



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 26/2012 z dnia 7 maja 2012 r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Eliquis (apiksaban) we
wskazaniu: zapobieganie epizodom żylnych chorób zakrzepowo-
zatorowych (ZChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji
protezooplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, jako
świadczenia gwarantowanego**

Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie epizodom żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ZChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezooplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, jako świadczenia gwarantowanego na okres 2 lat.

Uzasadnienie

Eliquis (apiksaban) jest podobnie lub bardziej skuteczny niż enoksaparyna i ma mniejszą liczbę powikłań krwotocznych (RR 0.82 dla wszystkich krwawień oraz 0.56 dla krwawień dużych). Po protezooplastyce stawu kolanowego obserwowano tendencję do mniejszej skuteczności w zapobieganiu zatorom płucnym. Lek jest podawany doustnie, co ułatwia jego stosowanie.

Przedmiot zlecenia

W dniu 09.03.2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 07.03.2012 r., pismo znak: MZ-PLE-460-8152-75/JM/12, dotyczące przygotowania oceny raportu w sprawie oceny leku, a także stanowiska Rady Przejrzystości AOTM w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Eliquis (apiksaban) tabl. 2,5 mg (w opakowaniach po 20 tabl. i 60 tabl.) we wskazaniu: zapobieganie epizodom żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ZChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezooplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.

W dniu 03.04.2012 do AOTM wpłynęło kolejne zlecenie MZ z dnia 12.04.2012 r., pismo znak: MZ-PLE-460-8152-78/JM/12 zmieniające podstawę prawną zlecenia z art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków na art. 31i ust.1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ZChZZ) składają się: zakrzepica żylna i zatorowość płucna. Zakrzepica żylna polega na zamknięciu żył skrzepliną, co uniemożliwia prawidłowy przepływ krwi. Najczęściej występuje w żyłach kończyn dolnych. Może obejmować żyły powierzchowne lub głębokie. Bardziej niebezpieczna jest zakrzepica żył głębokich. Zakrzepy mogą ulec oderwaniu i przemieszczeniu do naczyń płucnych, zamykając je i powodując zator płucny. Jest to najczęstsza jego przyczyna. Przyjmuje się, że w około 90% przypadków zatorowości płucnej skrzepliny pochodzą z żył głębokich kończyn dolnych. Największe zagrożenie ZChZZ występuje u osób hospitalizowanych



z powodu niedawno przebytego zabiegu chirurgicznego i u pacjentów z rozległym urazem. Do silnych czynników ryzyka ŻChZZ zalicza się także nowotwory złośliwe i leczenie przeciwnowotworowe, obecność cewnika w dużych naczyniach żylnych, przebyte zapalenie zakrzepowe żył powierzchownych oraz porażenie lub znaczny niedowład kończyn w następstwie chorób neurologicznych.

Opis ocenianego świadczenia

Grupa farmakoterapeutyczna oraz kod ATC: aktualnie nieprzydzielone.

Lek został dopuszczony do obrotu na terenie UE w lutym 2009 roku.

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban 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 produktu Eliquis to 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Pierwszą dawkę należy zażyć 12-24 godziny po zabiegu chirurgicznym. Decydując o czasie podania produktu po zabiegu chirurgicznym lekarze mogą rozważyć potencjalne korzyści wcześniejszej antykoagulacji w celu zapobiegania epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak również ryzyko związane z krwawieniem pooperacyjnym.

Pacjenci po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego:

- zalecany czas trwania leczenia wynosi od 32 do 38 dni.

Pacjenci po zabiegu chirurgicznym stawu kolanowego:

- zalecany czas trwania leczenia wynosi od 10 do 14 dni.

Preparat Eliquis nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach WLR.

Alternatywne świadczenia

Komparatory finansowane są w ramach grupy limitowej 22.0. „Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych” oraz grupy limitowej 21.0, „Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K”. Preparaty są wydawane z ryczałtową odpłatnością pacjenta. Podstawą do wyznaczenia limitu finansowania w grupie limitowej 22.0, jest cena preparatu Fragmin (10000 j.m. (anty-Xa) /4 ml), natomiast w grupie limitowej 21.0 Acenocumarol WZF.

