występowania poważnego krwawienia w zakresie wszystkich rodzajów przedstawionych dowodów – własnego porównania pośredniego Wnioskodawcy, w połowie opracowań wtórnych opartych na RCTs oraz niektórych RWE. Nie wykazano IS różnic w zakresie przekroczenia norm parametrów wątrobowych.

Oszacowania Wnioskodawcy z perspektywy NFZ wskazują, że stosowanie API wiąże się z [redacted] dla dawki 5 mg) / [redacted] (dla dawki 2,5 mg) w porównaniu z DAB oraz [redacted] kosztami w porównaniu z RYW ([redacted] odpowiednio dla dawki 5 i 2,5 mg). Oszacowania Wnioskodawcy z perspektywy wspólnej wskazują na [redacted] koszty dawki pełnej 5 mg względem komparatorów ([redacted] odpowiednio względem DAB i RYW) oraz [redacted] koszty dawki zredukowanej 2,5 mg ([redacted] odpowiednio względem DAB i RYW). Należy jednak wskazać, że wybór CMA jako techniki analitycznej uznaje się za niezasadny dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego, w związku z czym wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy nie umożliwiają pełnej oceny efektywności kosztowej apiksabanu w porównaniu do komparatorów.

Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy z perspektywy NFZ wskazują na spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 0,8 mln PLN w I roku refundacji i 1,2 mln PLN w II roku refundacji. Należy natomiast podkreślić krytyczne ograniczenie analizy Wnioskodawcy – brak założenia o przejęciu udziałów w rynku leków nierefundowanych zawierających tę samą substancję co lek wnioskowany (apiksaban), które w znaczący sposób kształtuje wyniki analizy. Ze względu na powyższe, wyniki analizy Wnioskodawcy należy uznać za wysoce niepewne i mało wiarygodne. W rzeczywistości w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Embavi należy spodziewać się znacznego przejęcia rynku leków nierefundowanych zawierających apiksaban, a w konsekwencji obciążenia budżetu płatnika publicznego (wpływ przyjęcia ww. założenia na znaczne obciążenie budżetu płatnika zostało potwierdzone w ramach AWA Poltixa).

W procesie oceny Agencji, w zbliżonym okresie rozpatrywany był wniosek dotyczący produktu leczniczego Embavi oraz dwóch innych produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną (Poltixa, Apixaban Adamed). Należy podkreślić, że pomimo tożsamesego problemu decyzyjnego (analogiczne wnioskowane wskazanie) analizy Wnioskodawców dla ww. trzech leków nie są spójne.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, dostępność alternatywnych opcji terapeutycznych, ograniczenia przedstawionej analizy klinicznej, a przede wszystkim brak możliwości wyciągnięcia wiarygodnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii na podstawie dostarczonych danych, jak również fakt, że wnioskowana technologia jest droższa od komparatora (dabigatranu), a także założenia przyjęte w analizie wpływu budżetu płatnika kształtujące jej wyniki w sposób niewiarygodny, Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Embavi w analizowanym wskazaniu na warunkach określonych w sentencji.

Należy jednocześnie podkreślić, że po zakończeniu prac nad Analizą Weryfikacyjną dla produktu leczniczego Embavi, w czasie wydania rekomendacji Prezesa, sytuacja refundacyjna uległa zmianie – zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r., produkt leczniczy Poltixa (apiksaban), z dniem 1 kwietnia 2026 r. zostaje objęty refundacją w tożsamym wskazaniu do wnioskowanego.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Embavi (apiksaban):

- tabl. powł., 2,5 mg, 60 szt., GTIN: 05995327201269, proponowana cena zbytu netto: [redacted],
- tabl. powł., 5 mg, 60 szt., GTIN: 05995327201337, proponowana cena zbytu netto: [redacted];

we wskazaniu: Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*, NVAF) i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, ang. *transient ischaemic attack*); wiek  $\geq 75$  lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa  $\geq$ II wg NYHA).

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, lek ma być stosowany w ramach refundacji aptecznej, w ramach istniejącej grupy limitowej: 22.1, Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa.

