



Agencja Oceny Technologii Medycznych Biuro Prezesa Dział Rekomendacji

Wniosek o objęcie refundacją leku Brilique, tikagrelor, 90 mg, 56 tabletek, EAN 5909990820238, we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-BP-4350-2/2013

Data ukończenia: marzec 2014

Wykaz skrótów

ACC - American College of Cardiology
AE – analiza ekonomiczna
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHA - American Heart Association
AKL – analiza efektywności klinicznej
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznej
APD – analiza problemu decyzyjnego
AR – analiza racjonalizacyjna
ASA - Kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid)
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
bd - brak danych,
BIA – analiza wpływu na budżet
BMS - Stent metalowy (ang. bare-metal stent)
CABG – operacja pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. Coronary Artery Bypass Graft)
CDB – cena detaliczna brutto
ChNS - Choroba niedokrwienna serca
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności
CLR – klirens nerkowy
CRP - Białko C-reaktywne
CV - sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular)
CVA – udar mózgu (ang. cerebrovascular accident)
DAPT - Doustna przeciwplatekowa terapia skojarzona (ang. *dual (oral) antiplatelet therapy*)
DES - Stent uwalniający lek (ang. drug-eluting stent)
DKI – deklaracja konfliktu interesów
EACTS - European Association for Cardio-Thoracic Surgery
eGFR - szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG - Elektrokardiogram
EMA - Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMTREE – Elsevier's Life Science Thesaurus
ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)
FDA - Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
GRADE – Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group
HDL - Lipoproteina o wysokiej gęstości
HR - hazard względny (hazard ratio)
hsCRP - Białko C-reaktywne o wysokiej czułości
HTA – Health Technology Assessment
ICH – krwotok śródczaszkowy (ang. Intracranial Haemorrhage)
INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IS – wynik istotny statystycznie
ITT - Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention-to-treat*)
JADAD – skala oceny wiarygodności badań klinicznych
KLO – klopidogrel
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDL - Lipoproteina o niskiej gęstości
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MACE - Duże sercowe zdarzenia niepożądane (ang. Major Adverse Cardiac Events)
MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MeSH – Medical Subject Headings
MI - Zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*)
N – liczba pacjentów w badaniu
n – liczba pacjentów w grupie
nd - nie dotyczy
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS – National Health Service
NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence
NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NS – wynik nieistotny statystycznie
NSTE-ACS - Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST-segment elevation acute coronary syndrome)

NSTEMI - Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST-segment elevation myocardial infarction)

NYHA - New York Heart Association

OZW - ostre zespoły wieńcowe (ang. ACS, Acute Coronary Syndromes)

p (p-value) – wartość p, znamienność statystyczna

PChD - Przewlekła Choroba Nerek (niewydolność nerek)

PCI - Przeskórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary intervention*)

PICOS – populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania

PL – placebo

PL-ACS - Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS

(<http://www.rejestrozv.republika.pl/>)

PRS – prasugrel

RCT - Randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – instrumenty podziału ryzyka (ang. risk sharing schemes)

SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation – klasyfikacja ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych

STEMI - Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST elevation myocardial infarction)

TC - Cholesterol całkowity

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TG - Trójglicerydy

TGR – tikagrelor

TIA - przemijający napad niedokrwienny (ang. Transient Ischaemic Attack)

TIMI – (ang. Thrombolysis In Myocardial Infarction), skala służąca do oceny przepływu przez tętnice wieńcowe, polegająca na wzrokowej ocenie przepływu w trakcie wykonywania badania koronarograficznego

TVR - ponowna rewaskularyzacja w obrębie naczynia poddawanego angioplastyce (ang. target-vessel revascularization)

UA - Niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*)

URPL –Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VLDL - Lipoproteina o bardzo niskiej gęstości

WLR – wykaz leków refundowanych

WMD - Średnia ważona różnica (ang. *weighted mean difference*)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Karta niejawności

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	24
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	24
2.5.2. Status rejestracyjny	24
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	25
3. Ocena analizy klinicznej	29
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	29
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	29
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	36
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	36
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	41
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	41
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	41
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	49
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	53
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	53
4. Ocena analizy ekonomicznej	54
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	54
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	56
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	63
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	64
4.5.1. Wyniki analizy - p	64
4.5.2. Wyniki analizy -	65
4.5.3. Wyniki analizy	66
4.5.4. Wyniki analizy -	67
4.5.5. Obliczenia własne Agencji.....	69

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	70
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	71
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	74
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	74
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	76
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet.....	77
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	78
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	79
8.1. Rekomendacje kliniczne	79
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	87
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	90
10. Opinie ekspertów.....	92
11. Kluczowe informacje i wnioski	93
12. Aneks	98
13. Załączniki	100
14. Źródła.....	101

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-20120-2/KB/13
12.12.2013

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

10.02.2014

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Brilique, tikagrelor, 90 mg, 56 tabletek, EAN 5909990820238.

Wnioskowane wskazanie: u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Ryczałt – lek dostępny w aptece na receptę

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. (jako przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego: AstraZeneca AB, S151, 85 Södertälje, Sweden)

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Actavis Islandia – Agregex
Adamed - Areplex
APOTEX - clopidogrel
ARROW POLAND – Cloropid
Celon Pharma – Grepid
Egis - Egitromb
Farma-Projekt – Carder
Glenmark – Trogran
Gedeon Rychter - Tessyron
GSK- clopidogrel
KRKA – clopidogrel
Lek-am – clopidix
Pharmathen – Clopinovo
Polfarmex - Vixam
Sandoz - plavocorin
S-LAB- Pegorel
TEVA - clopidogrel
WORWAG NIEMCY - Clopigamma
Zentiva - Trombex

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 12 grudnia 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 12 grudnia 2013 r., znak: MZ-PLR-460-20120-2/KB/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Brilique, tikagrelor, 90 mg, 56 tabletek, EAN 5909990820238, na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Do zlecenia dołączono komplet dokumentacji złożony przez Wnioskodawcę.

