



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 (zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) 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	WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW	3
2	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	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.....	5
2.7	PODSUMOWANIE	5
3	PRZEDMIOT ANALIZY	5
3.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	5
3.2	Dodatkowe informacje.....	6
4	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	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.	OCENA POPULACJI DOCELOWEJ	11
7.	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	11
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy	12
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych	12
8.	OCENA SIŁY INTERWENCJI	12
9.	SZACOWANIE LYG	16
10.	ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE	17
11.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	17
12.	DODATKOWE INFORMACJE	18
13.	PIŚMIENNICTWO	18

1 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

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

2.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

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..

2.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 39 000 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 pierwszorzędnego 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 pierwszorzędnego punktu końcowego 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.

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 10031 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 znamienne 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

Nazwa handlowa	Prasugrel Mylan
Substancja czynna	Benzenosulfonian prasugrelu
Kod ATC	B01AC22
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2018-05-15
Zarejestrowane wskazanie	W skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI).
Oceniane wskazanie	W skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI).
Podmiot odpowiedzialny	Mylan S.A.S.
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Droga podania	Do stosowania doustnego.
Dawkowanie	Dorośli: Leczenie należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki nasycającej 60 mg i kontynuować leczenie dawką 10 mg podawaną raz na dobę. 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 ≥ 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.
Schemat leczenia	terapia skojarzona z kwasem acetylosalicylowym
Czas leczenia	Zaleca się kontynuowanie leczenia do 12 miesięcy, chyba że przerwanie stosowania produktu Prasugrel Mylan jest wskazane ze względów klinicznych.
Szczegółowe warunki stosowania	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.
Badania diagnostyczne	jak poniżej
Badania przy kwalifikacji	badania czynności wątroby, kreatynina
Badania przy monitorowaniu	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

Status leku sierociego	NIE
Lek stosowany w onkologii	NIE
Lek biopodobny	NIE
Lek generyczny	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 niedokrwienna 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:

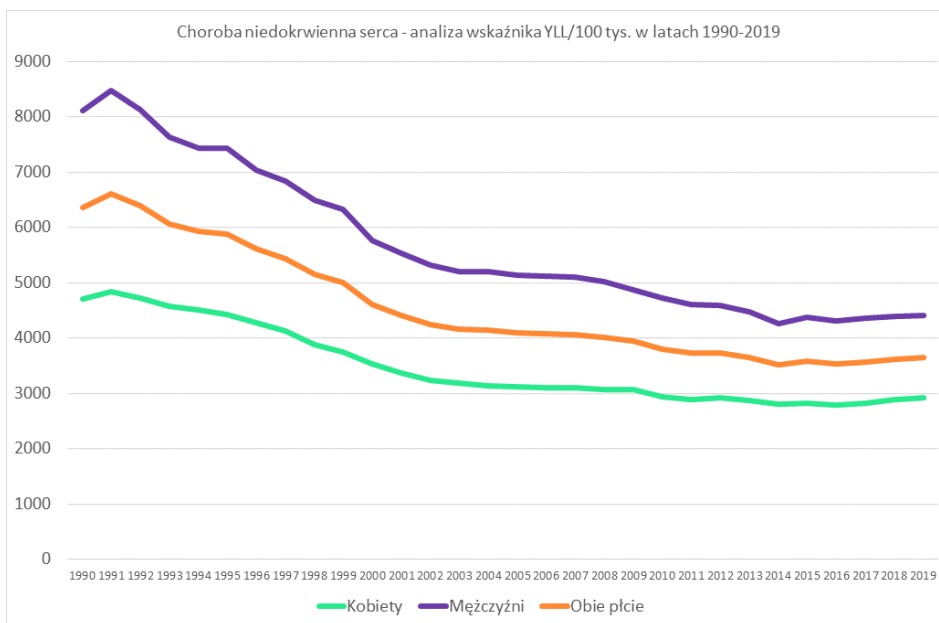
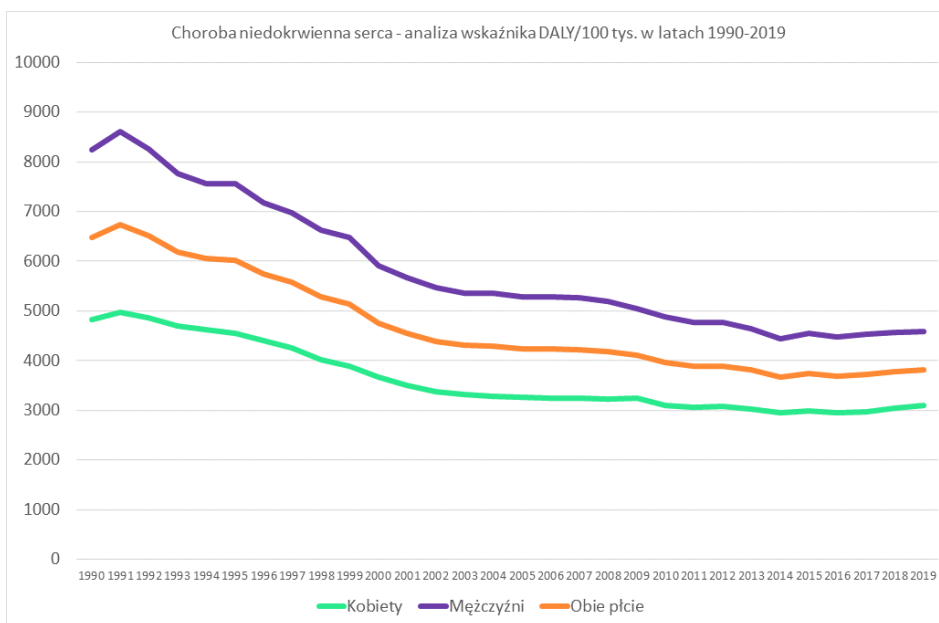


