



## Rekomendacja nr 238/2014

z dnia 17 listopada 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:**

**Pradaxa, dabigatran etexilate, kapsułki twarde, 110 mg i Pradaxa, dabigatran etexilate, kapsułki twarde, 150 mg; w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Pradaxa (dabigatran etexilate), kapsułki twarde, 110 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990641260;
- Pradaxa (dabigatran etexilate), kapsułki twarde, 150 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990887453

w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych, w ramach istniejącej grupy limitowej 22.0, *Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych*, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności: 30%.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdziły porównywalną efektywność dabigatranu w porównaniu do antagonistów witaminy K oraz rywaroksabanu w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

Opinię tę potwierdza ekspert kliniczny, zauważając, że dabigatran charakteryzuje się stabilną farmakodynamiką, brakiem konieczności monitorowania leczenia, a co za tym idzie stałym dawkowaniem.



Rekomendacje kliniczne z 2014 roku: European Society of Cardiology oraz National Institute for Health and Care Excellence pozytywnie odnoszą się do stosowania omawianej technologii.

Dodatkowo, technologia jest kosztowo efektywna względem porównania z antagonistami witaminy K, zaś analiza wpływu na budżet wykazała oszczędności z perspektywy płatnika publicznego z tytułu objęcia refundacją dabigatranu.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Pradaxa, dla którego wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości:

- Pradaxa (dabigatran etexilate), kapsułki twarde, 110 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990641260 – [REDACTED]
- Pradaxa (dabigatran etexilate), kapsułki twarde, 150 mg, 30 kapsułek, EAN: 5909990887453 – [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej 22.0, *Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych*. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Zgodnie z wnioskami refundacyjnymi produkty lecznicze Pradaxa mają być dostępne w aptece na receptę z poziomem odpłatności 30%, co budzi zastrzeżenia ponieważ na podstawie ustawy o refundacji właściwsze wydaje się przyjęcie odpłatności ryczałtowej.

### **Problem zdrowotny**

Zatorowość płucna (ZP) (PE – ang. *Pulmonary Embolism*) polega na zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy. Zatorowość płucna i zakrzepica żył głębokich (ZŻG) (DVT – ang. *Deep Vein Thrombosis*) są dwiema manifestacjami klinicznymi żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) (VTE – ang. *Venous Thromboembolism*). W większości przypadków ZP jest następstwem ZŻG kończyn dolnych; niezakrzepowa zatorowość płucna występuje rzadko.

Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku około 57 000 osób zapada na ZŻG, zaś około 36 000 na ZP. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku  $\geq 65$  lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku  $> 80$  lat sięga 5/1000 rocznie. Około 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku powyżej 60 lat. Zapadalność na ZŻG zależy od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego. Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, z których około połowa jest obciążona zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (około 65% chorych), jak i internistycznych (około 42% chorych). Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych jest rzadką chorobą (4-10% przypadków zakrzepicy).

Leczenie zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich opiera się głównie na stosowaniu leków przeciwkrzepliwych, z uwagi na duże ryzyko objawowego powiększenia się zakrzepu, nawrotu zakrzepicy lub ZP.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Wnioskowana interwencja to dabigatran (eteksylan dabigatranu). Po podaniu doustnym eteksylan dabigatranu szybko się wchłania i ulega przemianie do dabigatranu w drodze katalizowanej przez

esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu. Zahamowanie trombiny (proteaza serynowa) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Wnioskowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Pradaxa 110 oraz Pradaxa 150 jest leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych. Natomiast zarejestrowane wskazania leku Pradaxa we wnioskowanych dawkach to, oprócz wskazania wnioskowanego:

- Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego;
- Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF – ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny (ang. TIA - *Transient Ischemic Attack*); wiek  $\geq$  75 lat; niewydolność serca  $\geq$  II kl. (według New York Heart Association); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Jako komparatory dla dabigatranu (DAB) we wnioskowanej populacji pacjentów w analizie wnioskodawcy prawidłowo wskazano heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz), antagonistów witaminy K (VKA – ang. *Vitamin K Antagonist*) i rywaroksaban.