### **Problem zdrowotny**

Migotanie przedsionków (ICD-10: I48, ang. *atrial fibrillation*, AF) to najczęstsza tachyarytmia nadkomorowa, którą cechuje szybka, nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm komór. Przyczyny AF mogą być sercowe (m.in. nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe nabyte, choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie, wady wrodzone) oraz pozasercowe (m.in. nadczynność tarczycy, ostre zakażenie, otyłość, cukrzyca, zespół metaboliczny, przewlekła choroba nerek). Najpoważniejszym powikłaniem AF są powikłania zakrzepowo-zatorowe, przede wszystkim udar niedokrwienny mózgu. W ramach profilaktyki długoterminowej u chorych z AF ocenia się zagrożenie powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi na podstawie skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA<sup>1</sup> oraz ryzyko krwawienia.

Niezastawkowe migotanie przedsionków (NVAF) jest definicją kliniczną kluczową dla wyboru strategii leczenia przeciwzakrzepowego, mającej na celu uniknięcie udaru mózgu i powikłań zakrzepowo-zatorowych. Decyzję o rozpoczęciu leczenia przeciwzakrzepowego, którego kluczową strategią jest przewlekłe stosowanie antykoagulantu doustnego, determinuje wynik w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA.

Migotanie przedsionków jest najczęstszą przewlekłą arytmia na świecie. Według informacji o przyczynach zgonów na podstawie danych GUS oraz analiz epidemiologicznych opartych na informacjach z NFZ, w Polsce w 2023 r. chorobowość rejestrowana wyniosła 312,7 tys., z czego odnotowano ponad 55,5 tys. zgonów.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wnioskodawca, jako komparatory dla ocenianej technologii, wskazał, aktualnie refundowane w ocenianym wskazaniu – dabigatran oraz rywaroksaban. Wybrane substancje, podobnie jak apiksaban, należą do grupy bezpośrednich doustnych antykoagulantów (ang. *direct oral anticoagulants*, DOAC), które zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi są preferowaną opcją względem pozostałych substancji podlegających refundacji – antagonistów witaminy K (VKA) tj. warfaryna oraz acenokumarol. Wybór komparatorów uznaje się za zasadny, zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. API hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy; nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, API zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Embavi jest wskazany m.in. w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF, ang. *non-valvular atrial fibrillation*) i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, ang. *transient ischaemic attack*); wiek  $\geq 75$  lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa  $\geq$ II wg NYHA). Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z zarejestrowanym.

<sup>1</sup> Skala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA służy do oceny ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i obejmuje następujące czynniki ryzyka: przewlekła niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub TIA lub inny incydent zakrzepowo-zatorowy, choroba naczyńowa oraz wiek 65-74 lata.

Produkt leczniczy Embavi jest produktem generycznym dla produktu oryginalnego Eliquis, nieobjętego dotąd refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

Z uwagi na brak RCTs bezpośrednio porównujących apiksaban z przyjętymi komparatorami, Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie (metodą Buchera, poprzez wspólny komparator – warfarynę). Wykorzystano dane z RCT III fazy – ARISTOTLE (API vs WAR, n=18 201), RE-LY (DAB vs WAR, n=18 113) oraz ROCKET AF (RYW vs WAR, n=14 264), przy czym Wnioskodawca nie analizował heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego. Uwzględniono również 27 opracowań wtórnych (większość to analizy pośrednie lub metaanalizy sieciowe, w których stosowano różne metody statystyczne, okresy wyszukiwania i kryteria włączenia). Dodatkowo, uwzględniono 27 badań pierwotnych efektywności praktycznej (RWE), w tym 5 obejmujących porównanie API z RYW oraz 22 badania zawierające porównania zarówno z RYW jak i DAB.

#### *Skuteczność*

Analiza skuteczności Wnioskodawcy została ograniczona do wybranych punktów końcowych tj. wystąpienie udaru lub SE, zgonu z dowolnej przyczyny, zawału serca.

#### API vs DAB

Wyniki porównania pośredniego Wnioskodawcy wskazują na IS korzyść dla API w zakresie wystąpienia zawału mięśnia sercowego (OR=0,62; 95% CI: 0,41; 0,96; p=0,0326). Nie wykazano IS różnic pomiędzy API i DAB w zakresie występowania udaru lub zatoru systemowego oraz zgonu z dowolnej przyczyny.