Wnioskodawca przekazał następujące analizy HTA:

- Analiza efektywności klinicznej. Tikagrelor (Brilique®) w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych, [REDACTED]
- Analiza ekonomiczna. Tikagrelor (Brilique®) w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych, [REDACTED]
- Analiza wpływu na budżet. Tikagrelor (Brilique®) w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych, [REDACTED]
- Analiza racjonalizacyjna. Tikagrelor (Brilique®) w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych, [REDACTED]
- Model analizy ekonomicznej.
- Model analizy wpływu na budżet.

Wymagania minimalne określone rozporządzeniem Ministra Zdrowia zostały spełnione.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

Produkt leczniczy Brilique nie był dotychczas finansowany ze środków publicznych w Polsce.

W trakcie pracy nad zleceniem zwrócono się o opinie do 7 ekspertów klinicznych, z których 4 udzieliło odpowiedzi.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia była przedmiotem oceny Rady Przejrzystości.

Tabela 1 Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leku Brilique

Dokumenty; Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP lub Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Brilique (tikagrelor)	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2012 z dnia 13 lutego 2012 r. w zakresie zakwalifikowania leku Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA), w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), jako świadczenia gwarantowanego	Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA), w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), jako świadczenia gwarantowanego, u chorych z podwyższonym stężeniem troponiny T, przewidzianych do leczenia za pomocą przeszłokornej interwencji wieńcowej, pod warunkiem przynajmniej czterokrotnego zmniejszenia kosztu leku. Rekomendacja jest ważna na okres 2 lat.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty; Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP lub Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Efient (prasugrel)	
Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM nr 2/1/2010 z dnia 4.01.2010 r. w sprawie finansowania prasugrelu (Efient®) w leczeniu miażdżycy objawowej naczyń wieńcowych leczonej stentami metalowymi lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki, do 12 miesięcy od implantacji stentu w celu zapobiegania zakrzepom, w ramach wykazu leków refundowanych	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych prasugrelu (Efient®) w miażdżycy objawowej naczyń wieńcowych leczonej stentami metalowymi lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki, do 12 miesięcy od implantacji stentu w celu zapobiegania zakrzepom, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie: Prasugrel jest lekiem skutecznym, ale nowym, mało przebadanym pod kątem bezpieczeństwa. Jedyne, relatywnie krótkotrwałe, badanie wykazało istotny wzrost ryzyka poważnych krwawień oraz nowotworzenia, co wymaga weryfikacji w dłuższych obserwacjach. Ponadto, terapia prasugrelem byłaby wyraźnie droższa dla pacjenta w porównaniu do obecnego standardu postępowania. Wskazania proponowane we wniosku wykraczają swoim zakresem poza wskazania rejestracyjne prasugrelu. Wobec powyższych informacji, Rada nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych tego preparatu.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM nr 54/16/2010 z dnia 23.08.2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Efient® (prasugrel) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej angioplastyce wieńcowej, u których zawał przebiegał z uniesieniem odcinka ST w EKG, lub chorych na cukrzycę lub tych, u których doszło do zakrzepicy w stencie pomimo leczenia kłopidogrelem, jako świadczenia gwarantowanego	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Efient® (prasugrel) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA), w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej angioplastyce wieńcowej (ang. PCI), u których zawał przebiegał z uniesieniem odcinka ST w EKG, lub tych, u których doszło do zakrzepicy w stencie pomimo leczenia kłopidogrelem. Uzasadnienie: Obecnie, podstawowym wskazaniem do stosowaniu prasugrelu, wynikającym z jego mechanizmu działania, jest pilne leczenie zabiegowe w ostrym zespole wieńcowym z przetrwałym uniesieniem ST oraz zakrzepica w stencie u pacjentów leczonych kłopidogrelem. Refundowanie prasugrelu u chorych na cukrzycę powinno być ograniczone do chorych z ostrym zespołem wieńcowym z przetrwałym uniesieniem ST.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM nr 107/2011 z dnia 19.12.2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego leku „Efient®(prasugrel) we wskazaniu: w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej angioplastyce wieńcowej (ang. PCI), u których zawał przebiegał z uniesieniem odcinka ST w EKG, lub tych, u których doszło do zakrzepicy w stencie pomimo leczenia kłopidogrelem”	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Efient® (prasugrel) w dawce 10 mg we wskazaniu: w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej angioplastyce wieńcowej (ang. PCI), u których zawał przebiegał z uniesieniem odcinka ST w EKG, lub tych, u których doszło do zakrzepicy w stencie pomimo leczenia kłopidogrelem pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku. Rada nie rekomenduje finansowania leku w dawce 5 mg z powodu braku dowodów naukowych na jej skuteczność. Uzasadnienie: Ze względu na brak dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania prasugrelu w dawce 5 mg, Rada nie może rekomendować finansowania tej dawki. Ponadto, choć wyniki dostarczonej analizy ekonomicznej wydają się być niedoszacowane, terapia prasugrelem jest i tak bardzo droga. Należy zatem obniżyć cenę leku.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Ostre zespoły wieńcowe (OZW, ang. ACS) obejmują ciężkie schorzenia sercowo-naczyniowe powstałe w wyniku powikłań miażdżycy. Do OZW zalicza się niestabilną dławicę piersiową (UA), zawał serca pełnościenny z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bądź bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI).

Epidemiologia

Według danych statystycznych grupę podwyższonego ryzyka stanowią osoby po 40. roku życia, a ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wzrasta z wiekiem.¹ Współczynnik umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w naszym kraju należy do najwyższych w Europie, a znaczne różnice w porównaniu do krajów dawnej Unii Europejskiej nie ulegają zmniejszeniu.²

W przypadku zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca dane WHO wskazują, że standaryzowany współczynnik zgonów dla Polski wyniósł 97/100 000 mieszkańców w 2009 r. oraz 88/100 000 osób w 2011 r. Globalne wskaźniki dla Europy oraz Unii Europejskiej w 2011 r. wyniosły odpowiednio 171/100 000 osób i 78/100 000 mieszkańców.³

Szacuje się, że w Polsce OZW występują u około 150 tys. osób rocznie, z czego > 100 000 przypadków to UA/NSTEMI a około 50 000 to STEMI.⁴

Obecnie na podstawie statystyk JGP prezentowanych na stronie NFZ oraz danych z Ogólnopolskiego Rejestru OZW, eksperci oceniają roczną częstość występowania OZW w Polsce na ok. 130-140 tys.

