



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### **Prasugrel Mylan (Benzenosulfonian prasugrelu) we wskazaniu:**

**leczenie w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI)**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

## 1 Spis treści

1	<b>SPIS TREŚCI</b> .....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
1	<b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW</b> .....	3
2	<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	4
2.1	PRZEDMIOT ANALIZY .....	4
2.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	4
2.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ .....	4
2.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI .....	4
2.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	4
2.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	4
2.7	PODSUMOWANIE .....	5
3	<b>PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	5
3.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	5
3.2	Dodatkowe informacje.....	6
4	<b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	6
4.1	Opis stanu klinicznego .....	6
4.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD .....	7
4.3	Technologie alternatywne .....	9
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA.....	9
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej .....	9
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.....	10
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce .....	10
6.	<b>OCENA POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	10
7.	<b>OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	11
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy .....	11
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych .....	11
8.	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI</b> .....	11
9.	<b>SZACOWANIE LYG</b> .....	16
10.	<b>ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE</b> .....	16
11.	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA</b> .....	17
12.	<b>DODATKOWE INFORMACJE</b> .....	17
13.	<b>PIŚMIENNICTWO</b> .....	17

# 1 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

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

---

## 2 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

### 2.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Prasugrel Mylan (Benzenosulfonian prasugrelu) we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI).

### 2.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zawał serca bez uniesienia ST (NSTEMI) jest stanem spowodowanym niedokrwieniem mięśnia sercowego. Niedokrwienie mięśnia sercowego jest najczęściej wywołane ograniczeniem przepływu krwi przez tętnice wieńcowe, czyli niewielkie tętnice zaopatrujące serce w tlen i składniki odżywcze. Niedokrwienie to prowadzi do martwicy (obumarcia) mięśnia sercowego. Ograniczenie przepływu krwi przez tętnicę wieńcową może wystąpić nagle lub narastać w czasie.

Nazwa zawał „bez uniesienia odcinka ST” jest związana z tym, że u pacjentów w zapisie EKG nie występują charakterystyczne zmiany, które są widoczne u pacjentów z innym typem zawału – zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Dochodzi jednak do zwiększenia się we krwi stężenia tzw. troponin sercowych.

Niestabilna dławica piersiowa jest jedną z manifestacji klinicznych choroby niedokrwiennej serca. Zgodnie z nową definicją pojęcie niestabilnej dławicy piersiowej zarezerwowane jest wyłącznie dla przypadków OZW, w których nie doszło do wzrostu aktywności lub stężenia markerów martwicy.

### 2.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 84 000 pacjentów.

### 2.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Skuteczność i bezpieczeństwo leku Prasugrel Mylan w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (ang. Acute Coronary Syndrome - ACS) sprawdzano w badaniu 3 fazy, gdzie porównywano prasugrel z kłopidogrelem. Obydwa leki podawano jednocześnie z ASA i innymi stosowanymi standardowo lekami. Badanie TRITON było wielośrodkowym, międzynarodowym badaniem z podwójnie ślełą próbą i randomizacją, prowadzonym w równoległych grupach, w którym uczestniczyło 13 608 pacjentów. Pacjenci, z rozpoznaniem ostrym zespołem wieńcowym (UA, NSTEMI, STEMI) o umiarkowanym lub wysokim ryzyku, byli poddani zabiegom PCI.

Wykazano większą skuteczność prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem w ograniczaniu zdarzeń wchodzących w skład złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar niezakończony zgonem. Korzyści ze stosowania prasugrelu były zauważalne już w ciągu pierwszych 3 dni i utrzymywały się do momentu zakończenia badania.

### 2.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wyniki złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego wskazują znamiennej statystycznie przewagę prasugrelu nad kłopidogrelem. Badanie wykazało również, że prasugrel jest skuteczniejszy w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie w przypadku większości domen.

### 2.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

W badaniu rejestracyjnym zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w przypadku większości domen. W 2 domenach ryzyko oceniono odpowiednio na umiarkowane lub niejasne. W bazie VigiAccess odnaleziono 10 031 zgłoszeń o działaniach niepożądanych. W bazie EuraVigillance - 5 zgłoszeń.

## 2.7 PODSUMOWANIE

Lek został dopuszczony do obrotu dnia 15.05.2018 r., nie jest finansowany w Polsce. Lek nie spełnia kryteriów TLI i nie był przedmiotem oceny AOTMiT. Wyniki złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego badania rejestracyjnego leku wskazują znamiennej statystycznie przewagę prasugrelu nad kłopidogrelem. Badanie wykazało również, że prasugrel jest skuteczniejszy w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie w przypadku większości domen.