W opracowaniach wtórnych opartych na RCTs istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść API względem DAB odnotowano w zakresie występowania:

- udaru lub SE (w 1 z 18 opracowań – Cameron 2014: OR=0,74 [95% CI: 0,60; 0,91]);
- zawału mięśnia sercowego (w 3 z 7 opracowań – Mai 2025: RR=0,63 [95% CI: 0,42; 0,94], Fu 2014: OR=0,64 [95% CI: 0,39; 0,94], Marimoto 2015: OR=0,54 [95% CI: 0,34; 0,84]).

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy API i DAB w zakresie występowania zgonu z dowolnej przyczyny (w żadnym z 10 opracowań wtórnych analizujących ten punkt końcowy).

Analiza efektywności praktycznej na podstawie pierwotnych badań obserwacyjnych (RWE) w populacji ogólnej z NVAF w zakresie skuteczności wykazała IS różnice na niekorzyść API względem DAB w zakresie:

- udaru lub SE (w 1 z 7 badań – Rutherford 2022: w analizie dla zredukowanych dawek leków; HR=1,30; [95%CI: 1,02; 1,67]; brak IS różnic dla dawek standardowych);
- zgonu z dowolnej przyczyny (w 1 z 9 badań – Rutherford 2022: w analizie dla zredukowanych dawek leków; HR=1,23 [95% CI: 1,08; 1,43]; brak IS różnic dla dawek standardowych).

#### API vs RYW

Wyniki porównania pośredniego Wnioskodawcy wskazują na brak IS różnic między API i RYW w zakresie występowania udaru lub zatoru systemowego, występowania zawału mięśnia sercowego oraz zgonu z dowolnej przyczyny.

W opracowaniach wtórnych opartych na RCTs IS różnice na korzyść API względem RYW odnotowano w zakresie występowania:

- udaru lub SE (w 3 z 18 opracowań – Baker 2012: RR=0,76 [95% CI: 0,58; 0,99], Cameron 2014: OR=0,67 [95% CI: 0,49; 0,9], Deng 2020: HR=0,38 [95% CI: 0,15; 0,93]).

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy API i RYW w zakresie występowania zawału mięśnia sercowego oraz zgonu z dowolnej przyczyny (w żadnym z opracowań wtórnych analizujących te punkty końcowe).

Analiza efektywności praktycznej na podstawie pierwotnych badań obserwacyjnych (RWE) w populacji ogólnej z NVAF w zakresie skuteczności wykazała IS różnice na korzyść API względem RYW w zakresie:

- udaru lub SE (w 1 z 7 badań – Durand 2020: HR=0,85 [95% CI: 0,74; 0,99]);
- zgonu z dowolnej przyczyny (w 1 z 9 badań – Mueller 2019: HR=0,82 [95% CI: 0,68; 0,99]).

### *Bezpieczeństwo*

Analiza bezpieczeństwa Wnioskodawcy została ograniczona do wybranych punktów końcowych tj. poważne krwawienia ogółem oraz przekroczenia norm parametrów wątrobowych.

#### API vs DAB

Wyniki porównania pośredniego Wnioskodawcy wskazują na IS wyniki na korzyść API względem DAB w zakresie poważnego krwawienia (OR=0,74; 95% CI: 0,61; 0,91; p=0,0040). Nie odnotowano IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów, u których doszło do przekroczenia norm parametrów wątrobowych (poziom ALT lub AST >3×GGN oraz bilirubiny całkowitej >2×GGN).

W opracowaniach wtórnych opartych na RCTs IS różnice na korzyść API względem DAB w zakresie występowania poważnego krwawienia odnotowano w 11 z 22 uwzględnionych opracowaniach (w badaniach uwzględniane różne parametry; wyniki w zakresie OR: 0,19-0,75; RR: 0,75-0,76; HR=0,74-0,80 w zależności od badania).

Analiza efektywności praktycznej na podstawie pierwotnych badań obserwacyjnych (RWE) w populacji ogólnej z NVAF w zakresie bezpieczeństwa wykazała IS różnice na korzyść API względem DAB w zakresie występowania poważnych krwawień (w 1 z 10 badań – Vinogradova 2018: HR=0,75 [95% CI: 0,59; 0,97]).