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dabigatranu 110 mg (dawka 220 mg/dobę) oraz dabigatranu 150 mg (dawka 300 mg/dobę) w dwóch wskazaniach: leczenie żylny choroby zakrzepowo-zatorowej oraz prewencja wtórna żylny choroby zakrzepowo-zatorowej z wybranymi komparatorami. Dla każdego ze wskazań przeprowadzono odrębne analizy, w których porównywano dabigatran z:

- Rywaroksabanem (RYW), substancjami z grupy antagonistów witaminy K (VKA) oraz substancjami z grupy heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) we wskazaniu: leczenie ŻChZZ, a także:
- Rywaroksabanem (RYW), substancjami z grupy antagonistów witaminy K (VKA) i placebo (PLC) we wskazaniu prewencja wtórna ŻChZZ.

Z powodu braku dowodów naukowych, dostarczających danych umożliwiających bezpośrednio zestawienie efektywności klinicznej dabigatranu z wszystkimi ze zdefiniowanych komparatorów, w analizie wykorzystano dwa typy porównań: bezpośrednio (DAB vs. VKA oraz DAB vs. PLC) oraz pośrednie (DAB vs HDCz oraz DAB vs. RYW) poprzez wspólny komparator – VKA oraz PLC.

Ostatecznie, do oceny efektywności klinicznej dabigatranu, stosowanego w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ, wykorzystano dane pochodzące z 14 randomizowanych badań klinicznych, opisanych w 16 publikacjach. Jedenaście z nich poświęconych było populacji leczonej na ŻChZZ (RE-COVER, RE-COVER II, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, Pini 1994, Das 1996, Lopaciuk 1999, Vegia 2000, Lopez-Beret 2001, Beckman 2003, Kucher 2005), natomiast pozostałe 3 dotyczyły prewencji wtórnej ŻChZZ (RE-MEDY, RE-SONATE, EINSTEIN-EXT).

Wszystkie z włączonych badań poddają analizie skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu w zalecanej dziennej dawce 300 mg (2 x 150 mg), natomiast żadne nie dostarcza informacji dotyczących stosowania wnioskowanego leku w dawce 220 mg (2 x 110 mg).

### Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs VKA (warfaryna) wykazały porównywalny profil skuteczności klinicznej badanych interwencji w zakresie wszystkich z analizowanych punktów końcowych, tj. szansy wystąpienia nawrotu ŻChZZ, zarówno po 6 miesiącach, jak i po wydłużonym o 30 dni czasie obserwacji, a także w zakresie szansy wystąpienia objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończonyj zgonem. Różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej zarówno w wynikach pojedynczych badań, jak też w ramach przeprowadzonej metaanalizy danych.

Pośrednie porównanie DAB vs RYW poprzez wspólny komparator – VKA, nie wykazało znamienych statystycznie różnic między interwencjami. Zbliżony poziom skuteczności klinicznej porównywanych interwencji stwierdzono w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończonyj zgonem.

Pośrednie porównanie DAB vs HDCz poprzez wspólny komparator – VKA, wykazało brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami. Zbliżony poziom skuteczności klinicznej porównywanych interwencji stwierdzono w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończonyj zgonem.

### Prewencja wtórna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs VKA (warfaryna) świadczą o porównywalnym profilu skuteczności klinicznej badanych interwencji w zakresie wszystkich z analizowanych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończonyj zgonem.

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs PLC wykazały wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie wszystkich z ocenianych punktów końcowych, tj. szansy wystąpienia:

- nawrotu ŻChZZ (OR: 0,07 (95% CI: 0,02; 0,24));
- objawowej zakrzepicy żył głębokich (OR: 0,09 (0,02; 0,37));
- objawowej zatorowości płucnej niezakończonyj zgonem (OR: 0,07 (0,01; 0,52)).