Średnia szacunkowa roczna liczba hospitalizacji z powodu OZW według danych Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego PL-ACS wynosi 140 000. Ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST stanowią 64,2%, w tym niestabilna choroba wieńcowa 42,8%, a zawał bez uniesienia ST 21,4%. Hospitalizacje z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST stanowią 35,8% wszystkich hospitalizacji z powodu OZW.⁵

Pomimo postępu w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego, jaki dokonał się w ciągu ostatniej dekady, pacjenci narażeni są na wysokie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych po ostrym okresie choroby.

Szacuje się, że u od 15% do 20% chorych dochodzi do ponownego zdarzenia niedokrwiennego w ciągu 30 dni od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego.

Niestety o ile wczesne wyniki dotyczące śmiertelności uległy znacznej poprawie, o tyle odległa śmiertelność stanowi w dalszym ciągu problem. Wyniki rejestru PL-ACS wskazują, że po roku od wystąpienia incydentu OZW śmiertelność w STEMI wynosi 15,32%, a w NSTEMI 16,88%. Śmiertelność 2-letnia wynosi odpowiednio 18,39% i 22,52%, 3 letnia odpowiednio 21,51% i 26,67%, a 4-letnia odpowiednio 24,56% i 31,43%.

Śmiertelność wewnątrzszpitalna wśród chorych ze STEMI leczonych nieinwazyjnie wynosi 15,4%, a wśród leczonych inwazyjnie jedynie 4,3%. W przypadku pacjentów z NSTEMI śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi odpowiednio 8,9% i 2,1% w przypadku leczenia nieinwazyjnego lub inwazyjnego. Wśród chorych z UA odsetki te wynoszą odpowiednio 1,2% i 0,4% dla leczenia nieinwazyjnego i inwazyjnego.

Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wieńcowej, a w jej następstwie – OZW zwiększają takie czynniki jak starszy wiek, płeć męska, dodatni wywiad rodzinny, zmiany miażdżycowe w naczyniach obwodowych lub tętnicach szyjnych. Dodatkowe czynniki ryzyka to w szczególności cukrzyca i niewydolność nerek, a także wcześniejszy zawał serca, PCI lub CABG. Wymienione czynniki i choroby współistniejące mogą wpływać na wybór leczenia oraz jego skuteczność, w tym rokowanie odległe.

Płeć

Kobiety z NSTEMI-ACS są starsze niż mężczyźni i częściej występują u nich choroby współistniejące (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i inne).^{6,7,8}

Rokowanie u osób obojga płci jest podobne, z wyjątkiem pacjentów w podeszłym wieku, bowiem w tej grupie wiekowej rokowanie u kobiet jest lepsze niż u mężczyzn. Można to częściowo tłumaczyć faktem, że u kobiet w badaniu angiograficznym częściej stwierdza się CAD bez istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych.⁹

Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego na rok 2008 kobiety stanowiły 41% pacjentów z UA, 39% pacjentów z NSTEMI i 32% pacjentów ze STEMI.¹⁰ Śmiertelność odległa po OZW jest generalnie wyższa u kobiet niż u mężczyzn i w ciągu roku wynosi odpowiednio: 24,42% vs 15,22% (STEMI), 22,74% vs 17,65% (NSTEMI) i 5,56% vs 6,88% (UA).¹

Analiza danych z rejestru PL-ACS wskazuje, że pacjenci płci żeńskiej mają większe prawdopodobieństwo zgonu w 1, 2, 3 i 4 roku po OZW w stosunku do pacjentów płci męskiej o około 20%.

Masa ciała

Mała masa ciała wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu lub MI, a zwłaszcza z ryzykiem krwawień, co jest często spowodowane niewłaściwym dawkowaniem leków przeciwzakrzepowych.¹¹

Chociaż otyłość wiąże się z większym ryzykiem zdarzeń wieńcowych, u osób otyłych z NSTEMI-ACS obserwuje się lepsze wyniki leczenia w czasie pobytu w szpitalu i w ciągu 1. roku, w tym mniejsze ryzyko krwawień.^{12,13} Osoby otyłe mają więcej czynników ryzyka, ale są młodsze.

Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych na rok 2008 pacjenci z otyłością stanowili 27% chorych z UA, 24% chorych z NSTEMI i 21% chorych ze STEMI.

Wiek

Wiek jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka w NSTEMI-ACS.¹⁴ U pacjentów w wieku > 75 lat odsetek zgonów jest co najmniej 2-krotnie większy u osób < 75 lat.

Występowanie powikłań związanych z ACS, takich jak niewydolność serca, krwawienia, udar mózgu, niewydolność nerek i zakażenia, znacznie zwiększa się z wiekiem.