#### API vs RYW

Wyniki porównania pośredniego Wnioskodawcy wskazują na IS wyniki na korzyść API względem RYW w zakresie poważnego krwawienia (OR=0,67; 95% CI: 0,55; 0,82; p=0,0001). Nie odnotowano IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie odsetka pacjentów, u których doszło do przekroczenia norm parametrów wątrobowych (poziom ALT lub AST >3×GGN oraz bilirubiny całkowitej >2×GGN).

W opracowaniach wtórnych opartych na RCTs IS różnice na korzyść API względem DAB w zakresie występowania poważnego krwawienia odnotowano w 11 z 22 uwzględnionych opracowaniach (w badaniach uwzględniane różne parametry; wyniki w zakresie OR: 0,19-0,70; RR: 0,67; HR=0,58-0,66; w zależności od badania).

Analiza efektywności praktycznej na podstawie pierwotnych badań obserwacyjnych (RWE) w populacji ogólnej z NVAF w zakresie bezpieczeństwa wykazała IS różnice na korzyść API względem RYW w zakresie występowania poważnych krwawień w większości analizowanych badań (w 8 z 10; HR: 0,59-0,80).

#### Dodatkowe informacje na podstawie analizy Agencji dla leku Poltixa

Ze względu na ograniczoną do wybranych, nielicznych punktów końcowych analizę bezpieczeństwa, dodatkowych informacji mogą dostarczyć informacje zawarte w analizie Agencji dla leku Poltixa.

Wyniki metaanaliz badań obserwacyjnych są spójne z wynikami metaanaliz opartych o RCTs wskazując na IS redukcję ryzyka wystąpienia poważnych krwawień oraz krwawień z przewodu pokarmowego na korzyść API względem DAB. Wyniki pojedynczych opracowań wtórnych (Archontakis Barakakis 2022b i Liu 2021) wskazują natomiast na potencjalnie wyższe ryzyko wystąpienia krwawień śródczaszkowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny w grupie pacjentów otrzymujących API w porównaniu z DAB.

Występowanie IS różnic na korzyść API vs RYW w metaanalizach badań RCT w zakresie poważnych krwawień, krwawień z przewodu pokarmowego i krwawień śródczaszkowych znajduje potwierdzenie w metaanalizach badań RWE, a dodatkowo w opracowaniach Liu 2021 oraz Zhang 2021 wskazuje na możliwą przewagę API w zakresie redukcji ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny.

### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań klinicznych, które bezpośrednio porównują API z komparatorami (DAB, RYW). Wnioskodawca przeprowadził proste porównanie pośrednie (metodą Buchera) w oparciu o 3 RCTs, jednak nie analizował heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego. Ograniczenia porównania pośredniego są pochodną ograniczeń występujących we włączonych do niego badaniach. Znaczącym ograniczeniem analizy klinicznej Wnioskodawcy jest określenie w ramach kryteriów włączenia do przeglądu wybranych, nielicznych punktów końcowych (skuteczność: wystąpienie udaru lub SE, zgonu z dowolnej przyczyny, zawału

serca; bezpieczeństwo: poważne krwawienia ogółem, przekroczenia norm parametrów wątrobowych). Pominięto istotne punkty końcowe zwłaszcza w zakresie bezpieczeństwa tj. krwawienia śródczaszkowe, czy krwawienia z przewodu pokarmowego, dla których w analizie dla innego leku (Poltixa) w tożsamym wskazaniu w opracowaniach wtórnych wykazano IS różnice pomiędzy terapiami. Ponadto, w analizach Wnioskodawcy nie przedstawiono wyników opracowań wtórnych na podstawie badań obserwacyjnych z porównaniem API do komparatorów (analiza efektywności praktycznej niepełna – wyłącznie na podstawie badań pierwotnych, z niepełnego okresu do dnia złożenia wniosku). Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej (AWA).