## 3 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).

### 3.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa</b>	Prasugrel Mylan
<b>Substancja czynna</b>	Benzenosulfonian prasugrelu
<b>Kod ATC</b>	B01AC22
<b>Data dopuszczenia do obrotu przez EMA</b>	2018-05-15
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	W skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI).
<b>Oceniane wskazanie</b>	W skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI).
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Mylan S.A.S.
<b>Postać farmaceutyczna</b>	tabletki powlekane
<b>Droga podania</b>	Do stosowania doustnego.
<b>Dawkowanie</b>	Dorośli: Leczenie należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki nasycającej 60 mg i kontynuować leczenie dawką 10 mg podawaną raz na dobę. U pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI), u których angiografia naczyń wieńcowych jest wykonywana w ciągu 48 godzin po przyjęciu do szpitala, dawkę nasycającą należy podać wyłącznie w czasie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI). Pacjenci leczeni produktem Prasugrel Mylan powinni również przyjmować codziennie ASA (w dawce od 75 mg do 325 mg). U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), przedwczesne przerwanie podawania jakiegokolwiek leku przeciwplatekowego, w tym produktu Prasugrel Mylan, może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakrzepicy, zawału mięśnia sercowego lub zgonu związanego z chorobą podstawową. Zaleca się kontynuowanie leczenia do 12 miesięcy, chyba że przerwanie stosowania produktu Prasugrel Mylan jest wskazane ze względów klinicznych. Nie zaleca się stosowania produktu Prasugrel Mylan u pacjentów w wieku $\geq 75$ lat. Leczenie można rozpocząć jedynie po przeprowadzeniu dokładnej analizy korzyści i ryzyka przez lekarza prowadzącego. Jeśli produkt stosowany jest w tej grupie wiekowej, należy podać pojedynczą dawkę nasycającą 60 mg i kontynuować leczenie mniejszą dawką podtrzymującą 5 mg. Pacjenci o masie ciała $<60$ kg: Leczenie należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki nasycającej 60 mg i kontynuować leczenie dawką 5 mg podawaną raz na dobę. Nie zaleca się stosowania dawki podtrzymującej 10 mg. Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym ze schyłkową chorobą nerek. Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopnia A i B w klasyfikacji Child-Pugh). Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C w klasyfikacji Child-Pugh) jest przeciwwskazane.
<b>Schemat leczenia</b>	terapia skojarzona z kwasem acetylosalicylowym
<b>Czas leczenia</b>	Zaleca się kontynuowanie leczenia do 12 miesięcy, chyba że przerwanie stosowania produktu Prasugrel Mylan jest wskazane ze względów klinicznych.

<b>Szczegółowe warunki stosowania</b>	Prasugrel Mylan może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Podanie na czczo dawki nasycającej prasugrelu 60 mg może spowodować szybsze uzyskanie początku działania produktu. Nie należy kruszyć lub dzielić tabletek.
<b>Badania diagnostyczne</b>	jak poniżej
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	badania czynności wątroby, kreatynina
<b>Badania przy monitorowaniu</b>	brak informacji

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Prasugrel Mylan]

## 3.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

**Tabela 2. Dodatkowe informacje na podstawie EPAR**

<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Lek stosowany w onkologii</b>	NIE
<b>Lek biopodobny</b>	NIE
<b>Lek generyczny</b>	TAK

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR ]

## 4 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.

### 4.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: I20-I21

Obszar terapeutyczny: Choroby układu krążenia

Opis problemu zdrowotnego:

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) jest stanem spowodowanym niedokrwieniem mięśnia sercowego. Niedokrwienie mięśnia sercowego jest wynikiem ustania lub znacznego ograniczenia przepływu krwi przez tętnice wieńcowe, czyli niewielkie tętnice zaopatrujące serce w tlen i składniki odżywcze. Nazwa „z uniesieniem odcinka ST” pochodzi od charakterystycznych zmian widocznych w zapisie EKG, które są obecne u pacjenta z zawałem. Zawał serca z uniesieniem odcinka ST jest najczęściej spowodowany zakrzepem zamykającym tętnicę wieńcową i powstającym w miejscu uszkodzenia blaszki miażdżycowej, najczęściej jej pęknięcia. Tętnica wieńcowa, której zadaniem jest dostarczanie krwi do mięśnia sercowego, jest wtedy „zatkana” (lub częściowo „zatkana”). Mięsień sercowy nie dostaje wystarczającej ilości krwi, ulega niedokrwieniu, niedotlenieniu i obumiera. Martwica zaczyna się rozwijać w ciągu 15–30 min od ustania przepływu krwi. Czas, w jakim dochodzi do martwicy, zależy od wielkości zamkniętej tętnicy, tego jak dużą część serca odżywia ta tętnica oraz od tzw. krążenia obocznego. Krążenie oboczne jest systemem tętnic, które wykształcają się w czasie życia, a powstają jako „awaryjne” drogi ukrwienia mięśnia sercowego. Najczęściej do STEMI dochodzi między godziną 6.00–12:00 rano i dotyczy mężczyzn w wieku 60–75 lat.

