



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Apixaban Accord (apiksaban)

we wskazaniu:

Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II).

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.202

1 Spis treści

1	Spis treści	2
2	Wykaz wybranych skrótów.....	3
3	Kluczowe informacje / podsumowanie	4
	Przedmiot analizy	4
	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	4
	Ocena wielkości populacji docelowej	4
	Ocena siły interwencji.....	4
	Ocena jakości dowodów naukowych.....	4
	Ocena niepewności wnioskowania.....	5
4	Przedmiot analizy	6
	4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	6
	4.2 Dodatkowe informacje.....	7
5	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	7
	5.1 Opis stanu klinicznego	7
	5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD	8
	5.3 Technologie alternatywne	10
	5.4 Technologie alternatywne wg EMA.....	10
	5.5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	10
	5.6 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia	11
	5.7 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	11
6	Ocena populacji docelowej	12
7	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	13
8	Szacowanie LYG.....	24
9	Zagraniczne rekomendacje refundacyjne.....	24
10	Ocena niepewności wnioskowania	26
11	Dodatkowe informacje	26
12	Piśmiennictwo	26

2 Wykaz wybranych skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. adverse event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. Disability Adjusted Life-Years)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	Raport EMA (ang. European Public Assessment Report)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	Global Burden of Disease
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. Institute for Health Metrics and Evaluation
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LYG	Zyskane lata życia (ang. life years gained)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. Quality Adjusted Life Years)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Years Gained)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. Randomized Controlled Trial)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost)

3 Kluczowe informacje / podsumowanie

Przedmiot analizy

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

Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ocena wielkości populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano na [] osób.

Ocena siły interwencji

Wyniki badania ARISTOTLE wykazały znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka na korzyść apiksabanu odnośnie: 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 (pierwszorzędowy punkt końcowy); 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. Wyniki dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny znalazły się na granicy istotności statystycznej ($p=0,05$). 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. Wyniki badania ARISTOTLE wykazały, że apiksaban w porównaniu z warfaryną istotnie statystycznie redukował ryzyko: dużych krwawień oraz dużego lub istotnie klinicznie mniejszego krwawienia.

W badaniu AVERROES wykazano, że apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego znamienne statystyczne zmniejszenie ryzyka: udaru mózgu lub zatorowości układowej; udaru mózgu ogółem; niedokrwiennego udaru mózgu; 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 (korzyść kliniczna netto). 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.

Ocena jakości dowodów naukowych

W dwóch randomizowanych badaniach III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby wykazano, że apiksaban zapobiega udarom mózgu oraz zatorowości systemowej. Analizę skuteczności we wszystkich badaniach przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT). W obu badaniach komparatorem była substancja aktywna, w badaniu ARISTOTLE- warfaryną, natomiast w badaniu AVERROES kwas acetylosalicylowy. W badaniach AVERROES i ARISTOTLE pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym był: udar lub zatorowość systemowa (oceniający skuteczność), a w badaniu AVERROES dodatkowo duże krwawienie (oceniające bezpieczeństwo). Wyniki badania ARISTOTLE wykazały znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka na korzyść apiksabanu odnośnie: udaru mózgu krwotocznego, udaru mózgu prowadzącego do zgonu oraz złożonych punktów końcowych, m.in.: udaru mózgu lub zatorowości układowej (pierwszorzędowy punkt końcowy). 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. W badaniu AVERROES wykazano, że apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego znamienne statystyczne zmniejszenie ryzyka: udaru mózgu lub zatorowości układowej; udaru mózgu ogółem; niedokrwiennego udaru mózgu; 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 (korzyść kliniczna netto). 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.

Ocena niepewności wnioskowania

Ocena niepewności wnioskowania dotyczy głównie:

- w analizie klinicznej badaniu AVERROES, CHMP nie poparło wyboru ASA jako ważnego leku porównawczego dla wszystkich nieodpowiednich pacjentów z VKA;
- niepewności co do oszacowania populacji, dane zostały zaczerpnięte z AWA Eliquis z 2013 roku;

Podsumowanie

Apixaban Accord jest lekiem generycznym. Oznacza to, że Apixaban Accord zawiera tę samą substancję czynną oraz działa w ten sam sposób, co lek referencyjny Eliquis, który jest już dopuszczony do obrotu w UE. Został zarejestrowany na podstawie badań przeprowadzonych przy rejestracji leku referencyjnego. Data rejestracji leku generycznego to 23.07.2020 r. Lek nie spełnia kryteriów TLI. W Agencji w 2013 roku lek referencyjny- Eliquis został poddany ocenie we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na X (**Komentarz Analityka Agencji:** zakreślenie wartości punktów) w skali CHADS2, zarówno stanowisko RP, jak i Rekomendacja Prezesa były pozytywne.

W dwóch randomizowanych badaniach III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby wykazano, że apiksaban zapobiega udarom mózgu oraz zatorowości systemowej. Analizę skuteczności we wszystkich badaniach przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT). W obu badaniach komparatorem była substancja aktywna, w badaniu ARISTOTLE- warfaryną, natomiast w badaniu AVERROES kwas acetylosalicylowy. Wyniki badania ARISTOTLE wykazały znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka na korzyść apiksabanu odnośnie: udaru mózgu krwotocznego, udaru mózgu prowadzącego do zgonu oraz złożonych punktów końcowych, m.in.: udaru mózgu lub zatorowości układowej (pierwszorzędowy punkt końcowy). W badaniu AVERROES wykazano, że apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego znamienne statystyczne zmniejszenie ryzyka: udaru mózgu lub zatorowości układowej; udaru mózgu ogółem; niedokrwienego udaru mózgu; 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 (korzyść kliniczna netto).