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) porównując API z RYW i DAB, przy czym porównanie przeprowadzono osobno dla prezentacji 5 mg API (komparatory: DAB 150 mg i RYW 20 mg) oraz 2,5 mg API (komparatory: DAB 110 mg i RYW 15 mg). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjent), w rocznym horyzoncie czasowym.

Wybór techniki analitycznej Wnioskodawcy wynika z przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności oraz bezpieczeństwie uwzględnionych interwencji (API i komparatorów). Należy jednak zaznaczyć, że przedstawione przez Wnioskodawcę dane kliniczne wskazują na występowanie IS różnic między API a komparatorami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Mając na uwadze powyższe, przyjęta przez Wnioskodawcę technika analityczna jest niezasadna dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego – właściwą techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztowej.

Poniżej, w związku z brakiem innych danych ekonomicznych, przedstawiono oszacowania Wnioskodawcy, zastrzegając równocześnie wątpliwości w interpretacji przedstawionych wyników, w tym niepewności związane ze skutecznością i bezpieczeństwem oraz wrażliwością wyników farmakoekonomicznych na ewentualne różnice między poszczególnymi technologiami.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie API w miejsce RYW i DAB jest:

- dla API 5 mg:
  - vs DAB: [redacted] z perspektywy NFZ i o [redacted] z perspektywy wspólnej,
  - vs RYW: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej;
- dla API 2,5 mg:
  - vs DAB: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej,
  - vs RYW: [redacted] z perspektywy NFZ i o [redacted] z perspektywy wspólnej.

Roczny koszt terapii API dla dawki 5 mg i 2,5 mg oszacowano odpowiednio na [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej.

### **Ograniczenia**

Głównym ograniczeniem analizy Wnioskodawcy jest brak możliwości pełnej oceny efektywności kosztowej ocenianej interwencji w porównaniu do komparatorów – zastosowana przez Wnioskodawcę technika minimalizacji kosztów jest niezasadna dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego (brak dowodów wskazujących na równorzędność terapii, wykazanie różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie porównywanych interwencji). Ponadto, choć zastosowany horyzont czasowy analizy jest odpowiedni dla zastosowanej techniki analitycznej, to jest niewystarczający do oceny efektywności kosztowej przy uwzględnieniu potencjalnych różnic między analizowanymi technologiami.

### **Obliczenia własne Agencji**

Nie dotyczy.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.)**

Zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. CZN wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku to cena dla porównania z dabigatranem (odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej):

- dla API 5 mg: 33,44 PLN i 50,83 PLN,
- dla API 2,5 mg: brak możliwości wyznaczenia i 42,11 PLN.

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przedstawiono analizy z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent), a wyłącznie analizę dopłat pacjentów.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Embavi w analizowanym wskazaniu spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o:

- ok. 0,8 mln PLN [redacted] w I roku refundacji;
- ok. 1,2 mln PLN [redacted] w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji leku Embavi wynosi [redacted] w I roku i [redacted] w II roku analizy.

Wyniki inkrementalne analizy dopłat pacjenta w porównaniu z lekami obecnie refundowanymi wynoszą [redacted] w horyzoncie 30 dni terapii ([redacted] w horyzoncie 365 dni terapii) w przypadku stosowania pełnej dawki leku Embavi oraz [redacted] w horyzoncie 30 dni terapii ([redacted] w horyzoncie 365 dni terapii) w przypadku stosowania dawki zredukowanej.

**Ograniczenia**

Należy podkreślić, że analizy Wnioskodawców dla trzech leków zawierających apiksaban (Embavi, Poltixa, Apixaban Adamed) w tożsamym wskazaniu są rozbieżne, zwłaszcza w zakresie założeń analizy wpływu na budżet (m.in. dot. liczebności populacji, założeń przejęcia rynku leków nier refundowanych, skali przejęcia rynku komparatorów) co istotnie zwiększa niepewność wnioskowania.