Tabela 3. Wagi niesprawności

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 uwzględni 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 dwa dokumenty wytycznych: NICE 2020 i ESC 2017, które wskazują, że u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej zaleca się prasugrel lub tikagrelor jako element podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej w połączeniu z aspiryną. Jeśli inhibitory P2Y12 nie są dostępne lub są przeciwwskazane zaleca się kłopidogrel. ESC 2017 wskazuje również na opcję stosowania kangreloru, który można rozważyć u pacjentów, którzy nie otrzymali inhibitorów receptora P2Y12.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

	Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje
Wytyczna kliniczna 1	<p>European Society of Cardiology, ESC 2017, Europa https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/2/119/4095042 Około-zabiegowa i pooperacyjna terapia przeciwzakrzepowa u pacjentów poddawanych pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zaleca się inhibitor P2Y12 (prasugrel lub tikagrelor) lub kłopidogrel, jeśli inhibitory P2Y12 nie są dostępne lub są przeciwwskazane, zaleca się przed (lub najpóźniej w czasie) PCI i należy je stosować przez 12 miesięcy, chyba że istnieją przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia. 2. Aspiryna (doustnie lub dożylnie) jest zalecana jak najszybciej dla wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań. 3. Inhibitory GP IIb/IIIa należy rozważyć w celu ratowania życia, jeśli istnieją dowody na brak przepływu zwrotnego lub powikłanie zakrzepowe. 4. Kangrelor można rozważyć u pacjentów, którzy nie otrzymali inhibitorów receptora P2Y12.
Wytyczna kliniczna 2	<p>The National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2020, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ng185/resources/acute-coronary-syndromes-pdf-66142023361477 Dla osób z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) zaleca się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prasugrel, jako element podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej z aspiryną, jeśli pacjent nie przyjmuje już doustnych leków przeciwzakrzepowych (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 alternatywę tikagrelor lub kłopidogrel). 2. Kłopidogrel, jako element podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej z aspiryną, jeśli pacjent już przyjmuje doustne leki przeciwzakrzepowe. [2020] <p>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 przeciwplatekcyjnym 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 charakterystyka produktu leczniczego prasugrelu wskazuje, 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 niedokrwiniowych przewyższają ryzyko poważnych krwawień.</p>

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

Na podstawie wytycznych zidentyfikowano następujące technologie alternatywne wobec ocenianej technologii: tikagrelor, kangrelor, kłopidogrel.

5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do ocenianej technologii.

Wytyczne zalecają, aby u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej stosowano prasugrel (lub tikagrelor) jako element podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej z aspiryną.