4 Przedmiot analizy

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Apixaban Accord
Substancja czynna	apiksaban
Kod ATC	B01AF02
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2020-07-23
Zarejestrowane wskazanie	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. transient ischaemic attack, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II).
Oceniane wskazanie	Zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. transient ischaemic attack, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II).
Podmiot odpowiedzialny	Accord Healthcare S.L.U.
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Droga podania	doustnie
Dawkowanie	Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.
Schemat leczenia	Leczenie należy kontynuować długotrwale.
Czas leczenia	ciągła
Szczegółowe warunki stosowania	U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 mikromole/l), zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.
Badania przy kwalifikacji	przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania czynnościowe wątroby;
Badania przy monitorowaniu	leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na lek. Test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagły zabieg chirurgiczny.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Apixaban Accord]

4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	NIE
Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biobodobny	NIE
Lek generyczny	TAK

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

5 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: I48

Obszar terapeutyczny: Choroby układu krążenia

Obszar terapeutyczny: Choroby układu krążenia

Migotanie przedsionków jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min) nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm serca.

Migotanie przedsionków może być spowodowane przyczynami:

- sercowymi, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe nabyte, choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie, wady wrodzone serca, zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia, przebyte operacje serca, zespół chorego węzła zatokowego (zespół tachykardia-bradykardia), zespół preekscytacji, choroby układowe z zajęciem serca (sarkoidoza, skrobiawica, hemochromatoza), nowotwory serca (pierwotnych i przerzutowych);
- pozasercowymi, takimi jak: nadczynność tarczycy, ostre zakażenie, znieczulenie ogólne, choroby płuc, obturacyjny bezdech senny, guz chromochłonny, otyłość, cukrzyca, przewlekłe choroby nerek, substancje (alkohol, tlenek węgla, kofeina, niektóre leki, np. β -mimetyki). Wykazano istnienie migotania przedsionków uwarunkowanego genetycznie.

Migotanie przedsionków można podzielić na:

- napadowe (zazwyczaj ustępuje samoistnie \leq 48 godzinach);
- przetrwałe (> 7 dni lub konieczna kardiowersja);
- przetrwałe długotrwałe (> 1 rok);
- utrwalone (zaakceptowane).

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), niemiarną czynność serca o typie niemiarności zupełnej z towarzyszącym niemiarnym tętnem, ubytek tętna i objawy choroby podstawowej prowadzącej do migotania przedsionków, pobudzenia dodatkowe lub napady częstoskurczów (przedmiotowe). Klasyfikacja EHRA uwzględnia objawy związane z migotaniem przedsionków i tak w klasie: I nie występują objawy podmiotowe, w II mają miejsce objawy łagodne (nie ograniczające codziennej aktywności), w III są objawy ciężkie (ograniczona normalna codzienna aktywność) i w IV objawy uniemożliwiają funkcjonowanie.

U chorego pierwszy wykryty epizod migotania przedsionków może być jedynym napadem albo kolejnym nawrotem napadowego migotania przedsionków lub nawet długotrwałym przetrwałym migotaniem przedsionków. Rocznie ok. 18% przypadków migotania przedsionków napadowego i 30% przetrwałego ulega utraleniu. Migotanie przedsionków u osób z chorobą organiczną serca, obciąża rokowanie powodując 2-krotne zwiększenie śmiertelności. Migotanie przedsionków zwiększa również chorobowość (2-krotnie) i częstość hospitalizacji, ponadto często znacznie pogarsza jakość życia chorego, która może być gorsza niż u chorego po zawale serca lub z zaawansowaną niewydolnością serca. U chorych nieotrzymujących właściwego leczenia przeciwkrzepliwego ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu jest zwiększone średnio 5-krotnie. Przewlekła źle kontrolowana tachyarytmia może prowadzić do rozwój kardiomiopatii tachyarytmicznej i niewydolności serca.

5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Apixaban Accord stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Migotanie i trzepotanie przedsionków I48-I48.92 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii . W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 129,3 (98,1 - 166,6) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 1 963,2 (1 477,8 - 2 508,7) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 277,6 (216,3 - 352,4);
 - Kobiety: 293,4 (375,7 - 222,8);
 - Mężczyźni: 260,8 (338,4 - 195,2);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 125,2 (96,3 - 152,1);
 - Kobiety: 145,4 (181,5 - 103,3);
 - Mężczyźni: 103,6 (142,2 - 66,6);

Wykres trendu dla DALY i YLL:

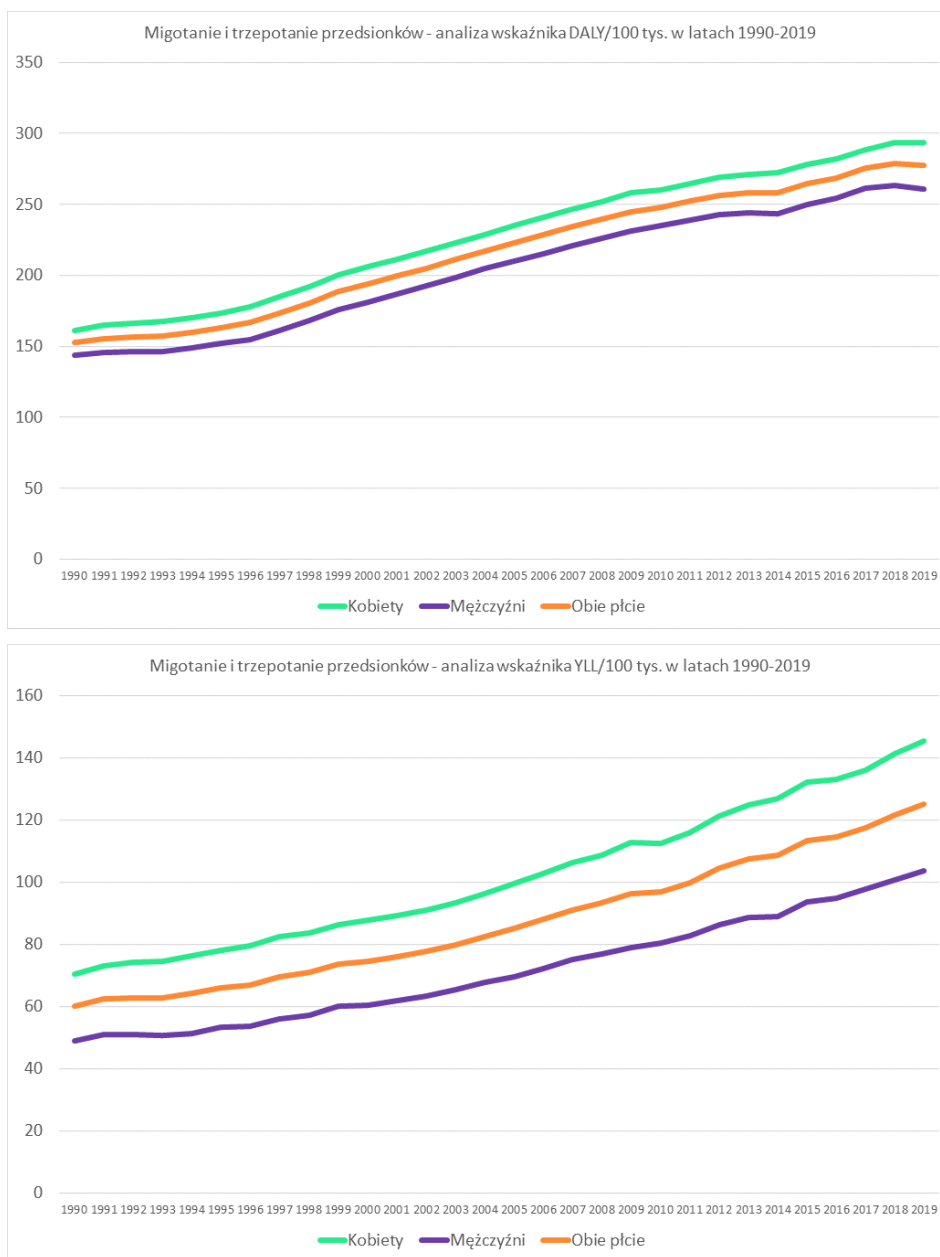


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Migotanie i trzepotanie przedsionków	Zaburzenia przewodzenia w sercu i arytmie serca	pacjent ma okresy szybkiego i nieregularnego bicia serca, zdarzają się sporadyczne omdlenia.	0.224 (0.151-0.312)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Migotanie i trzepotanie przedsionków

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	28 829,4 (35 987,7 - 20 481,9)	19 274,8 (26 461,7 - 12 394,3)	48 104,2 (37 017,2 - 58 466,2)
DALY	58 167,3 (74 492,7 - 44 178,4)	48 537,2 (62 970,8 - 36 329,7)	106 704,5 (83 133,3 - 135 428,6)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, [dostęp 26.08.2021 r.]

5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

5.4 Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Zapobieganie udarom mózgu obejmuje:

- zwalczanie czynników ryzyka (leczenie hipotensyjne, skuteczne leczenie cukrzycy i hiper-cholesterolemii, zaprzestanie palenia tytoniu, regularna aktywność fizyczna);
- leczenie przeciwzkrzepowe – przewlekłe leczenie p-zakrzepowe doustnym antykoagulantem w razie zwiększonego ryzyka zatorowości sercowopochodnej;
- VKA [acenokumarol, warfaryna], inhibitorem trombiny [dabigatran] lub inhibitorem czynnika Xa [rywaroksaban, apiksaban, edoksaban]), leczenie przeciwpłytkowe w przypadku przeciwwskazań do leczenia doustnymi antykoagulantami.
- zabiegowe zamknięcie otworu owalnego
- leczenie inwazyjne zwężenia tętnicy szyjnej

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii: acenokumarol, warfaryna, inhibitor trombiny (dabigatran) lub inhibitor czynnika Xa (rywaroksaban, apiksaban)

