



Rekomendacja nr 98/2013

z dnia 5 sierpnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [REDACTED] punktów w skali CHADS2

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [REDACTED] punktów w skali CHADS2.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się [REDACTED]

Przedstawione dowody naukowe wskazują, że u chorych [REDACTED]

apiksaban jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W porównaniu z [REDACTED] apiksaban istotnie statystycznie wpływał na redukcję ryzyka udaru mózgu lub zatorowości systemowej, przy mniejszym ryzyku krwawień i zdarzeń niepożądanych [REDACTED] czy też ciężkich zdarzeń niepożądanych [REDACTED]

Apiksaban jest technologią efektywną kosztowo, rekomendowaną przez wytyczne kliniczne do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Prezes Agencji przychylił się również do stanowiska Rady Przejrzystości i wskazuje, że z uwagi na przewidywany wpływ na budżet płatnika, przedstawiony [REDACTED] jest



nieakceptowalny i propozycja podmiotu powinna być skierowane w celu dalszego obniżenia kosztów terapii. Powyższe związane jest z dużą populacją docelową pacjentów mogących kwalifikować się do terapii [redacted] może powodować znaczne obciążenie dla budżetu płatnika publicznego [redacted] stąd zasadne jest opracowanie mechanizmu podziału ryzyka umożliwiające redukcje kosztów terapii.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją leku Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990861057, Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019365, Eliquis (apiksaban) 5 mg, 56 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019396, Eliquis (apiksaban) 5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019440, określił, że lek byłby wydawany na receptę [redacted] we wskazanie: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [redacted] punktów w skali CHADS2, w ramach odrębnej, nowej grupy limitowej.

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [redacted]

Problem zdrowotny

Migotanie przedsionków jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową. Charakteryzuje się szybką (350-700/min) nieskoordynowaną aktywacją przedsionków, prowadzącą do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm serca. Występuje u 1-2% dorosłych, w tym częściej u mężczyzn i zwiększa się wraz z wiekiem (85% chorych ma > 65 lat).

Migotaniu przedsionków (szczególnie postaci napadowej) najczęściej towarzyszą nasilone objawy kliniczne, chociaż możliwy jest przebieg bezobjawowy (tzw. nieme migotanie przedsionków), wówczas arytmie rozpoznaje się przypadkowo.

Do objawów zalicza się: kołatanie serca, poty, osłabienie i upośledzona tolerancja wysiłkowa, omdlenia lub zawroty głowy (podmiotowe), niemierną czynność serca o typie niemierności zupełnej z towarzyszącym niemiernym tętnem, ubytek tętna i objawy choroby podstawowej prowadzącej do migotania przedsionków, pobudzenia dodatkowe lub napady częstoskurczów (przedmiotowe).

W zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u chorych z migotaniem przedsionków z ≥ 2 punktami w skali CHADS2 (określająca ryzyko udaru mózgu) powinno się długotrwale stosować leczenie przeciwkrzepliwe: antagonistą witaminy K (AWK), np.: acenokumarol, warfaryna lub nowe leki np. dabigatran, rywaroksaban, apiksaban. W przypadku przeciwwskazań do podawania AWK oraz u osób z mniejszym wynikiem w skali CHADS2 można stosować kwas acetylosalicylowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Eliquis został dopuszczony centralnie (EMA) do obrotu we wnioskowanym wskazaniu 20.09.2012 r.

Apiksaban 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, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu.

Zalecana dawka leku to: 5 mg, dwa razy na dobę. U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek \geq 80 lat, masa ciała \leq 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy \geq 1,5 mg/dl (133 μ mole/l), zalecana dawka produktu wynosi 2,5 mg, dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Nie zaleca się stosowania u pacjentów: z klirensem kreatyniny $<$ 15 ml/min, $<$ 18 roku życia (brak danych), z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Alternatywna technologia medyczna

Jako technologie alternatywne w analizach wnioskodawcy wybrano: [redacted] (terapię aktualnie stosowane, zalecane w wytycznych klinicznych i przez ekspertów).

Skuteczność kliniczna

Analizę efektywności klinicznej wnioskodawcy oparto o przegląd systematyczny z metaanalizą. Populację stanowili [redacted]

Komparatorami dla apiksabanu były [redacted]
[redacted] analizowano punkty końcowe:

[redacted] analizowano natomiast [redacted]

Do analizy włączono 3 randomizowane badania kliniczne obejmujące pacjentów z migotaniem przedsionków (także z trzepotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE) z \geq 1 czynnikiem ryzyka udaru, w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną – ARISTOTLE (III fazy) i ARISTOTLE-J (II fazy) oraz apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym – AVERROES (III fazy).