Krytyczne ograniczenie analizy wpływu na budżet stanowi nieuwzględnienie przejmowania przez lek wnioskowany udziałów w populacji pacjentów stosujących nier refundowane produkty lecznicze zawierające apiksaban. Założenie o braku przejęcia rynku leków nier refundowanych zawierających tę samą substancję co lek wnioskowany jest nierealne, a jednocześnie w głównej mierze kształtuje wyniki analizy (wskazując na oszczędności). W rzeczywistości, w przypadku objęcia refundacją produktu Embavi należy spodziewać się znacznego przejęcia rynku leków nier refundowanych zawierających apiksaban, co znacząco wpłynie na realne obciążenie budżetu płatnika publicznego (wpływ przyjęcia ww. założenia na znaczne obciążenie budżetu płatnika zostało potwierdzone w ramach AWA Poltixa).

Ponadto, ograniczeniami analizy są: brak odniesienia do liczebności populacji stosującej obecnie lek Embavi we wnioskowanym wskazaniu poza refundacją oraz założenie dotyczące przejmowania udziałów leków obecnie refundowanych we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca nie przedstawił również pełnych wyników analizy z perspektywy wspólnej, jedynie analizę dopłat pacjenta. Ze względu na powyższe, oszacowania BIA Wnioskodawcy należy uznać za wysoce niepewne, o ograniczonej przydatności w zakresie wiarygodnego wnioskowania.

**Obliczenia własne Agencji**

Analitycy Agencji wprowadzili drobną korektę w modelu Wnioskodawcy (błąd formuły). Po skorygowaniu wyniki analizy są zbieżne z szacunkami Wnioskodawcy.

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych klinicznych (ESC/PTK 2024, ACC/AHA/ACCP/HRS 2023, NICE 2021; CCS/CHRS 2020, ESO 2019), przy czym żaden z nich nie zawiera zaleceń dotyczących stosowania API w populacji w pełni zgodnej z wnioskowaną. Tylko jeden dokument odnosi się bezpośrednio do profilaktyki nawrotów udaru mózgu lub zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków bez wad zastawkowych z czynnikami ryzyka takimi jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ESO 2019). Wszystkie wytyczne zalecają zastosowanie DOAC zamiast VKA u pacjentów z NVAF w celu zapobiegania udarowi mózgu i innym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (silne zalecenie na podstawie dowodów wysokiej jakości: ESC/PTK 2024, ACC/AHA/ACCP/HRS 2023, CCS/CHRS 2020, ESO 2019). Wytyczne NICE 2021 oraz CCS/CHRS 2020 wskazują API jako jedną z zalecanych opcji DOAC obok DAB, RYW i edoksabanu. Wytyczne wskazują, że decyzja o rozpoczęciu doustnego leczenia przeciwzakrzepowego jest zależna od wyniku w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA (wynik  $\geq 1$  w zależności od płci) oraz wieku pacjenta.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono rekomendacje dla produktu oryginalnego Eliquis – 6 rekomendacji pozytywnych (NICE 2021a, HAS 2020, CADTH 2013, G-BA/IQWIG 2013, SMC 2013, NCPE 2013), 1 rekomendację pozytywną warunkowo (PBAC 2013) oraz 1 propozycję odrzucenia wniosku (PHARMAC 2020). W rekomendacjach pozytywnych z Anglii, Francji, Kanady, Niemiec, Irlandii i Szkocji zwraca się głównie uwagę, że API wnosi dodatkową korzyść terapeutyczną w porównaniu z warfaryną oraz innymi VKA. W rekomendacji pozytywnej warunkowo z Australii zwrócono uwagę na konieczność minimalizacji kosztów względem RYW. W rekomendacji z Nowej Zelandii zaproponowano odrzucenie wniosku ze względu na podobne korzyści zdrowotne względem finansowanej terapii RYW.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Embavi w ocenianym wskazaniu nie jest finansowany w żadnym z krajów UE i EFTA (na 30 wskazanych).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8 stycznia 2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2631.2025.4.DGO, PLR.4500.2632.2025.4.DGO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego produktu Embavi, we wskazaniu zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*, NVAF) i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, ang. *transient ischaemic attack*); wiek  $\geq 75$  lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa  $\geq$  II wg NYHA), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 34/2026.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2026.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Embavi (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*, NVAF) i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA, ang. *transient ischaemic attack*); wiek  $\geq 75$  lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa  $\geq$  II wg NYHA). Analiza weryfikacyjna OTOW.4130.1.2026. Data ukończenia: 13.03.2026.