5.5 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono 2 wytyczne NICE 2021, EHRA 2018, które rekomendują stosowanie doustnych antykoagulantów nie będących antagonistami witaminy K (NOAC), które mogą być stosowane do zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka. Do tej grupy leków zalicza się apiksaban, dabigatran, rivaroksaban, edoksaban. Również w analizowanej populacji rekomendowana jest warfaryna (antagonista witaminy K). Antagoniści witaminy K (VKA) są obecnie leczeniem o ustalonym bezpieczeństwie u pacjentów z migotaniem przedsionków z reumatyczną chorobą zastawki mitralnej i/lub sztuczną zastawką serca i stosowane są w profilaktyce udarów mózgu. Na intensywność działania antykoagulacyjnego VKA ma wpływ wiele czynników, dlatego też u określonych pacjentów należy rozważyć stosowanie NOAC.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok, kraj/zasięg	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2021 Wielka Brytania NICE 2021</p>	<p>NICE zaleca w profilaktyce udarów u pacjentów z migotaniem przedsionków i wynikiem CHA2DS2-VASc 2 lub wyższym, oraz ryzykiem krwawienia leczenie doustnymi antykoagulantami. Apiksaban, dabigatran, edoksaban i rywaroksaban są zalecane jako opcje. Jeśli działające bezpośrednio doustne leki przeciwzakrzepowe są przeciwwskazane, nietolerowane lub nieodpowiednie u osób z migotaniem przedsionków, należy podać antagonistę witaminy K.</p> <p>1. Apixaban jest rekomendowany w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny; wiek \geq 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca. W przypadku osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z przejściem na apiksaban, biorąc pod uwagę ich poziom kontroli INR.</p> <p>2. Eteksylan dabigatranu jest zalecany jako opcja w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości systemowej u osób z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka: przebyty udar, przemijający napad niedokrwienny lub zatorowość systemowa, frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 40%, objawowa niewydolność serca klasy 2 lub wyższej według NYHA, wiek 75 lat lub wiek 65 lat lub powyżej z jednym z następujących objawów: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie. W przypadku osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z przejściem na eteksylan dabigatranu, biorąc pod uwagę ich poziom kontroli INR.</p> <p>3. W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu edoksaban jest zalecany jako opcja zapobiegania udarowi i zatorowości systemowej u dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka, w tym: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, cukrzyca, wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny, wiek 75 lat lub starszy. W przypadku osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z przejściem na eteksylan dabigatranu, biorąc pod uwagę ich poziom kontroli INR</p> <p>4. Rywaroksaban jest zalecany jako opcja w profilaktyce udaru mózgu i zatorowości systemowej u osób z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, wiek 75 lat lub więcej, cukrzyca, wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny. W przypadku osób przyjmujących warfarynę należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z przejściem na eteksylan dabigatranu, biorąc pod uwagę ich poziom kontroli INR.</p>
<p>EHRA 2018 Europa EHRA 2018</p>	<p>Doustne antykoagulanty nie będące antagonistami witaminy K (NOAC) są zatwierdzone w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków. Zalecane NOAC to rivaroksaban, edoksaban, apiksaban, dabigatran. NOAC wykazują trwałą skuteczność w porównaniu z VKA (antagonistami witaminy K) również w takich podgrupach wysokiego ryzyka jak pacjenci z wysokim wynikiem w skali CHA2DS2-VASc. Również w analizowanej populacji rekomendowana jest warfaryna (antagonista witaminy K). Antagoniści witaminy K są obecnie leczeniem o ustalonym bezpieczeństwie u pacjentów z migotaniem przedsionków z chorobą reumatyczną prowadzącą do choroby zastawki mitralnej i/lub sztuczną zastawką serca i stosowane są w profilaktyce udarów mózgu. Stosowanie VKA jest ograniczone przez wąski odstęp terapeutyczny, co wymaga częstego monitorowania INR i dostosowania dawki. Na intensywność działania antykoagulacyjnego VKA ma wpływ wiele czynników, dlatego też u określonych pacjentów należy rozważyć stosowanie NOAC.</p>

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu: dabigatran, rywaroksaban, apiksaban, warfaryna.

5.6 Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii: wytyczne wskazują apiksaban jako rekomendowana jedna z zatwierdzonych opcji w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i innymi czynnikami ryzyka.

5.7 Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek \geq 75 lat, cukrzyca, przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny.

1) Refundacja - katalog A1, grupy limitowe:

- 21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K: acenokumarol, warfaryna (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji)

- 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych: dabigatran, rywaroksaban,
 - dabigatran: <1>Żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna; <2>Leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - u osób powyżej 18 roku życia;
 - rywaroksaban: Żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna; <1>Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej - po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; <2>Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych;

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

6 Ocena populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji
Zgodnie z AWA Eliquis nr: AOTM-OT-4350-11/2013 (apiksaban) w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, migotanie przedsionków występuje u 1-2% populacji.
Populacja docelowa
Zakres min-max
Źródła
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/120/AWA/120_AWA_4350_11_Eliquis_migotanie_przedsionkow_2013.07.26.pdf https://stat.gov.pl/index.php

7 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

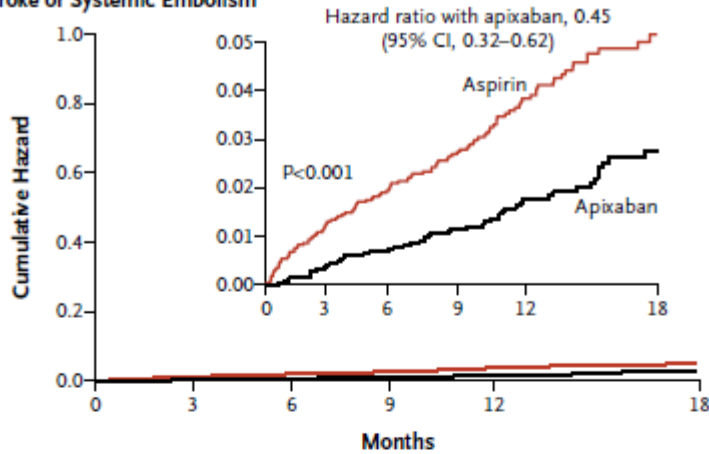
Ocena siły interwencji		
Badanie 1		
Nazwa badania	AVERROES (NCT00496769)	
Typ badania	randomizowane, wieloośrodkowe, z grupą aktywną kontrolną, podwójnie zaślepienie, fazy III	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	kwasy acetylosalicylowy (ASA)
	Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji: 1,1 lat
	Okres leczenia	średni czas podawania substancji czynnej wyniósł 14 miesięcy
	Liczba pacjentów	Ogółem= 5599 API= 2808 ASA= 2791
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Częstość występowania udaru niedokrwinnego lub nieokreślonego	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.44
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.31
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.63
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 1.37
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3.11
Opis	W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok) Liczba pacjentów ze zdarzeniem: API= 43/2807 vs ASA= 97/2791	
Punkt końcowy 2	Częstość występowania udaru krwotocznego	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.67
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.24
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.88
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.19
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 0.28
Opis	W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok) Liczba pacjentów ze zdarzeniem: API= 6/2807 vs ASA= 9/2791	