Osoby starsze są bardziej zagrożone działaniami niepożądanymi farmakoterapii, zwłaszcza ryzyka krwawień związanego ze stosowaniem leków przeciwplatek i antykoagulantów, ale również hipotonii, bradykardii i niewydolności nerek. Oprócz zwiększonego ryzyka krwawień z powodu podeszłego wieku, chorzy ci częściej otrzymują zbyt duże dawki leków przeciwzakrzepowych wydalanych przez nerki.¹⁵ Ryzyko poważnych krwawień związane ze stosowaniem UFH, enoksaparyny, inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa i inhibitorów P2Y12 jest istotnie zwiększone u chorych w podeszłym wieku. Starsi pacjenci znacznie rzadziej są poddawani leczeniu inwazyjnemu po NSTEMI-ACS. Jednak doniesienia z badań klinicznych sugerują, że korzyści z leczenia inwazyjnego były obserwowane głównie u osób w wieku > 65 lat.^{16,17}

Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych średni wiek pacjentów z UA wynosił 65,2 lat, w przypadku pacjentów z NSTEMI 67,2 lat, a w grupie pacjentów ze STEMI 63,5 lat. Największy odsetek (65%) stanowili pacjenci w wieku 50-74 lat. Chorzy poniżej 50 roku życia stanowili 8,9% wszystkich pacjentów, a chorzy w wieku ≥ 75 lat – 26,1%. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** Śmiertelność odległa po OZW jest 3-krotnie wyższa u osób w wieku ≥75 lat niż w wieku <75 lat i w ciągu roku wynosi 33,61% vs 10,07% (STEMI), 28,99% vs 11,32% (NSTEMI) i 13,75% vs 4,45% (UA).²

Analiza danych z rejestru PL-ACS wskazuje, że pacjenci w wieku ≥75 lat mają około 3-krotnie większe prawdopodobieństwo zgonu w 1, 2, 3 i 4 roku po OZW w stosunku do pacjentów w wieku <75 lat.

Cukrzyca

Okolo 20–30% wszystkich chorych z NSTEMI-ACS stanowią osoby z rozpoznąną cukrzycą, a co najmniej drugie tyle – z niezdiagnozowaną cukrzycą lub nieprawidłową tolerancją glukozy.¹⁸

U chorych z NSTEMI-ACS cukrzyca jest niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności.

Chorzy na cukrzycę należą do grupy wysokiego ryzyka i dlatego wymagają intensywnego leczenia zarówno farmakologicznego, jak i inwazyjnego. Ponadto należy u nich stosować wieloczynnikową prewencję wtórną, obejmującą farmakoterapię i zmianę stylu życia.¹⁹ Dane z rejestrów zgodnie wskazują, że chorzy z NSTEMI-ACS, u których współistnieje cukrzyca, są obciążeni większym wczesnym i odległym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, a ponadto są niedostatecznie leczeni.

Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych chorzy na cukrzycę stanowili 22% pacjentów z UA, 28% pacjentów z NSTEMI i 19% pacjentów ze STEMI. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej rozpoznane przed przyjęciem do szpitala występowały u 2 508 chorych (16,9%, w tym u 18% chorych z UA, 21% chorych z NSTEMI i 12% chorych ze STEMI). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej rozpoznano w trakcie hospitalizacji u 868 chorych (5,9%, w tym u 4% chorych z UA, 7% chorych z NSTEMI i 7% chorych ze STEMI).

Śmiertelność wewnątrzszpitalna wśród pacjentów z UA bez cukrzycy oraz u pacjentów z cukrzycą wynosiła odpowiednio 0,7% i 1,1%. W grupie pacjentów bez cukrzycy oraz u pacjentów z cukrzycą hospitalizowanych z powodu NSTEMI lub STEMI śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosiła odpowiednio dla NSTEMI 4,7% i 5,3%, a dla STEMI 6,0% i 5,6%. Śmiertelność odległa po OZW jest wyższa u osób z cukrzycą w porównaniu do osób bez cukrzycy w ciągu roku wynosi 18,96% vs 14,52% (STEMI), 21,41% vs 15,42% (NSTEMI) i 8,36% vs 6,05% (UA).³

Analiza danych z rejestru PL-ACS wskazuje, że pacjenci z cukrzycą mają wyższe prawdopodobieństwo zgonu w 1, 2, 3 i 4 roku po OZW w stosunku do pacjentów bez cukrzycy o około 40%.

Niewydolność nerek

Dysfunkcja nerek występuje u 30–40% chorych z NSTEMI-ACS.^{20,21,22} U chorych z PChN częściej występuje niewydolność serca i brak typowego bólu w klatce piersiowej.²³ Przewlekła choroba nerek wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem i jest niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności wczesnej oraz odległej i poważnych krwawień u chorych z NSTEMI-ACS.^{24,25,26}

Ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych u chorych z NSTEMI-ACS i PChN konieczna jest ostrożność przy stosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego.^{27,28,29} Dane z rejestrów wskazują, że chorzy z PChN często otrzymują zbyt duże dawki leków przeciwzakrzepowych i dlatego mają większą skłonność do krwawień. Wiele leków wydalanych głównie lub wyłącznie przez nerki należy podawać w zmniejszonych dawkach lub odstawić u chorych z PChN.

W dużym rejestrze oraz w analizach cząstkowych badań klinicznych dotyczących NSTEMI-ACS rokowanie u chorych z PChN poprawiało się po zastosowaniu leczenia inwazyjnego, nie tylko w schyłkowej niewydolności nerek, ale również w stadium umiarkowanej PChN. W badaniach obserwacyjnych wczesne wdrożenie leczenia inwazyjnego wiązało się z lepszą roczną przeżywalnością u chorych z łagodną i umiarkowaną chorobą nerek, jednak korzyści z leczenia zmniejszyły się wraz z pogarszaniem się czynności nerek, a u osób z niewydolnością nerek lub dializowanych były wątpliwe.

Decyzje dotyczące reperfuzji u pacjentów ze STEMI muszą być podejmowane, zanim możliwa jest jakakolwiek ocena czynności nerek, ale ważne jest, aby najszybciej po przyjęciu do szpitala oszacować filtrację kłębuszkową.

Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych odsetek pacjentów z niewydolnością nerek w stadium 3. lub wyższym (GFR < 60 ml/min/1,73m²) wynosił 25,6% w grupie pacjentów z UA, 33,4% w grupie pacjentów z NSTEMI i 23,6% w grupie pacjentów ze STEMI (dane przedstawiono w tabeli 3). Śmiertelność wewnątrzszpitalna była największa wśród pacjentów, u których GFR <30 ml/min/1,73 m²: w grupie pacjentów z UA – 10,8%, w grupie pacjentów z NSTEMI – 21,4% i w grupie chorych ze STEMI – 33,6%. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tabela 3 Wstępna ocena kliniczna wydolności nerek przy przyjęciu – dane z rejestru PL-ACS

	UA	NSTEMI	STEMI	
Oznaczona kreatynina przy przyjęciu, %	80,3	83,4	78,2	
Kreatynina przy przyjęciu, mg%	1,09±0,65	1,19±0,82	1,09±0,64	
GFR, ml/min/1,73m ² (MDRD)	75±25	72±28	79±28	
GFR, % (MRDR)	≥90 ml/min/1,73m ²	23,7	24,4	31,6
	60-89 ml/min/1,73m ²	50,7	42,2	44,8
	30-59 ml/min/1,73m ²	23,1	27,7	20,3
	15-29 ml/min/1,73m ²	1,5	3,9	2,4
	<15 ml/min/1,73m ²	1,0	1,8	0,9

Zgodnie z danymi polskiego rejestru OZW, roczna śmiertelność pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min (24,77%) jest ponad 3-krotnie wyższa niż wśród pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min (7,54%) - dla UA, NSTEMI i STEMI, wynosi odpowiednio (eGFR<60 vs >60) 11,68% vs 4,52%, 29,47% vs 10,46% i 33,88% vs 8,39%.⁴

Tabela 4 Śmiertelność odległa wg poziomu eGFR przy przyjęciu – dane rejestru OZW

Czynnik predykcyjny	Śmiertelność po OZW w ciągu 1 roku

Etiologia i patogeneza

Główną przyczyną występowania ostrych zespołów wieńcowych jest pęknięcie lub erozja blaszki miażdżycowej.³⁰ Jedną z głównych przyczyn rozwoju blaszki miażdżycowej jest zwiększone stężenie cholesterolu. Hipercholesterolemia i zmiany miażdżycowe najczęściej rozwijają się pod wpływem czynników środowiskowych (takich jak nieprawidłowa dieta, mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu). Mogą też być uwarunkowane genetycznie (nieprawidłowe działanie receptorów o dużym powinowactwie do LDL), rozwijając się wtórnie obok chorób towarzyszących (takich jak cukrzyca, zespół nerczycowy, otyłość, niedoczynność tarczycy, żółtaczką zastoinowa, jadłowstręt psychiczny) oraz w wyniku stosowania niektórych leków (takich jak hormony sterydowe, diuretyki, środki antykoncepcyjne).³¹ Innymi czynnikami wysokiego ryzyka rozwoju miażdżycy są cechy indywidualne, takie jak wiek, płeć, obciążenie rodzinne, nadciśnienie tętnicze, otyłość.³² Infekcje bakteryjne i wirusowe oraz mechaniczne uszkodzenia śródbłonna mogą przyspieszać proces powstawania blaszki miażdżycowej oraz przyczyniać się do wzmożonej aktywności prozakrzepowej.³³

Na pękniętych blaszkach miażdżycowych powstaje skrzep i dochodzi do rozwoju zatorowości dystalnej. Narastające zwężenie światła naczynia prowadzi od niedokrwienia do martwicy mięśnia sercowego.³⁴ W obrazie klinicznym wyróżnia się niestabilną dławicę piersiową, zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI, non-STEMI), bądź z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST elevation myocardial infarction*, STEMI).

Przebieg choroby, Obraz kliniczny

Przeważająca większość ostrych zdarzeń wieńcowych jest skutkiem zakrzepicy powstającej na blaszce miażdżycowej naczynia tętniczego. Badania post mortem wskazują, że u podłoża od 50% do 70% nagłych zgonów spowodowanych niedokrwieniem serca leży proces powstawania zakrzepu.³⁵

Kluczową rolę w patologicznym procesie zakrzepicy odgrywiają płytki krwi. Płytki krwi mają zdolność przylegania do uszkodzonej powierzchni naczynia i kumulacji w miejscu uszkodzenia.

Jeśli zmiany zakrzepowe będą przeważały w tym miejscu naczynia tętniczego nad fibrynolizą, to istnieje wysokie ryzyko, że tworzący się zakrzep spowoduje niedrożność naczynia, co klinicznie objawia się jako ostry zespół wieńcowy. U chorych ze STEMI skrzeplina składa się głównie z włókniaka i całkowicie blokuje przepływ krwi w naczyniu. U chorych z OZW bez uniesienia odcinka ST skrzeplina jest bogata w płytki krwi i powoduje częściowe lub całkowite, lecz krótkotrwałe zatrzymanie przepływu krwi. W niektórych przypadkach proces powstawania zakrzepu może być wynikiem uszkodzenia powierzchniowej warstwy śródbłonna. Taki zakrzep również może przyczynić się do niedrożności naczynia tętniczego i ostrego zawału mięśnia serca.³⁶

Diagnostyka

Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI)

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego na podstawie wytycznych European Society of Cardiology:³⁷

- Wstępne rozpoznanie zazwyczaj dokonywane jest na podstawie stwierdzenia bólu w klatce piersiowej trwającego 20 minut lub więcej i nieustępującego po nitroglicerynie i/lub dyskomfortu w wywiadzie.
- Od momentu pierwszego kontaktu medycznego należy tak szybko jak to możliwe uzyskać zapis 12-odprowadzeniowego EKG, a opóźnienie nie może przekraczać 10 minut (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB).
- U wszystkich pacjentów z STEMI należy jak najszybciej monitorować EKG (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB).
- W ostrej fazie zaleca się rutynowe pobranie krwi w celu oznaczenia markerów, ale z rozpoczęciem leczenia reperfuzyjnego nie należy czekać na wyniki (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IC).
- U pacjentów z dużym prawdopodobieństwem zawału serca ściany dolno-podstawnej (zamknięcie gałęzi okalającej) należy rozważyć zapis dodatkowych odprowadzeń znad tylnej ściany klatki piersiowej (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IIaC).
- W przypadku niepewnego rozpoznania przydatna może być echokardiografia, ale badanie nie powinno opóźnić angiografii (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IIbC).

Ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego na podstawie wytycznych European Society of Cardiology:³⁸

- U pacjentów z podejrzeniem NSTEMI-ACS rozpoznanie i stratyfikacja wczesnego ryzyka niedokrwienia/krwawienia powinny opierać się na łącznej analizie wywiadu, objawów, wyników badania przedmiotowego, EKG i biomarkerów (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IA).
- Pacjentów z ACS należy przyjąć do szpitala, najlepiej na oddział obserwacyjny dla chorych z bólem w klatce piersiowej lub oddział intensywnej opieki kardiologicznej (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IA).
- Do ustalenia rokowania i ryzyka krwawienia należy wykorzystywać uznane skale ryzyka (np. GRACE, CRUSCADE) – klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB.
- Elektrokardiogram z 12 odprowadzeń należy wykonać w ciągu 10 min od pierwszego kontaktu z personelem medycznym i natychmiast przedstawić do interpretacji doświadczonemu lekarzowi. Badanie należy powtarzać w razie nawrotu dolegliwości oraz po 6 i 24 godz. oraz przed wypisaniem ze szpitala (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB). Jeżeli rutynowe badanie EKG jest niejednoznaczne, należy je uzupełnić o dodatkowe odprowadzenia (V3R i V4R, V7–V9) – klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IC.
- Próbkę krwi chorego w celu oznaczenia stężenia troponin (cTnT lub cTnI) należy pobrać jak najszybciej. Wynik badania powinien być dostępny w ciągu 60 min. Jeżeli wynik pierwszego badania jest ujemny, należy je powtórzyć po 6–9 godz. Zaleca się wykonanie kolejnego oznaczenia troponin po 12-24 godzinach, jeśli stan kliniczny nadal sugeruje ACS (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IA).
- Zaleca się zastosowanie szybkiego protokołu wykluczającego (0 i 3 godz.), jeśli jest dostępny wysokoczuły test troponinowy (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB).
- Wykonanie badania echokardiograficznego zaleca się w celu oceny regionalnej i ogólnej czynności LV i potwierdzenia lub wykluczenia alternatywnych rozpoznań (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IC).
- U chorych bez nawrotów bólu, z prawidłowym EKG, ujemnymi wynikami oznaczeń troponiny i niskim poziomem ryzyka przed podjęciem decyzji o wdrożeniu procedur inwazyjnych zaleca się wykonanie nieinwazyjnego badania wykrywającego indukowane niedokrwienie (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IA).
- NSTEMI-ACS wiąże się z wieloma zagrożeniami, a ryzyko jest największe w pierwszych godzinach od jego wystąpienia, dlatego należy dokonać oceny ryzyka jak najszybciej od momentu pierwszego kontaktu chorego z personelem medycznym.
- Oprócz uniwersalnych czynników ryzyka, takich jak podeszły wiek, cukrzyca, niewydolność nerek i inne choroby współistniejące, wysoką wartość prognostyczną dla wczesnego rokowania mają początkowe objawy. Ponadto, w ocenie ryzyka duże znaczenie ma wynik wstępnego EKG i stężenie markerów.

Leczenie

Leczenie przeciwplatekcyjne OZW

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z przetrwiałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) są oparte na wytycznych ESC z 2012 r. (Wytyczne European Society of Cardiology (ESC) dotyczące leczenia pacjentów z OZW z uniesieniem odcinka ST (STEMI))

Obowiązujące zalecenia ESC z 2012 r. oparte na wynikach badań klinicznych lub danych pochodzących z badań retrospektywnych i rejestrów są ocenione wg klas (I-III) oraz poziomów wiarygodności (A, B, C).

Wytyczne ESC zalecają jednorazową dawkę wysycającą ASA 150-300 mg doustnie, w tym również w postaci preparatu do żucia lub 80-150 mg i.v., a następnie dawkę podtrzymującą 75-100 mg/dobę w połączeniu z tikagrelor (180 mg dawki wysycającej oraz 90 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym) lub prasugrelem (60 mg dawki wysycającej oraz 10 mg/dobę dawki podtrzymującej) lub w zależności od dostępności leku. Kłopidogrel w dawce wysycającej 600 mg, a następnie dawce podtrzymującej 75 mg/dobę jest zalecany jedynie w przypadku, w którym tikagrelor lub prasugrel są przeciwwskazane lub niedostępne. Zalecane przez wytyczne ESC leki przeciwplatekcyjne dla pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), u których zastosowano pierwotne leczenie reperfuzyjne (PCI) przedstawiono w tabeli poniżej.^{39,40}

Tabela 6. Leczenie przeciwplatekcyjne pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i pierwotnym PCI

Leczenie przeciwplatekcyjne	Klasa	Poziom
<ul style="list-style-type: none"> Kwas acetylosalicylowy doustnie lub dożylnie (jeśli pacjent nie może przyjąć leku doustnie) 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Prasugrel w połączeniu z ASA u pacjentów nieleczonych wcześniej kłopidogrelem, jeżeli nie ma wywiadu udaru mózgu/TIA w przeszłości oraz wiek <75 lat 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Tikagrelor w połączeniu z ASA 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Kłopidogrel w połączeniu z ASA, najlepiej wtedy, gdy prasugrel i tikagrelor są niedostępne lub przeciwwskazane 	I	C
Inhibitory GP IIb/IIIa należy rozważać jako leczenie ratunkowe, jeżeli stwierdza się angiograficzne cechy dużej skrzepliny, niepełny powrót lub brak powrotu przepływu po PCI, bądź powłkanie zakrzepowe	IIa	C
Wcześniejsze podanie inhibitora GP IIb/IIIa można rozważać u pacjentów z grupy dużego ryzyka, którzy są transportowani do innego szpitala w celu wykonania pierwotnej PCI	IIb	B
Można stosować następujące inhibitory GP IIb/IIIa:		
<ul style="list-style-type: none"> Abciximab 		A
<ul style="list-style-type: none"> Eptifibatyd 		B
<ul style="list-style-type: none"> Tirofiban 		B

W przypadku braku przeciwwskazań i gdy pierwotna PCI nie może być wykonana w zalecany czas, wytyczne zalecają wdrożenie leczenia fibrynolitycznego oraz przeciwplatekcyjnego w ciągu 12 godzin od początku objawów:

- konieczne jest doustne lub dożylnie podanie ASA (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB);
- kłopidogrel jest wskazany w połączeniu z ASA (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IA).