Wyniki porównania pośredniego DAB vs RYW poprzez wspólny komparator - PLC świadczą o braku istotnych statystycznie różnic między badanymi interwencjami w zakresie wszystkich z ocenianych punktów końcowych, tj. nawrotu ŻChZZ, objawowej zakrzepicy żył głębokich oraz objawowej zatorowości płucnej niezakończonyj zgonem.

## **Skuteczność praktyczna**

W analizie skuteczności wnioskodawcy nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej dabigatranu.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

### Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Bezpośrednie porównanie DAB vs VKA (warfaryna) wykazało następujące istotne statystycznie różnice między porównywanymi interwencjami:

- Wyniki pojedynczych badań (RE-COVER I, RE-COVER II) oraz wyniki metaanalizy:
  - poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (OR: 0,61 (95% CI: 0,49; 0,77)) – różnica na korzyść DAB;
  - jakiegokolwiek krwawienia (OR: 0,67 (95% CI: 0,58; 0,77)) – różnica na korzyść DAB;
  - dyspepsja (OR: 5,53 (95% CI: 2,71; 11,29)) – różnica na niekorzyść DAB;
- Wyniki jednego z badań (RE-COVER II) oraz wyniki metaanalizy:

- zdarzenia niepożądane (OR: 0,86 (95% CI: 0,76; 0,96)) – różnica na korzyść DAB.

Wyniki porównania pośredniego DAB vs RYW poprzez wspólny komparator - VKA, wykazały następujące różnice, które osiągnęły poziom istotności statystycznej:

- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (OR: 0,66 (95% CI: 0,50; 0,86)) – różnica na korzyść DAB;
- zdarzenia niepożądane (OR: 0,83 (95% CI: 0,71; 0,97)) – różnica na korzyść DAB.

Wyniki porównania pośredniego DAB vs HDCz poprzez wspólny komparator - VKA, wykazały jedną różnicę, która osiągnęła poziom istotności statystycznej:

- krwawienie jakiegokolwiek rodzaju (OR: 1,97 (95% CI: 1,03; 3,74)) – różnica na niekorzyść DAB.

#### Profilaktyka wtórna żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs VKA (warfaryna) wykazały następujące różnice, które osiągnęły poziom istotności statystycznej:

- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (OR: 0,52 (95% CI: 0,39; 0,70)) – różnica na korzyść DAB;
- jakiegokolwiek krwawienia (OR: 0,68 (95% CI: 0,57; 0,81)) – różnica na korzyść DAB;
- zdarzenia niepożądane (OR: 0,04 (95% CI: 0,02; 0,07)) – różnica na korzyść DAB;
- poważne zdarzenia niepożądane (OR: 0,68 (95% CI: 0,55; 0,83)) – różnica na korzyść DAB.

Wyniki bezpośredniego porównania DAB vs PLC wykazały następujące różnice, które osiągnęły poziom istotności statystycznej:

- poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia (OR: 3,02 (95% CI: 1,56; 5,86)) - różnica na niekorzyść DAB;
- jakiegokolwiek krwawienia (OR: 1,89 (95% CI: 1,26; 2,83)) – różnica na niekorzyść DAB;
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (OR: 0,57 (95% CI: 0,39; 0,82)) – różnica na korzyść DAB.

Wyniki pośredniego porównania DAB vs RYW poprzez wspólny komparator – PLC nie wykazały różnic, które osiągnęły poziom istotności statystycznej w zakresie każdego z następujących punktów końcowych: zgony ogółem, poważne krwawienia oraz poważne lub klinicznie istotne mniejsze krwawienia. Świadczy to o porównywalnym profilu bezpieczeństwa DAB i RYW.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, żadne z obserwowanych działań niepożądanych nie występowały bardzo często (tj.  $\geq 1/10$ ), natomiast często (tj.  $\geq 1/100$ ) obserwowano następujące punkty końcowe: krwawienie z nosa, krwotok do przewodu pokarmowego, niestrawność, krwotok z odbytnicy, krwotok do skóry oraz krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Analiza została przygotowana w celu oceny opłacalności stosowania preparatu Pradaxa (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w porównaniu

z antagonistami witaminy K (VKA) (leczenie + prewencja), heparynami drobnocząsteczkowymi (HDCz) (leczenie) oraz rywaroksabanem (leczenie + prewencja).