Uwzględnione badania przeprowadzono [redacted] populacji chorych z migotaniem przedsionków z \geq 1 czynnikiem ryzyka udaru [redacted]

Apiksaban w porównaniu z warfaryną istotnie statystycznie redukował ryzyko: udaru mózgu ogółem (wyniki badania ARISTOTLE i metaanalizy), udaru mózgu krwotocznego, udaru mózgu prowadzącego do zgonu, udaru mózgu prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu oraz złożonych punktów końcowych, tj.: udaru mózgu lub zatorowości układowej; udaru mózgu, zatorowości układowej lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału mięśnia sercowego lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układowej lub dużego krwawienia; udaru mózgu, zatorowości układowej, dużego krwawienia lub zgonu (ARISTOTLE). Wykazał także tendencję w zmniejszaniu ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny ($p=0,05$). Pomędzy badanymi grupami nie wykazano znamiennych statystycznie różnic odnośnie: udaru mózgu

niedokrwienego lub nieokreślonego, przemijającego ataku niedokrwienego, zatorowości układowej, zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich, zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe (ARISTOTLE), przemijającego ataku niedokrwienego, czy udaru mózgu ogółem (ARISTOTLE-J).

Apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego znamienne statystycznie redukował ryzyko: udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niedokrwienego, udaru mózgu prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu, zatorowości układowej, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz złożonych punktów końcowych, tj.: udaru mózgu lub zatorowości układowej; udaru mózgu, zatorowości układowej lub zgonu; udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; udaru mózgu, zatorowości układowej, zawału mięśnia sercowego, zgonu lub dużego krwawienia. Pomiędzy ocenianymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: udaru mózgu nieokreślonego, udaru mózgu krwotocznego, zawału mięśnia sercowego, zgonu ogółem oraz zgonu z przyczyn naczyniowych (AVERROES).

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

Apiksaban w porównaniu z warfaryną istotnie statystycznie redukował ryzyko: dużego krwawienia, dużego lub istotnie klinicznie mniejszego krwawienia (wyniki badania ARISTOTLE i metaanalizy), dużego krwawienia wewnątrzczaszkowego, dużego krwawienia w pozostałych lokalizacjach, krwawienia ogółem, ciężkiego krwawienia wg GUSTO i TIMI, ciężkiego lub umiarkowanego krwawienia wg GUSTO i TIMI, zdarzeń niepożądanych ogółem (ARISTOTLE). Wykazał tendencję w zmniejszaniu ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich niepożądanych zdarzeń ogółem ($p=0,05$) (ARISTOTLE i metaanaliza). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: dużego krwawienia do przewodu pokarmowego, ciężkiego migotania przedsionków, ciężkiego zapalenia płuc, wzrostu parametrów laboratoryjnych (ARISTOTLE) oraz dużego krwawienia, dużego lub istotnie klinicznie mniejszego krwawienia, istotnie klinicznie mniejszego krwawienia, małego krwawienia, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkich niepożądanych zdarzeń ogółem, ciężkich niepożądanych zdarzeń związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, krwawienia z nosa ogółem, krwawienia z nosa związanego z leczeniem, obecności krwi w moczu ogółem, obecności krwi w moczu związanej z leczeniem, zapalenia nosogardzieli ogółem (ARISTOTLE-J), zdarzeń niepożądanych ogółem (ARISTOTLE-J i metaanaliza).

Apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, infekcji, zaburzeń układu nerwowego ogółem, zaburzeń naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Wykazał tendencję w zmniejszaniu ryzyka zakażeń i zarażeń pasożytniczych ($p=0,05$). Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: dużych krwawień, dużych krwawień wewnątrzczaszkowych, dużych krwawień pozaczaszkowych lub niesklasyfikowanych, istotnie klinicznie mniejszych krwawień, małych krwawień, zaburzeń serca ogółem, arytmii, zaburzeń tętnic wieńcowych, niewydolności serca, zaburzeń układu pokarmowego; urazów, zatruc i powikłań; nowotworu

łagodnego, złośliwego i nieokreślonego; zaburzeń oddechowych, klatki piersiowej i śródpiersia; wzrostu parametrów laboratoryjnych (AVERROES).

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu leczniczego, w badaniach dotyczących zapobiegania żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów (N=5 924) otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. Częstymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) były: niedokrwistość, krwawienie (w tym krwiak i krwawienie z pochwy i cewki moczowej), wylew podskórny i nudności. W dwóch badaniach (III fazy) dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków działania niepożądane wystąpiły u 24,4% pacjentów (apiksaban vs warfaryna) oraz u 9,6% pacjentów (apiksaban vs kwas acetylosalicylowy) (N=11 886) otrzymujących apiksaban dwa razy na dobę (w dawce 5 mg lub 2,5 mg). Częstymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) były: krwawienie z nosa, wylew podskórny, krwimocz, krwotok w obrębie oka (w tym spojówkowe), krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawe wymioty i smoliste stolce), krwawienie z odbytnicy i dziąseł, inne krwawienie i krwiak.