Punkt końcowy 3	Częstość zdarzeń związanych z udarem dowolnego typu, zatorowością ogólnoustrojową, zawałem mięśnia sercowego lub zgonem naczyniowym	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.66
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.53
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.83
	Wartość p	p=0,00026
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 4.21
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 6.35
	Opis	W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok) Liczba pacjentów ze zdarzeniem: API= 132/2807 vs ASA= 197/2791
Punkt końcowy 4	Częstość występowania udaru lub zatorowości ogólnoustrojowej w okresie zamierzonego leczenia	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.45
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.32
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.62
	Wartość p	<000001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 1.62
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3.63
	Opis	Liczba pacjentów: API 51 vs. ASA 113
W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok) Liczba pacjentów z (API vs. ASA):		
<ul style="list-style-type: none"> • udarem niedokrwiennym: 35 vs. 93 • udarem krwotocznym: 6 vs. 9 - udarem nieokreślonym: 9 vs. 4 • zatorowością układową: 2 vs. 13 		
Punkt końcowy 5	Częstość zdarzeń związanych z śmiercią z dowolnej przyczyny	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.79
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	62
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.02
	Wartość p	p= 0,06782

	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 3.51
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 4.42
	Opis	W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok) Liczba pacjentów ze zdarzeniem: API= 111/2807 vs ASA= 140/2791
Punkt końcowy 6	Częstość zdarzeń związanych z śmiercią naczyniową	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.87
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.65
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.17
	Wartość p	p=0,36586
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 2.65
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3.03
	Opis	W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok) Liczba pacjentów ze zdarzeniem: API= 84/2807 vs ASA= 96/2791
Punkt końcowy 7	Częstość zdarzeń związanych korzyścią kliniczną netto złożonej z udaru, zatoru układowego, zawału mięśnia sercowego, zgonu naczyniowego i poważnego krwawienia	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.73
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.6
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.9
	Wartość p	p=0,00280
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 5.23
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 7.13
	Opis	W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok) Liczba pacjentów ze zdarzeniem: API= 163/2807 vs ASA= 220/2791
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem		
Punkt końcowy 1	Częstość występowania wszystkich krwawień	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR

	Wartość	1.3
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.1
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.53
	Wartość p	p=0,0017
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 10.85
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 8.32
	W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok) Liczba pacjentów ze zdarzeniem: API= 325/2798 vs ASA= 250/2780	
Punkt końcowy 2	Częstość występowania poważnych krwawień	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	1.54
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.96
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2.45
	Wartość p	p=0,0716
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 1.41
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 0.92
	Opis	W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok) Liczba pacjentów ze zdarzeniem: API= 45/2798 vs ASA= 29/2780
Punkt końcowy 3	Częstość występowania poważnych lub istotnych klinicznie innych niż duże krwawień (CNRM)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	1.38
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	1.07
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.78
	Wartość p	0,0144
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 4.46
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3.24
	Opis	W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok) Liczba pacjentów ze zdarzeniem: API= 140/2798 vs ASA= 101/2780

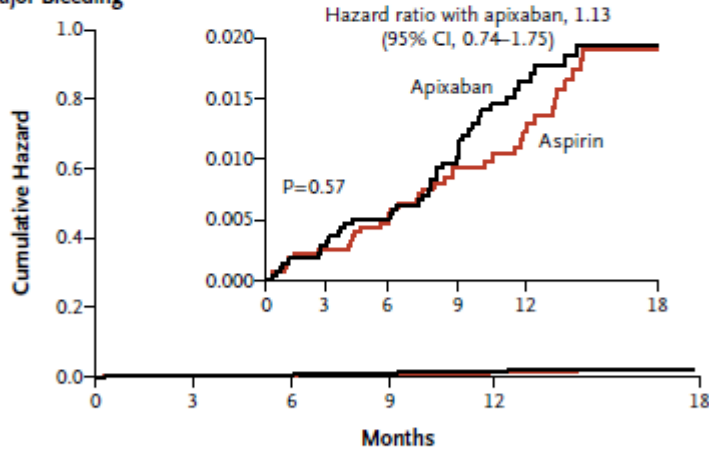
A Stroke or Systemic Embolism



No. at Risk

Aspirin	2791	2716	2530	2112	1543	628
Apixaban	2808	2758	2566	2125	1522	615

B Major Bleeding



No. at Risk

Aspirin	2791	2738	2557	2140	1571	642
Apixaban	2808	2759	2566	2120	1521	622

Figure 1. Cumulative Hazard Rates for the Primary Efficacy and Safety Outcomes, According to Treatment Group.

Panel A shows the cumulative hazard rates for the primary efficacy outcome (stroke or systemic embolism), and Panel B the rates for the primary safety outcome (major bleeding) in the apixaban and aspirin groups.

Wykresy skumulowanego ryzyka udaru lub zatorowości systemowej oraz dużego krwawienia

Ograniczenia badania

CHMP nie poparło wyboru ASA jako ważnego leku porównawczego dla wszystkich nieodpowiednich pacjentów z VKA

Dodatkowe informacje dot. badania

Typ hipotezy: superiority.