Zalecane dawkowanie leków przeciwplatekcyjnych podczas leczenia reperfuzyjnego oraz bez leczenia reperfuzyjnego umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Dawki jednocześnie podawanych leków przeciwplatekcyjnych.

Lek	Dawka
Z pierwotną PCI	
Kwas acetylosalicylowy	Doustna dawka 150–300 mg lub dawka 80-150 mg i.v., jeśli nie jest możliwe podanie doustne, a następnie dawka podtrzymująca 75-100 mg dziennie
Kłopidogrel	Doustna dawka nasycająca 600 mg doustnie, a następnie dawka podtrzymująca 75 mg dziennie
Prasugrel	Doustna dawka nasycająca 60 mg, a następnie 10 mg
Tikagrelor	Doustna dawka nasycająca 180 mg, a następnie 90 mg dwa razy na dobę
Abciximab	Bolus 0,25 mg/kg i.v. oraz wlew i.v. z prędkością 0,125 µg/kg/min przez 12 godz.
Eptifibatyd	Dwa bolusy 180 µg/kg i.v. (w odstępie 10 min.), a następnie wlew i.v. z prędkością 2,0 µg/kg/min przez 18 godz.
Tirofiban	25 µg/kg w ciągu 3 min. i.v., a następnie wlew i.v. z prędkością 0,15 µg/kg/min przez 18 godz.
Z leczeniem fibrynolitycznym	
Kwas acetylosalicylowy	Doustna dawka 150–500 mg lub dawka 250 mg i.v., jeśli nie jest możliwe podanie doustne
Kłopidogrel	Doustna dawka nasycająca 300 mg u pacjentów w wieku ≤ 75 lat; a następnie dawka podtrzymująca 75 mg
Bez leczenia reperfuzyjnego	
Kwas acetylosalicylowy	Doustna dawka 150–500 mg
Kłopidogrel	Doustna dawka 75 mg

Wytyczne rekomendują 12-miesięczny okres leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (niezależnie od sposobu rewaskularyzacji) oraz 6-12-miesięczny okres leczenia w przypadku stosowania stentów uwalniających leki (DES).

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST są oparte na wytycznych ESC z 2011r. (Wytyczne European Society of Cardiology (ESC) dotyczące leczenia pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)).

Obowiązujące zalecenia ESC z 2011 roku oparte na wynikach badań klinicznych lub danych pochodzących z badań retrospektywnych i rejestrów ocenione są wg klas (I-III) oraz poziomów wiarygodności (A, B, C).

Wytyczne ESC zalecają jednorazową dawkę wysycającą ASA 150-300 mg doustnie, a następnie dawkę podtrzymującą 75-100 mg/dobę w połączeniu z tikagrelorem (180 mg dawki wysycającej oraz 90 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym) lub prasugrelem (60 mg dawki wysycającej oraz 10 mg/dobę dawki podtrzymującej) w zależności od dostępności leku. Kłopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie dawce podtrzymującej 75 mg/dobę, jest zalecany tylko w przypadku, gdy chorzy nie mogą otrzymać tikagreloru lub prasugrelu. Zalecane przez wytyczne ESC leki przeciwplatekowe dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesieniem odcinka ST (NSTEMI-ACS) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Leczenie przeciwplatekowe pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS).

Leczenie przeciwplatekowe	Klasa	Poziom
• Kwas acetylosalicylowy należy stosować u wszystkich chorych bez przeciwwskazań długookresowo, niezależnie od strategii leczenia	I	A
• Inhibitory P2Y12 należy dołączyć jak najszybciej do kwasu salicylowego i kontynuować terapię przez 12 miesięcy, o ile nie ma przeciwwskazań, na przykład wysokiego ryzyka krwawień	I	A
• Nie powinno się przerywać na dłuższy okres lub całkowicie zaprzestawać leczenia inhibitorami P2Y12 w ciągu 12 miesięcy po incydencie ACS, o ile nie ma ku temu wskazań klinicznych	I	C
• Prasugrel zaleca się u chorych niestosujących wcześniej inhibitorów P2Y12 (zwłaszcza chorych na cukrzycę), u których jest znana anatomia naczyń wieńcowych i którzy są przygotowani do PCI, o ile nie występuje u nich wysokie ryzyko zagrażających życiu krwawień lub inne przeciwwskazanie	I	B
• Tikagrelor zaleca się u wszystkich chorych z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych, niezależnie od początkowej strategii leczenia, również u osób stosujących wcześniej kłopidogrel (wówczas należy go odstawić)	I	B
• U chorych, którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu, zaleca się kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/d)	I	A
• U chorych, u których planuje się leczenie inwazyjne i którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu, zaleca się kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg (lub dawkę nasycającą 300 mg, a następnie dodatkową dawkę 300 mg przed PCI)	I	B
• U chorych poddawanych PCI, u których nie występuje zwiększone ryzyko krwawień, należy rozważyć większą podtrzymującą dawkę kłopidogrelu wynoszącą 150 mg przez pierwsze 7 dni	Ila	B

Wytyczne rekomendują 12-miesięczny okres leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (niezależnie od sposobu rewaskularyzacji) oraz 6-12-miesięczny okres leczenia w przypadku stosowania stentów uwalniających leki (DES).^{41,42}