Zawał serca bez uniesienia ST (NSTEMI) jest stanem spowodowanym niedokrwieniem mięśnia sercowego. Niedokrwienie mięśnia sercowego jest najczęściej wywołane ograniczeniem przepływu krwi przez tętnice wieńcowe, czyli niewielkie tętnice zaopatrujące serce w tlen i składniki odżywcze. Niedokrwienie to prowadzi

do martwicy (obumarcia) mięśnia sercowego. Ograniczenie przepływu krwi przez tętnicę wieńcową może wystąpić nagle lub narastać w czasie.

Nazwa zawał „bez uniesienia odcinka ST” jest związana z tym, że u pacjentów w zapisie EKG nie występują charakterystyczne zmiany, które są widoczne u pacjentów z innym typem zawału – zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Dochodzi jednak do zwiększenia się we krwi stężenia tzw. troponin sercowych.

Niestabilna dławica piersiowa jest jedną z manifestacji klinicznych choroby niedokrwiennej serca. Zgodnie z nową definicją pojęcie niestabilnej dławicy piersiowej zarezerwowane jest wyłącznie dla przypadków OZW, w których nie doszło do wzrostu aktywności lub stężenia markerów martwicy.

## 4.2 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 Prasugrel Mylan stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Choroba niedokrwienność serca I20-I21.6, I21.9-I25.9, Z82.4-Z82.49 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii I20-I21. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 223,1 (204,7 - 243,7) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 3 880,9 (3 301,2 - 4 550,7) na 100 tys. ludności.

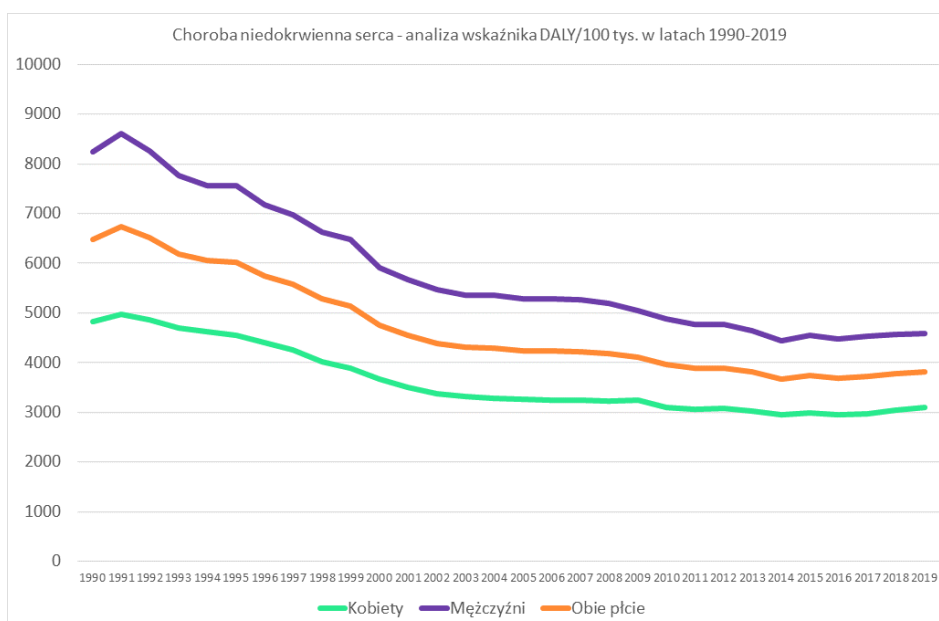
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 3 817,0 (3 242,5 - 4 420,5);
  - Kobiety: 3 094,1 (3 755,0 - 2 502,6);
  - Mężczyźni: 4 587,2 (5 647,9 - 3 680,0);

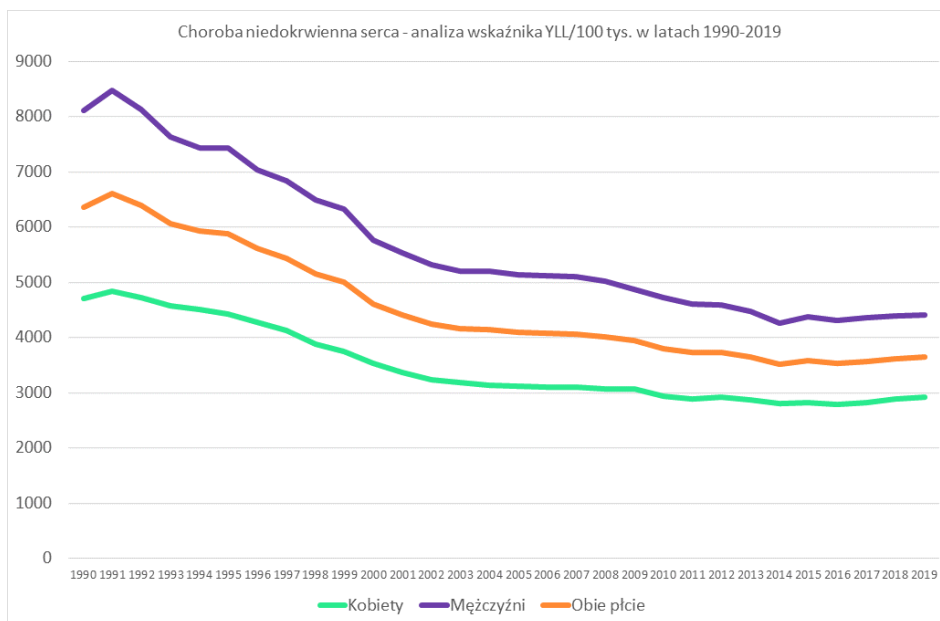
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 3 642,9 (3 070,4 - 4 264,8);
  - Kobiety: 2 926,0 (3 582,1 - 2 333,7);
  - Mężczyźni: 4 406,8 (5 451,7 - 3 499,4);

Wykres trendu dla DALY i YLL:







**Tabela 3. Wagi niesprawności**

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Choroba niedokrwienna serca	Niewydolność serca, łagodna	pacjent nie może złapać tchu i łatwo się męczy przy umiarkowanym wysiłku fizycznym, tj. wchodzenie pod górę czy przejście ponad 400 m na płaskim terenie; czuje się komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku.	0.041 (0.026-0.062)
Choroba niedokrwienna serca	Niewydolność serca, umiarkowana	pacjent nie może złapać tchu, łatwo się męczy nawet przy minimalnym wysiłku fizycznym tj. krótki spacer; czuje się komfortowo będąc w stanie spoczynku, ale unika umiarkowanej aktywności fizycznej.	0.072 (0.047-0.103)
Choroba niedokrwienna serca	Niewydolność serca, ostra	pacjent nie może złapać tchu i odczuwa zmęczenie nawet będąc w stanie spoczynku; unika jakiegokolwiek aktywności fizycznej z obawy przed nasileniem problemów z oddychaniem.	0.179 (0.122-0.251)
Choroba niedokrwienna serca	Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.	0.049 (0.031-0.072)
Choroba niedokrwienna serca	Dławica piersiowa, łagodna	pacjent odczuwa ból w klatce piersiowej, który pojawia się przy intensywnym wysiłku fizycznym, tj. bieganie, podnoszenie ciężkich przedmiotów; po krótkim odpoczynku ból mija.	0.033 (0.02-0.052)
Choroba niedokrwienna serca	Dławica piersiowa, umiarkowana	pacjent odczuwa ból w klatce piersiowej, który pojawia się przy umiarkowanej aktywności fizycznej, tj. wchodzenie pod górę lub przejście ponad 500 m po równym terenie; po krótkim odpoczynku ból mija.	0.08 (0.052-0.113)
Choroba niedokrwienna serca	Dławica piersiowa, ostra	pacjent odczuwa ból w klatce piersiowej pojawiający się przy minimalnej aktywności fizycznej, tj. przejście krótkiego dystansu; po krótkim odpoczynku ból mija; z powodu bólu pacjent unika większości form aktywności fizycznej.	0.167 (0.11-0.24)

<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 Choroba niedokrwienna serca**

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	580 097,7 (710 187,3 - 462 668,1)	820 045,6 (1 014 477,8 - 651 197,2)	1 400 143,2 (1 180 087,0 - 1 639 164,3)
DALY	613 434,5 (744 466,6 - 496 159,6)	853 619,9 (1 050 994,1 - 684 792,6)	1 467 054,4 (1 246 248,3 - 1 698 999,5)

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



### 4.3 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.

#### 5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

W dokumentacji EPAR dotyczącej ww. technologii medycznej nie zidentyfikowano szczegółowych informacji dotyczących alternatywnych technologii medycznych.

#### 5.3.2. 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.

Odnaleziono dwie wytyczne NICE 2020 i ESC 2020, które wskazują, że u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, którzy będą poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej zaleca się prasugrel lub tikagrelor, jako część podwójnej terapii przeciwplatekowej z aspiryną. ESC 2020 wskazuje, że kangrelor można rozważyć u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami receptora P2Y12 poddawanych PCI. Kłopidogrel, charakteryzujący się słabszym i zmiennym hamowaniem płytek krwi, powinien być stosowany tylko wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor są przeciwwskazane, niedostępne lub nie mogą być tolerowane z powodu niedopuszczalnego wysokiego ryzyka krwawienia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

	<b>Organizacja, rok, kraj/zasięg</b> <b>Rekomendowane interwencje</b>
Wytyczna kliniczna 1	European Society of Cardiology, ESC 2020, Europa <a href="https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/14/1289/5898842">https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/14/1289/5898842</a> 1. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, którzy będą poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), należy rozważyć stosowanie prasugrelu zamiast tikagreloru. Prasugrel zaleca się u pacjentów, u których wcześniej nie zastosowano inhibitora receptora P2Y12, przed zabiegiem PCI. Tikagrelor zaleca się niezależnie od planowanej strategii leczenia (inwazyjna lub zachowawcza). 2. Kangrelor można rozważyć u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami receptora P2Y12 poddawanych PCI. 3. Deeskalację leczenia inhibitorem P2Y12 (np. poprzez zamianę prasugrelu lub tikagreloru na kłopidogrel) można rozważyć jako alternatywną strategię podwójnej terapii przeciwplatekowej, szczególnie u pacjentów z OZW, którzy nie kwalifikują się do silnego hamowania płytek krwi. Deeskalację można przeprowadzić na podstawie oceny klinicznej lub pod kontrolą badania czynności płytek krwi lub genotypowania CYP2C19, w zależności od profilu ryzyka pacjenta i dostępności odpowiednich testów. 4. Nie zaleca się stosowania tikagreloru lub prasugrelu w ramach potrójnej terapii przeciwzakrzepowej. 5. Podwójna terapia przeciwzakrzepowa z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym/antykoagulantem i tikagrelorem lub prasugrelem może być rozważona jako alternatywa dla potrójnego leczenia przeciwzakrzepowego z doustnym lekiem przeciwzakrzepowym/antykoagulantem, aspiryną i kłopidogrelem u pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem zakrzepicy w stencie. 6. Kłopidogrel, charakteryzujący się słabszym i zmiennym hamowaniem płytek krwi, powinien być stosowany tylko wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor są przeciwwskazane, niedostępne lub nie mogą być tolerowane z powodu niedopuszczalnego wysokiego ryzyka krwawienia.
Wytyczna kliniczna 2	The National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2020, Wielka Brytania <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng185/resources/acute-coronary-syndromes-pdf-66142023361477">https://www.nice.org.uk/guidance/ng185/resources/acute-coronary-syndromes-pdf-66142023361477</a> Dla osób z niestabilną dusznicą bolesną lub NSTEMI poddawanych angiografii wieńcowej zaleca się: 1. prasugrel lub tikagrelor, jako część podwójnej terapii przeciwplatekowej z aspiryną, jeśli nie ma odrębnych wskazań do prowadzonej doustnej antykoagulacji (należy zastosować dawkę podtrzymującą zgodnie z ChPI prasugrelu; w przypadku osób w wieku 75 lat i starszych należy zastanowić się, czy ryzyko krwawienia po zastosowaniu prasugrelu przewyższa jego skuteczność, w takim przypadku należy zaoferować jako alternatywa

<p>tikagrelor lub kłopidogrel)  2. kłopidogrel, jako element podwójnej terapii przeciwplatekowej z aspiryną, jeśli pacjenci mają odrębne wskazania do trwającej doustnej antykoagulacji.  Nie należy podawać rutynowo prasugrelu lub tikagreloru w połączeniu z lekiem przeciwzakrzepowym, który jest stosowany jako odrębne wskazania do leczenia antykoagulacyjnego.  Dowody przeanalizowane na potrzeby niniejszych wytycznych wykazały, że prasugrel jest najbardziej opłacalnym klinicznie i kosztowo lekiem przeciwplatekowym stosowanym z kwasem acetylosalicylowym w ogólnym ostrym zespole wieńcowym w populacji poddawanej PCI, szczególnie u osób z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI). Jednak w charakterystyce produktu leczniczego prasugrelu stwierdza się, że jego stosowanie u osób w wieku 75 lat i starszych jest generalnie niezalecane i powinno być podejmowane z ostrożnością tylko po dokładnej indywidualnej ocenie korzyści/ryzyka, która wskazuje, że korzyści w zakresie profilaktyki zdarzeń niedokrwiennych przewyższają ryzyko poważnych krwawień.</p>
---

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

Inhibitory receptora P2Y<sub>12</sub> zalecane u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, które stanowią technologię alternatywną wobec ocenianej: kłopidogrel, tikagrelor, kangrelor.

### 5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii.

Prasugrel jest lekiem zalecanym jako jedna z opcji u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, którzy będą poddawani przezskórnej interwencji wieńcowej. Prasugrel zaleca się u pacjentów, u których wcześniej nie zastosowano inhibitora receptora P2Y<sub>12</sub>, przed zabiegiem PCI.

### 5.3.4. 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<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie we wskazaniu: w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI):

- 1) tikagrelor – brak refundacji;
- 2) kłopidogrel – katalog A1, 23.1, Doustne leki przeciwplatekowe - kłopidogrel

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 – opis
Zgodnie z raportem WT.521.3.2016 dotyczącym wyceny wybranych świadczeń z zakresu kardiologii interwencyjnej liczba przeprowadzonych przezskórnych interwencji wieńcowych w 2014 roku wyniosła 126 241 (STEMI i NSTEMI). Natomiast dane

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

przedstawione w rekomendacji ( nr 46/2016 Prezesa AOTMiT) dotyczącej "Kompleksowej opieki nad pacjentami po zawale mięśnia sercowego" wskazano, że w 2013 r wystąpiło 123 tys ostrych zespołów wieńcowych. W tym: 38% (47,4 tys) niestabilna dławica, 32% (39 tys) STEMI, 30% (36,6 tys) NSTEMI.
<b>Populacja docelowa</b>
84 000
<b>Zakres min-max</b>
brak danych
<b>Zapadalność</b>
84 000
<b>Źródła</b>
<a href="http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/raporty/SZP_36-50_JGP_E/WT_521_3_2016_JGP_E_raport.pdf">http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/raporty/SZP_36-50_JGP_E/WT_521_3_2016_JGP_E_raport.pdf</a> <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/152/REK/RP_46_2016_kompleksowa_po_zawale.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/152/REK/RP_46_2016_kompleksowa_po_zawale.pdf</a>
<b>Podsumowanie</b>
Wielkość populacji docelowej oszacowano na 84000 pacjentów.