Dla porównania dabigatranu z antagonistami witaminy K i HDCz wykonana została analiza kosztów użyteczności, a dla porównania dabigatran vs. rywaroksaban analiza minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz poszerzonej (NFZ i pacjenta), ze względu na zachodzące współpłacenie. Analizę kosztów-użyteczności wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, a horyzont czasowy analizy minimalizacji kosztów wyniósł w przypadku leczenia 6 miesięcy (26 tygodni), natomiast w przypadku leczenia i prewencji wtórnej 12 miesięcy (52 tygodnie) na podstawie przeciętnego okresu obserwacji w badaniach klinicznych.

W analizie kosztów-użyteczności uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty substancji czynnych, koszty diagnostyki, koszty podania i monitorowania, koszty hospitalizacji ŻChZZ, koszty leczenia powikłań. W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono wyłącznie koszty leków – nie analizowano innych ze względu na fakt, że dabigatran i rywaroksaban nie różnią się między sobą w zakresie monitorowania leczenia, a koszt podania w ich przypadku nie występuje.

Wartość współczynnika ICUR dla porównania DAB vs VKA w dożywotnim horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej), z perspektywy NFZ oszacowano na 29 714 PLN/QALY, natomiast z perspektywy poszerzonej na 74 049 PLN/QALY.

Oszacowano, że DAB w porównaniu do HDCz w dożywotnim horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej), z perspektywy NFZ oraz poszerzonej, jest terapią mniej efektywną i tańszą.

Wartość współczynnika ICUR dla porównania DAB vs VKA w dożywotnim horyzoncie czasowym, w terapii obejmującej leczenie oraz prewencję wtórną, z perspektywy NFZ oszacowano na 46 651 PLN/QALY, natomiast z perspektywy poszerzonej na 108 292 PLN/QALY.

Na podstawie przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów oszacowano, że stosowanie DAB w miejsce RYW, w terapii obejmującej jedynie leczenie (bez prewencji wtórnej) jest tańsze z perspektywy NFZ o 506,16 PLN, natomiast z perspektywy poszerzonej o 214,56 PLN. W ramach terapii obejmującej leczenie i prewencję wtórną stosowanie DAB w miejsce RYW jest tańsze z perspektywy NFZ o 996,55 PLN, natomiast z perspektywy poszerzonej o 282,82 PLN.

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej nie istnieje cena progowa dla porównania DAB z HDCz ponieważ zastąpienie terapii HDCz terapią DAB wiąże się z utratą QALY.

Dla porównania DAB vs VKA przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto wynosi z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 187,09 PLN; leczenie+profilaktyka – 129,43 PLN;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 187,78 PLN; leczenie+profilaktyka – 129,46 PLN.

Dla porównania DAB z RYW cena zbytu netto produktu leczniczego Pradaxa, przy której koszt terapii DAB równy jest kosztowi terapii RYW wynosi, z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 141,24 PLN; leczenie+profilaktyka – 135,94 PLN;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 141,41 PLN; leczenie+profilaktyka – 136,05 PLN.

Obliczenia własne Agencji:

W związku ze zmianą progu opłacalności kosztowej z wartości 111 381 PLN na wartość 119 577 PLN analitycy Agencji oszacowali ceny progowe odnoszące się do aktualnego progu.

Dla porównania DAB vs VKA przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto wynosi z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 201,17 PLN; leczenie+profilaktyka – 139,22 PLN;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 201,17 PLN; leczenie+profilaktyka – 139,22 PLN.