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 medycznych¹ 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. zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI):

1) podwójna terapia przeciwplatek, tj. skojarzenie kwasu acetylosalicylowego z inhibitorem receptora płytkowego P2Y12 – farmakoterapia z wyboru (Wożakowska-Kapłon 2020)

2) prasugrel, tikagrelor - preferowane; kłopidogrel - jedynie wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor są niedostępne lub pozostają przeciwwskazane

3) Tikagrelor – brak refundacji;

4) 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 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.
Populacja docelowa
39 000
Zakres min-max
Brak danych
Zapadalność
39 000
Źródła
http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/raporty/SZP_36-50_JGP_E/WT_521_3_2016_JGP_E_raport.pdf https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/152/REK/RP_46_2016_kompleksowa_po_zawale.pdf
Podsumowanie
Wielkość populacji docelowej oszacowano na 39000 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.

¹ [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.](#)

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

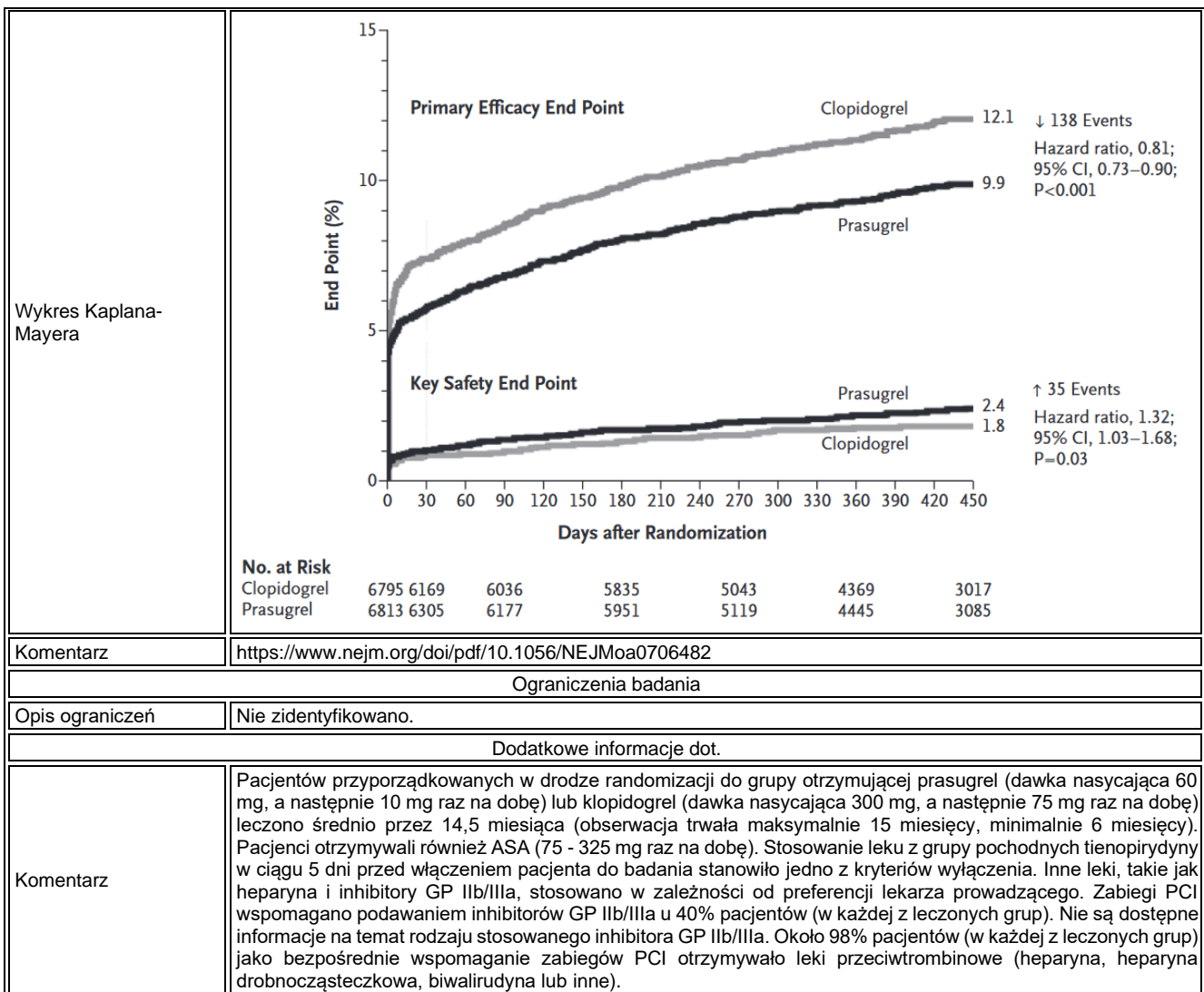
W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionego badania.