Ocena jakości badania

Cochrane

Randomizacja	niskie
--------------	--------

Ukrycie kodu alokacji	niskie
-----------------------	--------

Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niejasne
Wynik oceny	Badanie rejestracyjne AVERROES zostało ocenione na niskie/niejasne. Niejasność wynikała z trudnością w określeniu wpływu innych czynników na wystąpienie błędu systematycznego.
Podsumowanie siły interwencji	
<p>W badaniu AVERROES wykazano, że apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego znamienne statystyczne zmniejszenie ryzyka: udaru mózgu lub zatorowości układowej; udaru mózgu ogółem; niedokrwienego udaru mózgu; 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 (korzyść kliniczna netto). 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</p>	

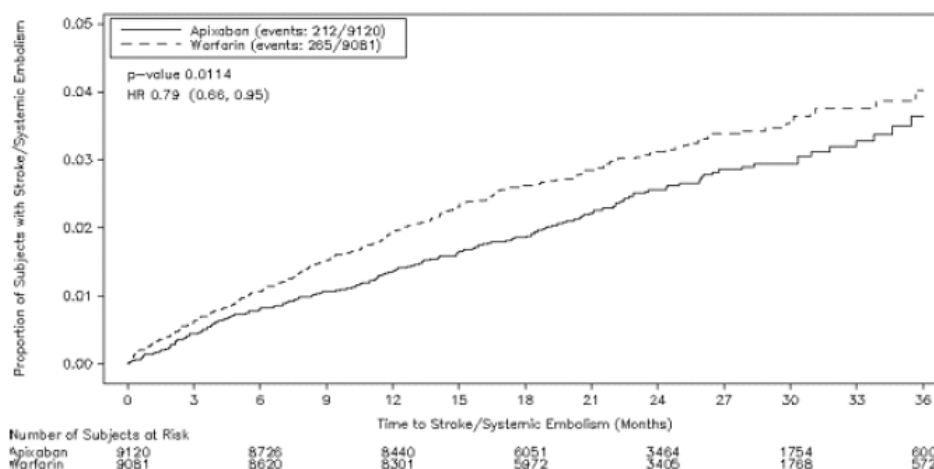
Badanie 2		
Nazwa badania	ARISTOTLE (NCT00412984)	
Typ badania	randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną, fazy III	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	warfaryna
	Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji: 1,8 lat
	Okres leczenia	średni czas otrzymywania substancji czynnej wyniósł 20 miesięcy
	Liczba pacjentów	zrandomizowano 18 201 pacjentów. Grupa apiksabanu: 9120 grupa warfaryny: 9081
Punkty końcowe związane z bezpieczeństwem		
Punkt końcowy 1	Częstość występowania orzeczonych poważnych krwawień (ISTH) w okresie leczenia	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.69
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.6
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.8
	Wartość p	<0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 2.13
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3.09
	Opis	Liczba uczestników, u których wystąpiło poważne (wg Międzynarodowego Towarzystwa ds. Zakrzepicy i Hemostazy [ISTH]) krwawienie w okresie leczenia: apiksaban 327/9088 vs. warfaryna 462/9052 W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok)
Punkt końcowy 2	Odsetek orzeczonych zgonów z jakiegokolwiek przyczyny podczas zamierzonego okresu leczenia	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.89
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.8
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1
	Wartość p	0,0465
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 3.52
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3.94
	Opis	Liczba uczestników, u których wystąpił zgon z jakiegokolwiek przyczyny podczas zamierzonego okresu leczenia : apiksaban 603/9120 vs. warfaryna 669/9081
Punkt końcowy 3	Częstość wszystkich krwawień w okresie leczenia	
	Drugorzędowy	

	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.71
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.68
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.75
	Wartość p	<0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 18.08
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 25.82
	Opis	Liczba pacjentów: apiksaban 2356/9088 vs. warfaryna 3060/9052 W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok)
Punkt końcowy 4	Częstość występowania poważnych lub klinicznie istotnych innych niż poważne krwawienia (CRNM) w okresie leczenia	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.68
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.61
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.75
	Wartość p	<0,0001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 4.07
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 6.01
	Opis	Liczba pacjentów: apiksaban 613/9088 vs. warfaryna 877/9052 W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok)
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Częstość występowania udaru krwotocznego w okresie planowanego leczenia	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.51
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.35
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.75
	Wartość p	0,0006
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.24
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 0.47
	Opis	Liczba pacjentów ze zdarzeniem: apiksaban 40/9120 vs warfaryna 78/9081 W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok)

Punkt końcowy 2	Częstość orzeczonych zdarzeń udaru mózgu lub SE	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.79
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.66
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.95
	Wartość p	0,0114
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 1.27
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 1.6
	Opis	<p>W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok) Liczba pacjentów z pierwszym przypadkiem udaru niedokrwienno/nieokreślonego, udaru krwotocznego lub zatorowości ogólnoustrojowej (SE) w okresie planowanego leczenia: apiksaban vs. warfaryna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łącznie: 212 vs. 265 pacjentów • udar niedokrwienno lub nieokreślony: 159 vs. 173 pacjentów • udar krwotoczny: 38 vs. 76 pacjentów • zatorowość systemowa: 15 vs. 16 pacjentów
Punkt końcowy 3	Częstość występowania udaru niedokrwienno lub nieokreślonego w okresie planowanego leczenia	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.92
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.74
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.13
	Wartość p	0,4220
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.97
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 1.05
	Opis	<p>Liczba pacjentów ze zdarzeniem: apiksaban 162/9120 vs warfaryna 175/9081 W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok)</p>
Punkt końcowy 4	Częstość występowania zatorowości ogólnoustrojowej (SE) w okresie planowanego leczenia	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.87
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.44
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.75
	Wartość p	0,7020