Skuteczność kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport złożony wraz z wnioskiem o finansowanie ze środków publicznych. Celem raportu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu (Eliquis®) stosowanego w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono 16 randomizowanych badań klinicznych, w tym:

- cztery badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu z enoksaparyną: ADVANCE-1, ADVANCE-2, ADVANCE-3, APROPOS;
- pięć badań porównujących dabigatran z enoksaparyną: BISTRO II, RE-MODEL, RE-NOVATE, REMOBILIZE, RE-NOVATE II;
- siedem badań porównujących rywaroksaban z enoksaparyną: RECORD1, RECORD2, RECORD3, RECORD4, ODIXa-OD-HIP, ODIXa-HIP, ODIXa-KNEE.

Apiksaban (APX) vs enoksaparyna (ENX) - porównanie bezpośrednie

W bezpośrednim porównaniu skuteczności klinicznej APX 2,5 mg 2 x dziennie z ENX 40 mg/dzień (dawka ENX zarejestrowana w Europie), u pacjentów poddawanych planowej operacji alloplastyki stawu kolanowego (TKR) lub biodrowego (THR), w badaniach ADVANCE-2 i ADVANCE-3, w grupie leczonej APX, w porównaniu z grupą leczoną ENX, uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia I-rzędowego, złożonego punktu końcowego, obejmującego objawową lub bezobjawową zakrzepicę żył głębokich (ZŻG), zatorowość płucną (ZP), a także przypadki zgonu (RR=0,62; 95% CI [0,51; 0,74] oraz RR=0,36; 95% CI [0,23; 0,56] odpowiednio w przypadku TKR oraz THR) oraz istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia drugorzędowych punktów końcowych:

- głównych postaci ŻChZZ: proksymalnej zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej i zgonów związanych z ŻChZZ;
- zakrzepicy żył głębokich;
- proksymalnej zakrzepicy żył głębokich.

W badaniu ADVANCE-2, dotyczącym operacji alloplastyki stawu kolanowego, w okresie leczenia w ramieniu z APX stwierdzono cztery przypadki zatorowości płucnej, podczas gdy w ramieniu ENX 40 mg/dzień (dawka ENX zarejestrowana w Europie) nie stwierdzono żadnego przypadku zatorowości płucnej. Wyniki metaanalizy badań ADVANCE-1, ADVANCE-2 oraz APROPOS, obejmującej porównanie APX z ENX stosowaną zarówno w dawce europejskiej (40 mg/dziennie – badanie ADVANCE-2), jak i amerykańskiej (30 mg 2x dziennie – badania ADVANCE-1 i APROPOS), wskazują na statystycznie istotne większe ryzyko zatorowości płucnej u pacjentów poddanych alloplastyce stawu kolanowego po zastosowaniu APX.

Wyniki metaanaliz dla połączonej populacji pacjentów (TKR i THR) wskazały na statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia głównych postaci ŻChZZ oraz proksymalnej zakrzepicy żył głębokich w wyniku zastosowania APX. Zarówno u pacjentów poddawanych planowej operacji alloplastyki stawu kolanowego jak i u pacjentów poddawanych planowej operacji alloplastyki stawu biodrowego nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencjami (APX 2,5 mg 2 x dziennie vs ENX 40 mg/dzień) w odniesieniu do następujących punktów końcowych: objawowa ŻChZZ, zatorowość płucna, zgon, objawowa ZŻG, objawowa ZŻG w okresie obserwacji, ZP w okresie obserwacji.

Apiksaban (APX) vs dabigatran (DAB) - porównanie pośrednie przez enoksaparynę

W porównaniu pośrednim skuteczności APX z DAB (wspólny komparator – ENX w dawce europejskiej), u pacjentów poddawanych planowej operacji alloplastyki stawu kolanowego, w grupie leczonej APX, w porównaniu do grupy przyjmującej dabigatran, uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia: I-rzędowego, złożonego punktu końcowego, obejmującego objawową lub bezobjawową zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, zgon; a także zakrzepicy żył głębokich i proksymalnej zakrzepicy żył głębokich. U pacjentów poddawanych planowej operacji alloplastyki stawu biodrowego, w grupie leczonej APX, w porównaniu do grupy przyjmującej DAB, uzyskano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia: I-rzędowego, złożonego punktu końcowego, obejmującego objawową lub bezobjawową zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, zgon; a także zakrzepicy żył głębokich i objawowej zakrzepicy żył głębokich.

Apiksaban (APX) vs rywaroksaban (RVX) - porównanie pośrednie przez enoksaparynę

W porównaniu pośrednim skuteczności APX z RVX (wspólny komparator – ENX) u pacjentów poddawanych planowej operacji alloplastyki stawu kolanowego lub biodrowego leków nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencjami w przypadku uwzględnienia badań z europejskim dawkowaniem ENX (ADVANCE-2 i ADVANCE-3). Uzyskano statystycznie większe ryzyko wystąpienia objawowej ŻChZZ podczas stosowania APX u pacjentów poddanych planowej operacji alloplastyki stawu kolanowego, w przypadku uwzględnienia wyłącznie badań, w których stosowano ENX w dawce 30 mg 2x dziennie (dawka zarejestrowana w USA).

Bezpieczeństwo stosowania

Apiksaban (APX) vs enoksaparyna (ENX) - porównanie bezpośrednie

W bezpośrednim porównaniu bezpieczeństwa APX z ENX częstość występowania punktów końcowych była porównywalna u pacjentów otrzymujących APX w dawce 2,5 mg i ENX w dawce 40 mg (dawka ENX zarejestrowana w Europie) u pacjentów poddawanych planowej operacji alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. Wyniki metaanaliz uwzględniających badania zarówno z europejskim jak i amerykańskim dawkowaniem ENX, wskazują na statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia krwawień ogółem, znacznego krwawienia, a także znacznego lub klinicznie istotnego nieznacznego krwawienia u pacjentów poddawanych planowej operacji alloplastyki stawu kolanowego w wyniku zastosowania apiksabanu. Wyniki metaanaliz dla połączonej populacji pacjentów (TKR i THR) wykazały statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz statystycznie istotne wyższe ryzyko ponad 2-krotnego przekroczenia górnej granicy normy stężenia bilirubiny, w wyniku zastosowania APX 2,5 mg 2x dziennie w porównaniu z ENX 40 mg/dziennie.

Wykazano statystycznie istotne większe ryzyko zatorowości płucnej u pacjentów poddanych alloplastyce stawu kolanowego po zastosowaniu APX iż przy stosowaniu ENX.

Apiksaban (APX) vs dabigatran (DAB) - porównanie pośrednie przez enoksaparynę

W porównaniu pośrednim bezpieczeństwa APX z DAB (wspólny komparator – ENX) u pacjentów poddawanych planowej operacji alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencjami w przypadku uwzględnienia badań z europejskim dawkowaniem ENX.

Apiksaban (APX) vs rywaroksaban (RVX) - porównanie pośrednie przez enoksaparynę

W porównaniu pośrednim bezpieczeństwa APX z RVX (wspólny komparator – ENX), u pacjentów poddawanych planowej operacji alloplastyki stawu kolanowego nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy interwencjami w przypadku uwzględnienia badań z europejskim dawkowaniem ENX. Natomiast u pacjentów poddawanych planowej operacji alloplastyki stawu biodrowego wykazano statystycznie istotne większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych przy zastosowaniu APX.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, w trakcie otrzymywania apiksabanu może wystąpić krwawienie w przypadku występowania towarzyszących czynników ryzyka, takich jak zmiany organiczne mogące krwawić. Częstymi działaniami niepożądanymi jest niedokrwistość, krwawienie, stłuczenie i nudności.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono raport przedłożony przez podmiot odpowiedzialny. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ dla horyzontu do zgonu pacjenta (założono maksymalną długość życia 100 lat). Zastosowano techniki analityczne: analiza użyteczności kosztów i efektywności kosztów.

Według analizy ekonomicznej producenta apiksaban w porównaniu do enoksaparyny, dabigatranu i rywaroksabanu, okazał się terapią dominującą (tańszą i skuteczniejszą), w profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego. Całkowity koszt profilaktyki po alloplastyce stawu kolanowego dla jednego pacjenta wynosi w przypadku: apiksabanu [REDACTED], rywaroksabanu [REDACTED], dabigatran [REDACTED] i enoksaparyna [REDACTED].

Według analizy ekonomicznej producenta rywaroksaban w porównaniu do apiksabanu, enoksaparyny i dabigatranu okazał się terapią dominującą (tańszą i skuteczniejszą) w profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu kolanowego. Całkowity koszt profilaktyki po alloplastyce stawu kolanowego dla jednego pacjenta wynosi w przypadku: rywaroksabanu [REDACTED], apiksabanu [REDACTED], dabigatran [REDACTED] i enoksaparyna [REDACTED].

Przewaga rywaroksabanu w porównaniu do apiksabanu, enoksaparyny i dabigatranu w profilaktyce przeciwzakrzepowej u pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu kolanowego, wynika z niższych kosztów związanych z wystąpieniem:

- w późnym okresie po alloplastyce: zatoru tętnicy płucnej, zakrzepicy żył głębokich, zespołu pozakrzepowego;
- w wczesnym okresie po alloplastyce: objawowej żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy jednak podkreślić, że po zaktualizowaniu cen leków zamieszczonych w modelu ekonomicznym zgodnie z obwieszczeniem MZ z 27 lutego 2012 (w chwili składania raportu podmiot odpowiedzialny nie dysponował treścią obwieszczenia MZ) apiksaban przestaje być terapią dominującą w profilaktyce przeciwzakrzepowej po alloplastyce stawu biodrowego, natomiast w przypadku profilaktyki po alloplastyce stawu kolanowego nie dochodzi do zmian jakościowych w wynikach.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport przedłożony przez podmiot odpowiedzialny. Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu leczniczego Eliquis (apiksaban) przeprowadzono z perspektywy NFZ + pacjent (w wybranych przypadkach), dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2012–2013).

Porównywane scenariusze:

- Scenariusz istniejący zakłada stosowanie po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego preparatów heparyn drobnocząsteczkowych, dabigatranu, rywaroksabanu.
- Scenariusz nowy zakłada wprowadzenie dodatkowo do refundacji apiksabanu w profilaktyce ŻChZZ u pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego od stycznia 2012.

W analizie limit refundacyjny apiksabanu równy jest limitowi dla preparatu Xarelto® (limit dla Xarelto® 10 mg/10 tabl wynosi 110 zł) i zbliżony do limitu dla heparyn drobnocząsteczkowych;

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez producenta w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym (maksymalnym, minimalnym) wykazała, że wprowadzenie preparatu Eliquis do WLR dla populacji docelowej generuje oszczędności z perspektywy NFZ wynoszące:

- [redacted] w pierwszym roku,
- [redacted] w drugim roku,

Budżet NFZ przeznaczony na refundację leków po wprowadzeniu Eliquis na WLR [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku.

Aktualizacja cen leków zamieszczonych w analizie wpływu na budżet do występujących w obwieszczeniu MZ z 27 lutego 2012 (w chwili składania raportu podmiot odpowiedzialny nie dysponował treścią obwieszczenia MZ) wpłynęła na [redacted] w pierwszym roku i [redacted]. Obwieszczenie MZ z dn. 27 lutego 2012 w sposób istotny obniżyło limity refundacyjne porównaniu do sytuacji na WLR w 2011r. Natomiast aktualizacja kosztów z perspektywy NFZ + pacjent wpłynęła na [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku).

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Odnalezione polskie rekomendacje dotyczące profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych zostały opracowane przed datą dopuszczenia apiksabanu leku do obrotu i nie uwzględniają tego preparatu (PTOiT 2009, Konsensus Polski 2009). Apiksaban jest natomiast wspomniany w polskich przeglądach dotyczących żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych z innych krajów odnoszących się do apiksabanu. Rekomendacje: włoska (Intersociety consensus 2011) i z regionu Azja-Pacyfik (APTAB 2010) jedynie wspominają o wynikach badań potwierdzających skuteczność apiksabanu. Rekomendacje duńska (IRF 2011), holenderska (CVZ 2011) i niemiecka (IQWiG 2012) są pozytywne, z tym że w rekomendacji niemieckiej zwrócono uwagę, że o ile stosowanie apiksabanu niesie dodatkową korzyść terapeutyczną względem enoksaparyny w przypadku całkowitej alloplastyki stawu biodrowego, to w przypadku alloplastyki stawu kolanowego brak jest takiej korzyści – ze względu na częstszą zatorowość płucną w grupie przyjmującej apiksaban.

Odnaleziono 6 rekomendacji finansowych: francuską (HAS 2012), brytyjskie (NICE 2012, GMMMG 2011, SMC 2011), szwedzką (TLV 2011) i australijską (PBAC 2011). Wszystkie rekomendacje są pozytywne, z tym że w rekomendacji francuskiej zwrócono uwagę, że dodatkowe korzyści kliniczne są niewielkie i koncentrują się na bezobjawowej ŻChZZ. Ponadto wyjaśnienia wymaga częstsza zatorowość płucna w grupie przyjmującej apiksaban (względem grupy przyjmującej enoksaparynę) u pacjentów po alloplastyce stawu kolanowego i potrzebne jest badanie porejestacyjne. W rekomendacji szwedzkiej zastrzeżono, że jest ona pozytywna pod warunkiem, że spodziewane obniżenie ceny dabigatranu nie wpłynie na wnioski z analizy, wykazujące opłacalność terapii apiksabanem.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[Redacted signature area]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31i ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych „Eliquis® (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie epizodom żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego”, AOTM-OT-4350-1/2012, maj 2012 r.