## 7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

### 7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Zastosowana skala oceny Cochrane

**Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2**

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny wyników	umiarkowane
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niejasne

W badaniu H7T-MC-TAAL zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w większości domen (5 z 7). W przypadku domen „Zaślepienie oceny wyników” i „Inne czynniki”, ryzyko oceniono odpowiednio na umiarkowane i niejasne.

### 7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego RCT „A Comparison of Prasugrel (CS-747) and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome Subjects Who Are to Undergo Percutaneous Coronary Intervention” oceniono według narzędzia [Risk of bias Tool 2.0/NICE]. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego.

## 8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionego badania.

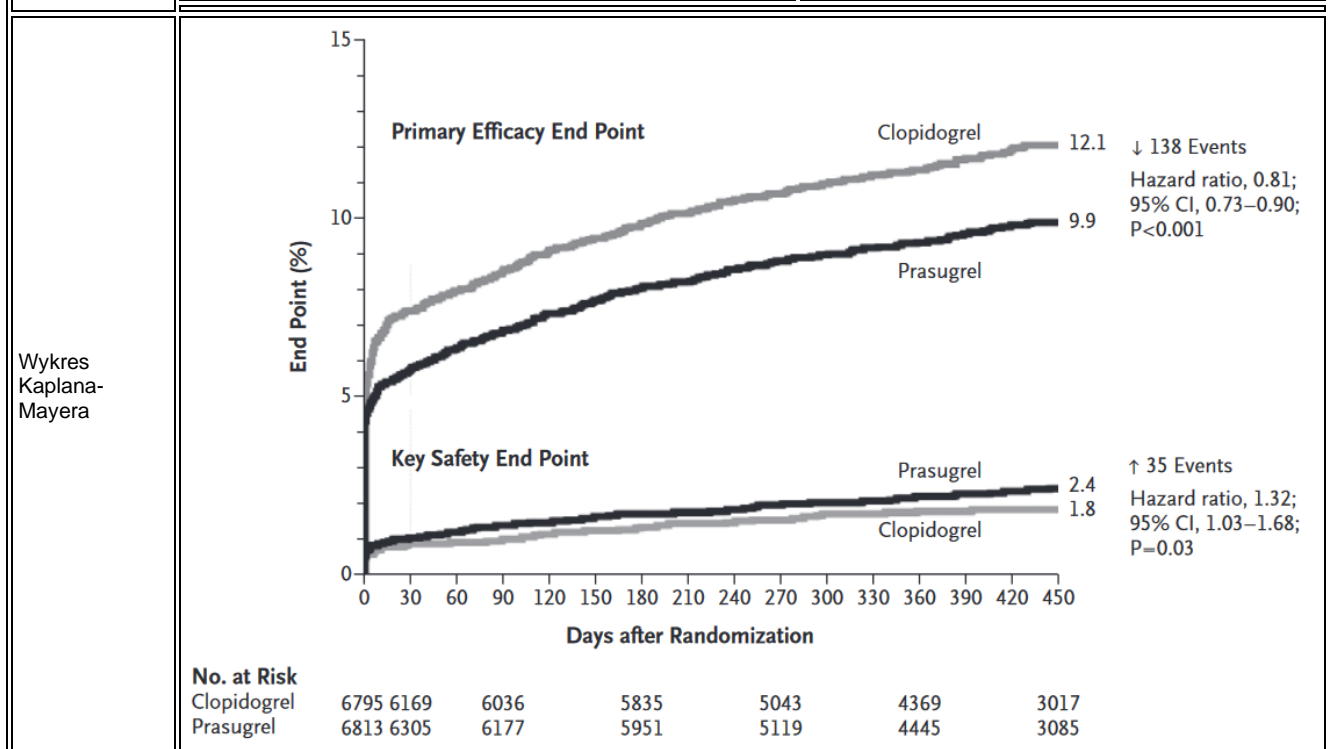
Badanie 1		
Nazwa badania	A Comparison of Prasugrel (CS-747) and Clopidogrel in Acute Coronary Syndrome Subjects Who Are to Undergo Percutaneous Coronary Intervention	
Ocena siły interwencji - typ badania	RCT	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	klpidogrel
	Okres obserwacji	15 miesięcy

	Okres leczenia	średnia 14,5 miesiąca
	Liczba pacjentów	13619
Przeżycie		
Punkt końcowy 1	Złożony punkt końcowy - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, lub udar niezakończony zgonem	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.812
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.732
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.902
	Wartość p	<0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 9.4
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 11.5
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. UA/NSTEMI lub STEMI) ramię interwencji: 9,4% ramię komparatora: 11,5%
	Parametr statystyczny względny 2	HR
	Wartość	0.82
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.726
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.927
	Wartość p	0,002
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 9.3
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 11.2
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:		
Przedział ufności (95%CI) - górna granica:		
Opis	pacjenci z UA/NSTEMI ramię interwencji: 9,3% ramię komparatora: 11,2%	
Punkt końcowy 2	Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.757
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.67
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.853
	Wartość p	<0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 7
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 9.1
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. UA/NSTEMI lub STEMI) ramię interwencji: 7,0% ramię komparatora: 9,1%
	Parametr statystyczny względny 2	HR
	Wartość	0.761
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.663
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.873	
Wartość p	<0,001	

	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 7.1	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 9.2	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Opis	pacjenci z UA/NSTEMI ramię interwencji: 7,1% ramię komparatora: 9,2%	
	Punkt końcowy 3	Udar niezakończony zgonem	
		Pierwszorzędowy	
Parametr statystyczny względny 1		HR	
Wartość		1.016	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		0.712	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica		1.451	
Wartość p		0,930	
Wartość w ramieniu interwencji		Wartość: 0.9	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Wartość w ramieniu komparatora		Wartość: 0.9	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Opis		wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. UA/NSTEMI lub STEMI) ramię interwencji: 0,9% ramię komparatora: 0,9%	
Parametr statystyczny względny 2		HR	
Wartość		0.979	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		0.633	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica		1.513	
Wartość p		0,922	
Wartość w ramieniu interwencji		Wartość: 0.8	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Wartość w ramieniu komparatora		Wartość: 0.8	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Opis		pacjenci z UA/NSTEMI ramię interwencji: 0,8% ramię komparatora: 0,8%	
Punkt końcowy 4		Złożony punkt końcowy śmierci sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub ponownej hospitalizacji z powodu incydentów niedokrwiennych serca	
	Drugorzędowy		
	Parametr statystyczny względny 1	HR	
	Wartość	0.838	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.762	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.921	
	Wartość p	<0.001	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 11.7	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 13.8	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Opis	wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. UA/NSTEMI lub STEMI) ramię interwencji: 11,7% ramię komparatora: 13,8%	

Punkt końcowy 5	Złożony punkt końcowy: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.831
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.751
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.919
	Wartość p	<0.001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 10.2
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 12.1
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. UA/NSTEMI lub STEMI) ramię interwencji: 10,2% ramię komparatora: 12,1%	
Punkt końcowy 6	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.979
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.732
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.309
	Wartość p	0,885
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 1.8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 1.8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	pacjenci z UA/NSTEMI ramię interwencji: 1,8% ramię komparatora: 1,8%
	Parametr statystyczny względny 2	HR
	Wartość	0.886
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.701
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.118
	Wartość p	0,307
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 2
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 2.2	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Opis	wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. UA/NSTEMI lub STEMI) ramię interwencji: 2,0% ramię komparatora: 2,2%	
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	Zakrzepica w stencie (zdefiniowana jako ostateczna lub prawdopodobna zakrzepica, zgodnie z Academic Research Consortium)	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.48
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.36
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.64

Wartość p	<0.001
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 1.1
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 2.4
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	wszyscy pacjenci z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. UA/NSTEMI lub STEMI) ramię interwencji: 1,1% ramię komparatora: 2,4%



Komentarz <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0706482>

Ograniczenia badania

Opis ograniczeń Nie zidentyfikowano.

Dodatkowe informacje dot.

Komentarz Pacjentów przyporzędowanych w drodze randomizacji do grupy otrzymującej prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) lub klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg raz na dobę) leczono średnio przez 14,5 miesiąca (obserwacja trwała maksymalnie 15 miesięcy, minimalnie 6 miesięcy). Pacjenci otrzymywali również ASA (75 - 325 mg raz na dobę). Stosowanie leku z grupy pochodnych tienopirydyny w ciągu 5 dni przed włączeniem pacjenta do badania stanowiło jedno z kryteriów wyłączenia. Inne leki, takie jak heparyna i inhibitory GP IIb/IIIa, stosowano w zależności od preferencji lekarza prowadzącego. Zabiegi PCI wspomagano podawaniem inhibitorów GP IIb/IIIa u 40% pacjentów (w każdej z leczonych grup). Nie są dostępne informacje na temat rodzaju stosowanego inhibitora GP IIb/IIIa. Około 98% pacjentów (w każdej z leczonych grup) jako bezpośrednie wspomaganie zabiegów PCI otrzymywało leki przeciwtrrombinowe (heparyna, heparyna drobnocząsteczkowa, bivalirudyna lub inne).