Dodatkowo przeliczono cenę, przy której koszt terapii DAB równy jest kosztowi terapią RYW, z perspektywy poszerzonej (z perspektywy NFZ cena ta nie istnieje ponieważ podnoszenie ceny z tej perspektywy ograniczone jest przez limit finansowania):

- Pradaxa 110 mg: leczenie – 141,37 PLN; leczenie+profilaktyka – 136,03 PLN;
- Pradaxa 150 mg: leczenie – 141,37 PLN; leczenie+profilaktyka – 136,03 PLN.

Szacując powyższe ceny założono, że pacjenci przyjmują dawkę wynoszącą 2 tabletki – 220 mg lub 300 mg na dobę. Udziały poszczególnych opakowań przyjęto zgodnie z założeniami wnioskodawcy – odpowiednio [redacted] Powyższe ceny skalkulowano w ten sposób aby [redacted].

### **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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem w związku z tym w rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Pradaxa (dabigatran) w leczeniu i prewencji wtórnej żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej w horyzoncie dwóch kolejnych lat od wprowadzenia na listę leków refundowanych.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci ( $\geq 18$  roku życia) z chorobą zakrzepowo-zatorową – ŻChZZ – (zakrzepicą żył głębokich z zatorowością płucną lub bez) lub z ryzykiem nawrotu tej choroby. Wielkość tej populacji oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe rywaroksabanu, jedyne leku nowej generacji refundowanego w rozpatrywanym wskazaniu. Przyjęto założenie, że dabigatran przejmie odpowiednio w kolejnych latach analizy [redacted] rynku rywaroksabanu.

Wnioskodawca proponuje pozostawienie wnioskowanego leku w grupie limitowej, w której jest on obecnie – „22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych”, w której dostępny jest również jego bezpośredni komparator – rywaroksaban.

Lek ma być dostępny w aptece na receptę z 30% odpłatnością pacjenta, jednak zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej wnioskowany lek (obie dawki) powinny być dostępne za odpłatnością ryczałtową. Przyjmując odpłatność ryczałtową należy spodziewać się wzrostu wydatków na dabigatran z perspektywy NFZ, lecz terapia DAB nadal przynosić będzie oszczędności dla budżetu płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty leków. Biorąc pod uwagę, iż scenariusze nowe od obecnych różnicować będą jedynie koszty związane ze stosowaniem dabigatranu oraz

rywaroksabanu oraz koszty stosowania heparyn drobnocząsteczkowych (65% pacjentów stosujących rywaroksaban i 100% pacjentów stosujących dabigatran stosuje również HDCz), nie analizowano pozostałych kosztów. Oceniane technologie mają podobny profil bezpieczeństwa, nie różnią się między sobą w zakresie monitorowania leczenia, a koszt podania w ich przypadku nie występuje, z tego powodu nie uwzględniono tych kategorii kosztowych, uznając je za koszty nieróżnicujące.

Na podstawie oszacowań wnioskodawcy, można stwierdzić, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu można oczekiwać oszczędności na poziomie 6 038 713 (3 877 664 – 8 200 088) PLN w pierwszym roku i 9 579 878 (5 100 376 – 14 059 547) PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy.

#### Obliczenia własne AOTM:

Obliczenia przeprowadzone przez analityków potwierdzają wyniki analizy wnioskodawcy. Dodatkowo Agencja wykonała oszacowanie wyników z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent). Podczas obliczeń przyjęto wszystkie założenia autorów analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, zmieniono jedynie ceny leków.

Na podstawie oszacowań Agencji można stwierdzić, w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, że w związku z pozytywną decyzją o refundacji dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu, z perspektywy poszerzonej można spodziewać się oszczędności na poziomie 1 855 514,01 PLN w pierwszym roku i 2 874 281,61 PLN w drugim roku horyzontu czasowego analizy. Z perspektywy pacjenta można spodziewać się wzrostu wydatków rzędu 4 183 198,79 PLN w pierwszym roku i 6 705 596,88 PLN w drugim roku analizy.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

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

Analiza wpływu na budżet wykazała oszczędności z perspektywy płatnika publicznego a w związku z tym wnioskodawca odstąpił od zaproponowania analizy racjonalizacyjnej.