Agencja na stronie EMA odnalazła informację, że produkt leczniczy Eliquis znajduje się pod dodatkową obserwacją, a na stronie FDA – risk evaluation and mitigation strategy (REMS), którego celem było poinformowanie świadczeniodawców o zwiększonym ryzyku zdarzeń zakrzepowych, w tym udaru, u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, kiedy przerywa się leczenie Eliquis bez wprowadzenia odpowiedniego alternatywnego antykoagulantu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy oparto o analizę kosztów-konsekwencji i analizę kosztów-użyteczności. [Redacted text]

[Redacted text] Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Koszty dyskontowano stopą – 5% a efekty zdrowotne – 3,5 %. Obliczenia wykonano w zagranicznym modelu Markowa dostosowanym do warunków polskich.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odnalezione analizy ekonomiczne również wskazują, że apiksaban może być technologią kosztowo-efektywną w porównaniu do warfaryny, w tym w populacji ze zwiększonym ryzykiem ≥ 1 punktów w skali CHADS₂, z umiarkowanym i wysokim ryzykiem udaru, a nawet dominującą w populacji pacjentów z 2,1 punktami w skali CHADS₂ bez przeciwwskazań do doustnych antykoagulantów. Wnioski dla porównania apiksabanu do kwasu acetylosalicylowego wskazują, że terapia jest kosztowo efektywną w dożywotnym horyzoncie czasowym u pacjentów, dla których antagoniści witaminy K są nieodpowiedni.

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 wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim (lata 2014-2015)

[Redacted content]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zgłoszono uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted content]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych:

- Europa (EHRA 2013- European Heart Rhythm Association; ESC 2012 - European Society of Cardiology)
- Niemcy 2013 (German Society of Cardiology, German Society of Hematology, German Society of Nephrology, German Society of Neurology, German Society of Research in Thrombosis and Haemostasis, German Stroke Society, German Society of Visceral and Metabolic diseases)
- Szkocja 2013 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
- Polska 2012 (Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, Polskie Towarzystwo Neurologiczne I Grupy ds. Hemostazy)
- Kanada 2012 (Canadian Cardiovascular Society)
- Stany Zjednoczone 2010 (American Heart Association, American Stroke Association)

We wszystkich wytycznych apiksaban jest zalecany do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Ponadto w wytycznej amerykańskiej podkreślono, że chorzy powinni mieć 1 dodatkowy czynnik ryzyka, w wytycznej kanadyjskiej, że ≥ 1 czynnik ryzyka w skali CHADS2 lub CHA2DS2-VASc, a w europejskiej, że ≥ 2 w skali CHA2DS2-VASc. Dodatkowo w Prescrire 2013 podano, że doustne leki przeciwzakrzepowe, m.in.: apiksaban są stosowane w zapobieganiu lub leczeniu zakrzepicy w różnych sytuacjach, jednocześnie mogą narażać na wystąpienie krwawień.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

- Szkocja 2013 (Scottish Medicines Consortium)
- Australia 2012 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
- Wielka Brytania 2013 (National Institute for Health and Care Excellence)
- Kanada 2013 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych (kanadyjskiej, szkockiej, brytyjskiej) produkt leczniczy Eliquis był zalecany do finansowania ze środków publicznych w zapobieganiu udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków z ≥ 1 czynnikiem ryzyka wg skali CHADS2. Dodatkowo w kanadyjskiej rekomendacji zaznaczono, że muszą to być chorzy, u których nie można osiągnąć odpowiedniego efektu przeciwzakrzepowego przy pomocy warfaryny. Natomiast w rekomendacji australijskiej nie zalecano niniejszej technologii medycznej do finansowania ze środków publicznych, z powodu niepewnego i trudnego do zaakceptowania współczynnika ICER.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.05.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-18477-4/MKR/13, MZ-PLR-460-18478-4/MKR/13, MZ-PLR-460-18479-4/MKR/13, MZ-PLR-460-18480-4/MKR/13)), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu

lecniczego Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990861057; Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019365; Eliquis (apiksaban) 5 mg, 56 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019396; Eliquis (apiksaban) 5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019440, we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [REDAKTOWANO] punktów w skali CHADS2, 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 stanowisk Rady Przejrzystości nr 154/2013-157/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie objęcie refundacją leku Eliquis (apiksaban) /2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990861057; 2,5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019365; 5 mg, 56 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019396; 5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019440/ we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się [REDAKTOWANO] punktów w skali CHADS2

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 154/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie objęcie refundacją leku Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990861057 we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się [REDAKTOWANO] punktów w skali CHADS2.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 155/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie objęcie refundacją leku Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019365 we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się [REDAKTOWANO] punktów w skali CHADS2
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 156/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie objęcie refundacją leku Eliquis (apiksaban) 5 mg, 56 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019396 we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się [REDAKTOWANO] punktów w skali CHADS2.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 157/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie objęcie refundacją leku Eliquis (apiksaban) 5 mg, 168 tabletek powlekanych, kod EAN 5909991019440 we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się [REDAKTOWANO] punktów w skali CHADS2
5. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-11/2013. Eliquis (apiksaban) w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z ryzykiem [REDAKTOWANO] punktów w skali CHADS2.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego.