



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 na [redacted] punktów
w skali CHADS2

Rada Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją leku 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, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia.

Proponowany poziom odpłatności za lek 30%. Równocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Uzasadnienie

Apiksaban należy do grupy leków antykoagulacyjnych, którego mechanizm działania związany jest z bezpośrednim wpływem hamującym na czynnik Xa. W opublikowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych na dużej populacji pacjentów (łącznie ponad 24 tys. pacjentów) udokumentowano skuteczność apiksabanu w zapobieganiu udaru i zatorowości systemowej w populacji dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

W badaniu ARISTOTLE wykazano, że apiksaban w porównaniu do warfaryny istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia udaru niezależnie od przyczyny, zatorowości systemowej, udaru krwotocznego, a także ryzyko śmierci niezależnie od przyczyny. Stwierdzono także istotne statystycznie różnice na korzyść apiksabanu pod względem ryzyka krwawień (zmniejszenie ryzyka dużego krwawienia wewnątrzczaszkowego, dużego krwawienia w pozostałych lokalizacjach, krwawienia ogółem, ciężkiego krwawienia wg GUSTO i TIMI, ciężkiego lub umiarkowanego krwawienia wg GUSTO i TIMI). W badaniu AVERROES apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego znamienne statystycznie redukuje ryzyko: udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niedokrwiennego, udaru mózgu prowadzącego do inwalidztwa lub zgonu, zatorowości układowej, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych.



Proponowana populacja pacjentów z wynikiem CHADS2 [] jest szczególnie narażona na wystąpienie udaru mózgu. Rekomendacje kliniczne na świecie uwzględniają apiksaban jako alternatywę dla antagonistów witaminy K w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (np. NICE) i rekomendują jego stosowanie jako środka o korzystnym profilu bezpieczeństwa i wysokiej skuteczności.

Rada zwraca uwagę na przewidywane wysokie obciążenia budżetu NFZ związane z refundacją leku.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- 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;

w ramach refundacji aptecznej ([]) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na [] punkty w skali CHADS2.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania Eliquis (apiksaban) 2,5 mg, 60 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990861057.

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).

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 wnioskowanej technologii medycznej

Substancja czynna: Apiksaban

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.

Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żylniej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy.

Oprócz wnioskowanych wielkości opakowań technologii lekowej na terytorium Polski dopuszczone do obrotu są również Eliquis 2,5 mg x 10 tabl., x 20 tabl., 60 (60 x 1) tabl., 100 (100 x 1) tabl. oraz Eliquis 5 mg x 14 tabl., 20 tabl., 60 tabl., 100 (100 x 1) tabl., 200 tabl. [obwieszczenie URPL 2013]

20.09.2012 r. lek został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) we wnioskowanym wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów

z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS2.

Pierwsze dopuszczenie do obrotu w innym wskazaniu uzyskał 18.05.2011 r.

FDA w dniu 28.12.2012 r. zatwierdziła produkt leczniczy Eliquis (apiksaban) do stosowania we wskazaniu: zmniejszanie ryzyka udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Alternatywne technologie medyczne

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 na przeglądzie systematycznym z metaanalizą. Włączono do niej 3 randomizowane badania kliniczne obejmujące pacjentów z migotaniem przedsionków (także z trzepotaniem przedsionków w badaniu ARISTOTLE) z ≥ 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).

Apiksaban w porównaniu z warfaryną istotnie statystycznie redukuje 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 znamienych statystycznie różnic odnośnie: udaru mózgu niedokrwiennego lub nieokreślonego, przemijającego ataku niedokrwiennego, 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 niedokrwiennego, czy udaru mózgu ogółem (ARISTOTLE-J).

Apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego znamienne statystycznie redukuje ryzyko: udaru mózgu ogółem, udaru mózgu niedokrwiennego, 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. Pomędzy 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 redukuje 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). Pomędzy 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 ($p=0,05$). Pomędzy 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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim (lata 2014-2015) [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W 7 odnalezionych wytycznych klinicznych (europejskich, niemieckiej, szkockiej, polskiej, kanadyjskiej, amerykańskiej) apiksaban był zalecany do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Ponadto w wytycznych amerykańskich podkreślono, że chorzy powinni mieć 1 dodatkowy czynnik ryzyka, w wytycznych kanadyjskich, że ≥ 1 czynnik ryzyka w skali CHADS2 lub CHA2DS2-VASc, a w europejskich, 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.

W 3 z 4 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (kanadyjskiej, szkockiej, brytyjskiej) produkt leczniczy Eliquis był zalecany do finansowania ze środków publicznych w zapobieganiu udarowi 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 za pomocą warfaryny. Natomiast w rekomendacji australijskiej nie zalecano niniejszej technologii medycznej do finansowania ze środków publicznych, z powodu niepewnego i trudnego do zaakceptowania współczynnika ICER.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-11/2013, " Wniosek o objęcie refundacją leku 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 [] punktów w skali CHADS2" , lipiec 2013r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 5 sierpnia 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp.z.o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp.z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp.z.o.o.