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	klopidogrel
	Okres obserwacji	15 miesięcy
	Okres leczenia	średnia 14,5 miesiąca
	Liczba pacjentów	13619
Przeżycie		
Punkt końcowy 1	Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny względny 1	HR
	Wartość	0.746
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.588
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.948
	Wartość p	0,016
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 6.7
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 8.8
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	pacjenci z STEMI ramię interwencji: 6,7% ramię komparatora: 8,8%
Parametr statystyczny względny 2	HR	
Wartość	0.757	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.672	

	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%
	Punkt końcowy 2	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		1.097
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		0.59
Przedział ufności (95%CI) - górna granica		2.04
Wartość p		0,770
Wartość w ramieniu interwencji		Wartość: 1.2
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 1.1	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Opis	pacjenci z STEMI ramię interwencji: 1,2% ramię komparatora: 1,1%	
Punkt końcowy 3	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 4	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych		
	Pierwszorzędowy		
	Parametr statystyczny względny 1	HR	
	Wartość	0.738	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.497	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.094	
	Wartość p	0,129	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 2.4	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 3.3	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
	Opis	pacjenci z STEMI ramię interwencji: 2,4% ramię komparatora: 3,3%	
	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%		
Punkt końcowy 5	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 6	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	0.793
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.649
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.968
	Wartość p	0,019
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 9.8 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 12.2 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	pacjenci z STEMI ramię interwencji: 9,8% ramię komparatora: 12,2%
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: 1.1 Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 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%



Profil bezpieczeństwa Benzenosulfonian prasugrelu stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami (zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) wieńcowymi poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI). oceniano na podstawie danych pochodzących z ChPL.

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 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
Canadian Agency for Drugs Technologies in Health (CADTH), 2020, Kanada https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/op0533-ht0024-dapt-post-pci-recommendations.pdf	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 wszczęciem DES.
The Scottish Medicines Consortium (SMC), 2009, Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/prasugrel-efient-fullsubmission-56209/ ; https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2180/prasugrel_5_and_10_mg_tablets_efient_final_august_2009_revised_sept_2009doc_website.pdf	pozytywna warunkowa	Prasugrel w skojarzeniu z aspiryną jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w celu zapobiegania zdarzeniom aterosklerotycznym u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych pierwotnej lub opóźnionej przeszłkowej interwencji wieńcowej. Stosowanie jest ograniczone do pacjentów, którzy kwalifikują się do otrzymania prasugrelu w dawce 10 mg.
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), 2010, Irlandia http://www.ncpe.ie/drugs/prasugrel-efient/ ; http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2010/02/Prasugrel-Efient-summary.pdf	pozytywna	Prasugrel podawany jednocześnie z aspiryną jest opłacalny u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym poddawanych pierwotnej lub opóźnionej przeszłkowej interwencji wieńcowej w irlandzkim systemie opieki zdrowotnej.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014, Wielka Brytania i Walia https://www.nice.org.uk/guidance/ta317/documents/prasugrel-with-percutaneous-coronary-intervention-for-treating-acute-coronary-syndrome-review-of-ta182-final-appraisal-document2	pozytywna warunkowa	NICE zaleca prasugrel w połączeniu z aspiryną jako opcję ("as an option") zapobiegania zdarzeniom aterosklerotycznym u osób z ostrymi zespołami wieńcowymi, poddawanych przeszłkowej interwencji wieńcowej, tylko w przypadku gdy: konieczna jest natychmiastowa pierwotna interwencja przeszłkowa z powodu STEMI; zakrzepica w stencie wystąpiła podczas leczenia klopidogrelem; lub osoba choruje na cukrzycę.

11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii 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 (zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przeszłkowej 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

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