	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.09
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 0.1
	Opis	Liczba pacjentów ze zdarzeniem: apiksaban 15/9120 vs warfaryna 17/9081 W ramieniu interwencji i komparatora podano częstość (%/rok)
Punkt końcowy 5	Częstość występowania zawału mięśnia sercowego (MI) w okresie planowanego leczenia	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.88
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.66
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.17
	Wartość p	0,3720
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0.53
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 0.61

Figure E2 Kaplan-Meier Plot for Stroke/SE during the intended treatment period - randomised subjects CV185030



Wykres Kaplana-Meiera dla udaru/SE w zamierzonym okresie leczenia – zrandomizowani pacjenci badania ARISTOTLE

Dodatkowe informacje dot. badania

Typ hipotezy: superiority.

Ocena jakości badania

Cochrane

Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	niskie

Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niejasne
Wynik oceny	Badanie rejestracyjne ARISTOTLE zostało ocenione na niskie/niejasne. Niejasność wynikała z trudnością w określeniu wpływu innych czynników na wystąpienie błędu systematycznego.

Podsumowanie siły interwencji

Wyniki badania ARISTOTLE wykazały znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka na korzyść apiksabanu odnośnie: 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 (pierwszorzędowy punkt końcowy); 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. Wyniki dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny znalazły się na granicy istotności statystycznej ($p=0,05$). 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. Wyniki badania ARISTOTLE wykazały, że apiksaban w porównaniu z warfaryną istotnie statystycznie redukuje ryzyko: dużych krwawień oraz dużego lub istotnie klinicznie mniejszego krwawienia.

Ocena jakości dowodów naukowych

W dwóch randomizowanych badaniach III fazy przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby wykazano, że apiksaban zapobiega udarom mózgu oraz zatorowości systemowej. Analizę skuteczności we wszystkich badaniach przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT). W obu badaniach komparatorem była substancja aktywna, w badaniu ARISTOTLE- warfaryną, natomiast w badaniu AVERROES kwas acetylosalicylowy. W badaniach AVERROES i ARISTOTLE pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym był: udar lub zatorowość systemowa (oceniający skuteczność), a w badaniu AVERROES dodatkowo duże krwawienie (oceniające bezpieczeństwo). Wyniki badania ARISTOTLE wykazały znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka na korzyść apiksabanu odnośnie: udaru mózgu krwotocznego, udaru mózgu prowadzącego do zgonu oraz złożonych punktów końcowych, m.in.: udaru mózgu lub zatorowości układowej (pierwszorzędowy punkt końcowy). 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. W badaniu AVERROES wykazano, że apiksaban w porównaniu do kwasu acetylosalicylowego znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka: udaru mózgu lub zatorowości układowej; udaru mózgu ogółem; niedokrwiennego udaru mózgu; 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 (korzyść kliniczna netto). 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.

Dodatkowe informacje na podstawie ChPL

W badaniach dotyczących zapobiegania żylny choroby 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, krwiomocz, 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. Zastosowaniu produktu Eliquis może towarzyszyć zwiększone ryzyko utajonego lub jawnego krwawienia z każdej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i ciężkość mogą być różne w zależności od lokalizacji i stopnia lub nasilenia krwawienia.

8 Szacowanie LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy.

Dla interwencji, dla których nie były dostępne badania z grupą kontrolną nie było możliwości przeprowadzenia analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym określenia wartości RMST.

9 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj,	Wynik oceny	Uzasadnienie
G-BA 2013 Niemcy	pozytywna	G-BA rekomenduje zastosowanie apiksabanu do profilaktyki udarów i zatorowości ogólnoustrojowej u pacjentów dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) i jednym lub większą liczbą czynników ryzyka, takich jak: przebyty udar lub TIA (przemijający napad niedokrwienny); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa NYHA \geq II).
HAS, 2013 Francja	negatywna	Komitet uważa, że ELIQUIS nie zapewnia poprawy rzeczywistych korzyści w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka, takich jak jako przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienny (TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa NYHA \geq II). Pacjenci, którzy najprawdopodobniej odnieśliby korzyści z apiksabanu, podobnie jak w przypadku rywaroksabanu i dabigatranu, to ci, u których INR nie może być kontrolowany przez VKA. Pacjenci ci wymagają ścisłego monitorowania klinicznego, ale brak konieczności pomiaru poziomu antykoagulacji może skutkować mniejszą częstotliwością wizyt kontrolnych; W codziennej praktyce nie wolno zapominać o ścisłym monitorowaniu. Dane kliniczne dotyczące apiksabanu u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat), pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub o małej masie ciała, u których występuje ryzyko krwawienia, są obecnie ograniczone.
SMC 2013 Szkocja	pozytywna	Zalecenia: produkt leczniczy Eliquis jest rekomendowany do finansowania w prewencji udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z ≥ 1 czynnikiem ryzyka: <ul style="list-style-type: none">• wcześniejszy udar lub przemijający atak niedokrwienny,• wiek ≥ 75 lat,• nadciśnienie,• cukrzyca,• objawowa niewydolność serca (NYHA \geq II). Uzasadnienie: Wyższość apiksabanu nad standardowymi doustnymi środkami przeciwzakrzepowymi w zapobieganiu udaru lub zatorowości systemowej, wykazano w dużym, podwójnie zaślepionym badaniu (pacjenci z migotaniem przedsionków i ≥ 1 czynnikiem ryzyka udaru), która była także związana z istotną redukcją ryzyka dużych krwawień.