Profil bezpieczeństwa Benzenosulfonian prasugrelu stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI). oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL. Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono w tabeli.

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej było oceniane m.in. również w badaniu H7T-MC-TAAL. Częstość odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosiła 7,2% w przypadku prasugrelu i 6,3% w przypadku klopidogrelu. Najczęstszym



działaniem niepożądanym występującym w przypadku stosowania obu leków i prowadzącym do przerwania leczenia było krwawienie (2,5% dla prasugrelu i 1,4% dla klopidogrelu).

Do powikłań krwotocznych oraz działań niepożądanych niezwiązanych z krwawieniem, których występowanie określono jako często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), należą: niedokrwistość, krwiak, krwawienie z nos, krwotok w obrębie żołądka i jelit, wysypka, siniak, krwiomocz, krwiak w miejscu nakłucia naczynia krwionośnego, krwotok w miejscu nakłucia oraz stłuczenie.

## 9. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

## 10. 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: TAK Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 8. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne**

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), 2010, Irlandia <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/prasugrel-efient/">http://www.ncpe.ie/drugs/prasugrel-efient/</a> ; <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2010/02/Prasugrel-Efient-summary.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2010/02/Prasugrel-Efient-summary.pdf</a>	pozytywna	Prasugrel podawany jednocześnie z aspiryną jest opłacalny u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych pierwotnej lub opóźnionej przeszłokornej interwencji wieńcowej w irlandzkim systemie opieki zdrowotnej.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014, Wielka Brytania i Walia <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta317/documents/prasugrel-with-percutaneous-coronary-intervention-for-treating-acute-coronary-syndrome-review-of-ta182-final-appraisal-document2">https://www.nice.org.uk/guidance/ta317/documents/prasugrel-with-percutaneous-coronary-intervention-for-treating-acute-coronary-syndrome-review-of-ta182-final-appraisal-document2</a>	pozytywna warunkowa	NICE zaleca prasugrel w połączeniu z aspiryną jako opcję ("as an option") zapobiegania zdarzeniom aterotrombotycznym u osób z ostrymi zespołami wieńcowymi, poddawanych przeszłokornej interwencji wieńcowej, tylko w przypadku gdy: konieczna jest natychmiastowa pierwotna interwencja przeszłokorna z powodu STEMI; zakrzepica w stencie wystąpiła podczas leczenia klopidogrelem; lub osoba choruje na cukrzycę.
Canadian Agency for Drugs Technologies in Health (CADTH), 2020, Kanada <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/op0533-ht0024-dapt-post-pci-recommendations.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/op0533-ht0024-dapt-post-pci-recommendations.pdf</a>	pozytywna	CDEC zaleca, aby inhibitor P2Y12 (klopidogrel, prasugrel lub tikagrelor) był refundowany do stosowania po 12 miesiącach w skojarzeniu z ASA u pacjentów, którzy niedawno u pacjentów, którzy niedawno przeszli PCI z wszczępieniem DES.
The Scottish Medicines Consortium (SMC), 2009, Szkocja <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicin">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicin</a>	pozytywna warunkowa	Prasugrel w skojarzeniu z aspiryną jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w celu zapobiegania

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
es-advice/prasugrel-efient-fullsubmission-56209/ <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2180/prasugrel_5_and_10_mg_tablets_efient_final_august_2009_revised_sept_2009doc_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2180/prasugrel_5_and_10_mg_tablets_efient_final_august_2009_revised_sept_2009doc_website.pdf</a>		zdarzeniom aterosklerotycznym u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych pierwotnej lub opóźnionej przezskórnej interwencji wieńcowej. Stosowanie jest ograniczone do pacjentów, którzy kwalifikują się do otrzymania prasugrelu w dawce 10 mg.

## 11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Prasugrel Mylan Benzenosulfonian prasugrelu) we wskazaniu: W skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI). zidentyfikowano następujące niepewności:

1. W badaniu rejestracyjnym zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w przypadku większości domen. W 2 domenach ryzyko oceniono odpowiednio na umiarkowane lub niejasne.
2. W bazie VigiAccess odnaleziono 10 031 zgłoszeń o działaniach niepożądanych. W bazie EuraVigillance - 5 zgłoszeń

## 12. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Prasugrel Mylan. W Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), który określa, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP. W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych w liczbie 10031. Najczęściej odnotowywano: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2276); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (1919); Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (1917); Zaburzenia układu nerwowego (1660). Na stronie internetowej amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) nie odnaleziono informacji na temat Prasugrel Mylan. Baza EuraVigillance: 5 zgłoszeń. Zgłoszenia dotyczyły (w nawiasach liczba zdarzeń poważnych): zaburzenia żołądkowo-jelitowe – 2 (1), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – 2 (0), zaburzenia ucha i błędnika – 1 (1).

## 13. PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych/Bibliografia

<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prasugrel-mylan">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prasugrel-mylan</a>
{ <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00097591">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00097591</a> , <a href="https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0706482">https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0706482</a> }