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

W toku przeprowadzonego przeglądu rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania leku Pradaxa we wnioskowanym wskazaniu odnaleziono dokumenty opublikowane przez: europejskie European Society of Cardiology (ESC), brytyjski National Institute for Health and Care Excellence (NICE), francuski Prescrire oraz amerykański Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Obydwie wytyczne z 2014 r. (NICE, ESC) rekomendują stosowanie dabigatranu w leczeniu i prewencji wtórnej ŻChZZ. Rekomendacja ICSI zwraca uwagę, że na podstawie badania RECOVER wykazano, że dabigatran jest nie-gorszy niż warfaryna w leczeniu ŻChZZ. Jednak w momencie wydawania rekomendacji (styczeń 2013) Food and Drug Administration (FDA) nie zaakceptowało jeszcze stosowania dabigatranu w leczeniu ŻChZZ (FDA zaakceptowało stosowanie dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu 7 kwietnia 2014 r.). Natomiast rekomendacja Prescrire z 2013 r. odnosi się negatywnie do stosowania dabigatranu z powodu ryzyka poważnych krwawień, interakcji z innymi lekami oraz braku wyższej skuteczności niż VKA.



Odnaleziono także 4 rekomendacje z 2014 r. odnoszące się do finansowania ze środków publicznych substancji dabigatran w przedmiotowym wskazaniu (szkocka Scottish Medicines Consortium (SMC) oraz brytyjskie NICE, Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG) i National Health Service (NHS) Pan Mersey). Rekomendacje wydane przez NICE i SMC są pozytywne. Natomiast GMMMG nie rekomenduje finansowania dabigatranu w standardowym leczeniu i prewencji ŻChZZ, z zastrzeżeniem, że może on być jednak stosowany u pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych i warfaryny lub rywaroksabanu. NHS Pan Mersey wydał rekomendację negatywną dla stosowania dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Pradaxa w dawce 110 mg (EAN: 5909990641260) jest finansowany w 13 (na 30, dla których informacje przekazano) krajach UE i EFTA (Austria, Bułgaria, Czechy, Estonia, Francja, Hiszpania, Islandia, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Słowenia, Węgry, Włochy). Lek jest refundowany z różnymi poziomami odpłatności (100% - Austria, Niemcy, Norwegia, Słowenia, Włochy; 92% - Słowacja; 90% - Hiszpania; 85% - Czechy; 75% - Estonia; 70% - Węgry; 65% - Francja). Na Węgrzech, Słowacji i w Bułgarii finansowanie leku jest ograniczone do preskrypcji przez specjalistę, w reszcie krajów nie ma ograniczeń. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Lek Pradaxa (dawka 110 mg) jest finansowany ze środków publicznych w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Estonia, Słowacja, Węgry).

Natomiast lek Pradaxa w dawce 150 mg (EAN: 5909990887453) jest finansowany jedynie w Niemczech. Lek jest finansowany w 100%; nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. W żadnym innym kraju UE i EFTA wnioskodawca nie prowadzi sprzedaży leku.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.09.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-342/JM/14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Pradaxa, dabigatran etexilate, kapsułki twarde, 110 mg kod EAN: 5909990641260 i Pradaxa, dabigatran etexilate, kapsułki twarde, 150 mg, kod EAN: 5909990887453; w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 322/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Pradaxa (dabigatran) (EAN: 5909990641260) we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 323/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Pradaxa (dabigatran) (EAN: 5909990887453) we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 322/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Pradaxa (dabigatran) (EAN: 5909990641260) we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 323/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Pradaxa (dabigatran) (EAN: 5909990887453) we wskazaniu: leczenie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencja nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych

3. Raport nr AOTM-OT-4350-37/2014. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Pradaxa (dabigatran) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. Analiza weryfikacyjna.