<p>CADTH 2013 Kanada</p>	<p>pozytywna</p>	<p>Zalecenia: produkt leczniczy Eliquis jest rekomendowany do finansowania w prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy spełniają poniższe kryteria kliniczne: 1. ryzyko oceniane w skali CHADS2 ≥ 1 2. pacjenci, u których nie można osiągnąć odpowiedniego efektu przeciwwązkrzepowego przy pomocy warfaryny. Uzasadnienie: Wyniki dwóch podwójnie zaślepionych RCTs sugerują wyższość apiksabanu nad warfaryną i kwasem acetylosalicylowym w prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej z migotaniem przedsionków u pacjentów ze średnim lub wysokim ryzykiem udaru (CHADS2 ≥ 1). W zalecanym dawkowaniu, dzienny koszt apiksabanu jest równy kosztom dabigatranu i wyższy od kosztów warfaryny, kwasu acetylosalicylowego i rywaroksabanu.</p>
<p>PBAC, 2012 Australia</p>	<p>negatywna</p>	<p>Zalecenia: produkt leczniczy Eliquis jest nie rekomendowany do finansowania w prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z średnim lub wysokim ryzykiem udaru mózgu, spełniających określone kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • > 75 r. ż.; • cukrzyca; • nadciśnienie; • niewydolność serca lub lewokomorowa niewydolność serca (lewokomorowa frakcja wyrzutowa mniejsza niż 40%); • wcześniejszy wstrząs lub przemijający atak niedokrwienny. <p>Uzasadnienie: Wartość współczynnika ICER dla apiksabanu w odniesieniu do warfaryny i aspiryny jest niepewna i potencjalnie zbyt wysoka do zaakceptowania, PBAC nie zgadza się ze stwierdzeniem o równoważnej skuteczności i wyższym bezpieczeństwie apiksabanu w porównaniu do dabigatranu i rywaroksabanu.</p>
<p>NICE, 2013 Wielka Brytania</p>	<p>pozytywna</p>	<p>Zalecenie: produkt leczniczy Eliquis jest rekomendowany do finansowania w prewencji udaru mózgu i zatorowości systemowej, u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, spełniających ≥ 1 z kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze udary lub przemijający atak niedokrwienny; • > 75 r. ż.; • nadciśnienie; • cukrzyca; • objawowa niewydolność serca. <p>Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna zostać podjęta po przedyskutowaniu ryzyka i korzyści stosowania apiksabanu w porównaniu do warfaryny, dagibatranu i rywaroksabanu. U pacjentów leczonych warfaryną ryzyko i korzyści zmiany leczenia na apiksaban powinny być rozważone z uwzględnieniem wyników INR.</p> <p>Uzasadnienie: Mniejsze ryzyko krwawień wewnętrznych u pacjentów z migotaniem przedsionków, wyższa efektywność kliniczna apiksabanu nad warfaryną w pierwotnej redukcji ryzyka udaru mózgu i zatorowości systemowej. Na podstawie wartości współczynnika ICER stwierdzono opłacalność stosowania apiksabanu w porównaniu do warfaryny.</p>
<p>TLV 2016 Szwecja</p>	<p>pozytywna warunkowa</p>	<p>Jak wskazano: gdy TLV ocenia, czy preparat powinien otrzymać dotację, dokonuje się porównania z najbardziej opłacalną odpowiednią alternatywą porównawczą. W poprzednich decyzjach TLV ocenił produkt Xarelto jako opłacalny w profilaktyce udaru mózgu lub zatorowości systemowej w porównaniu z produktem Pradaxa u pacjentów z migotaniem przedsionków. TLV uważa zatem, że odpowiednią alternatywą porównawczą do Eliquis jest Xarelto. Firma stosuje tę samą cenę za dzień dla Eliquis, co cena za Xarelto. TLV ocenia zatem, że Eliquis jest opłacalny przy wnioskowanej cenie.</p> <p>Ponieważ brakuje danych na temat zgodności Eliquis w szwedzkiej praktyce klinicznej, TLV ocenia, że firma powinna przedłożyć takie dane, dlatego decyzja powinna być połączona z warunkiem.</p> <p>Podsumowując, TLV stwierdza, że kryteria zawarte w sekcji 15 ustawy o świadczeniach farmaceutycznych itp. są spełnione i dlatego wniosek musi zostać zatwierdzony pod określonymi warunkami.</p>

10 Ocena niepewności wnioskowania

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Apixaban Accord we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. transient ischaemic attack, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II). zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

- w analizie klinicznej badaniu AVERROES, CHMP nie poparło wyboru ASA jako ważnego leku porównawczego dla wszystkich nieodpowiednich pacjentów z VKA;
- niepewność co do oszacowania populacji, dane zostały zaczerpnięte z AWA Eliquis z 2013 roku;

11 Dodatkowe informacje

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono komunikat z 20.05.2019 roku, w którym nie zaleca się stosowania apiksabanu (Eliquis), eteksylanu dabigatranu (Pradaxa), edoksabanu (Lixiana/Roteas), rywaroksabanu (Xarelto) u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym (APS) z powodu możliwego zwiększonego ryzyka nawrotów zdarzeń zakrzepowyc. Na stronach Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA), nieodnaleziono informacji o bezpieczeństwie stosowania substancji leczniczej apiksaban. Informacje odnalezione na portalu Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency, EMA) są zgodne z zawartymi w ChPL.

12 Piśmiennictwo

Tabela 14 Źródła danych

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apixaban-accord
https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1107039?articleTools=true,
https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1007432?articleTools=true