Zalecenia American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) dotyczące leczenia pacjentów z OZW - Na podstawie wytycznych ACC/AHA⁴³ z 2013 roku dotyczących leczenia chorych **ze STEMI** rekomendacje dotyczące doustnej terapii przeciwplatekowej wg klas są następujące:

Klasa I:

- Pacjenci przyjmujący aspirynę powinni otrzymać 162-325 mg ASA przed PCI (poziom wiarygodności: B).
- Po PCI, zażywanie ASA powinno być kontynuowane do końca życia (poziom wiarygodności: A).
- U pacjentów poddawanych PCI należy zastosować jak najszybciej nasycającą dawkę inhibitora receptora P2Y12 (poziom wiarygodności: A):
 - o kłopidogrel w dawce 600 mg (poziom wiarygodności: B);
 - o prasugrel 60 mg (poziom wiarygodności: B);
 - o tikagrelor 180 mg (poziom wiarygodności: B).
- Leczenie inhibitorami P2Y12 powinno być kontynuowane przez 1 rok u pacjentów, którzy otrzymali stent (BMS lub DES) podczas pierwotnej PCI, z zastosowaniem następujących dawek podtrzymujących:
 - o kłopidogrel 75 mg dziennie (poziom wiarygodności: B);
 - o prasugrel 10 mg dziennie (poziom wiarygodności: B);

- o tikagrelor 90 mg 2 razy dziennie (poziom wiarygodności: B);

Klasa IIa:

- Po PCI uzasadnione jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 81 mg dziennie zamiast większych dawek podtrzymujących (poziom wiarygodności: B).

Klasa IIb:

- Kontynuacja DAPT poza 12 miesięcy może być rozważona u pacjentów poddanych implantacji DES (poziom wiarygodności: C).

Klasa III (szkodliwość):

- Prasugel nie powinien być stosowany u pacjentów z udarem lub TIA w wywiadzie (poziom wiarygodności: B).

Zalecenia American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) dotyczące leczenia pacjentów z OZW - Na podstawie wytycznych ACC/AHA⁴⁴ z 2012 roku dotyczących leczenia chorych z **UA/NSTEMI** rekomendacje dotyczące doustnej terapii przeciwplatekowej wg klas są następujące:

Klasa I:

- Aspiryna powinna zostać podana natychmiast po przyjęciu do szpitala i kontynuowana u pacjentów, którzy dobrze tolerują leczenie (poziom wiarygodności: A).
- U pacjentów, którzy nie mogą przyjąć ASA z powodu nadwrażliwości lub poważnej nietolerancji pokarmowej, zalecane jest podanie dawki nasycającej, a następnie podtrzymującej klopidogrelu (poziom wiarygodności: B), prasugrelu, w przypadku pacjentów leczonych PCI (poziom wiarygodności: C) lub tikagreloru (poziom wiarygodności: C).
- Pacjenci z UA/NSTEMI średniego i wysokiego ryzyka, u których została wybrana strategia leczenia inwazyjnego, powinni otrzymać skojarzone leczenie przeciwplatekowe (poziom wiarygodności: A). Podstawowym lekiem jest kwas acetylosalicylowy (poziom wiarygodności: A), a wyboru drugiego leku dokonuje się spośród następujących substancji:
 - o przed PCI:
 - klopidogrel (poziom wiarygodności: B),
 - tikagrelor (poziom wiarygodności: B),
 - inhibitory GP IIb/IIIa i.v. (poziom wiarygodności: A), przy czym zalecane są eptifibatyd i tirofiban (poziom wiarygodności: B);
 - o w czasie PCI:
 - klopidogrel, jeśli nie został włączony przed PCI (poziom wiarygodności: A),
 - prasugrel (poziom wiarygodności: B),
 - tikagrelor (poziom wiarygodności: B),
 - inhibitory GP IIb/IIIa i.v. (poziom wiarygodności: A).
- U pacjentów z UA/NSTEMI, u których zostanie wybrana początkowa konserwatywna (tj. nieinwazyjna) strategia leczenia, klopidogrel lub tikagrelor (dawka nasycająca, a następnie dawka podtrzymująca) należy dodać do kwasu acetylosalicylowego jak najszybciej i podawać przez okres do 12 miesięcy.
- U pacjentów, u których początkowa konserwatywna strategia zostanie wybrana, w przypadku pojawiania się nawracających objawów, niedokrwienia, niewydolności serca lub poważnych arytmii powinno się wykonać angiografię diagnostyczną (poziom wiarygodności: A). Eptifibatyd lub tirofiban (poziom wiarygodności: A), klopidogrel (dawka nasycająca, a następnie dawka podtrzymująca) (poziom wiarygodności: B) lub tikagrelor (dawka nasycająca, a następnie codzienna dawka podtrzymująca) (poziom wiarygodności: B) powinny być dodane do ASA przed angiografią (poziom wiarygodności: C).
- Dawka nasycająca inhibitorów P2Y12 jest zalecana u pacjentów, u których planowana jest PCI. Stosowane są następujące schematy:
 - o klopidogrel 600 mg powinien być stosowany jak najszybciej przed lub w czasie PCI (poziom wiarygodności: B);
 - o prasugrel 60 mg powinien być podany natychmiast i nie później niż 1 godzinę po PCI (poziom wiarygodności: B);
 - o tikagrelor 180 mg powinien być stosowany jak najszybciej przed lub w czasie PCI (poziom wiarygodności: B).
- Czas trwania leczenia i zalecane dawki podtrzymujące są następujące:
 - o u pacjentów po PCI powinno się stosować klopidogrel 75 mg dziennie, prasugrel 10 mg dziennie lub tikagrelor 90 mg 2 razy dziennie przez co najmniej 12 miesięcy (poziom wiarygodności: B);
 - o jeżeli ryzyko krwawień przewyższa spodziewane korzyści płynące z zalecanego czasu trwania terapii inhibitorem P2Y12, należy wziąć pod uwagę wcześniejsze przerwanie terapii (poziom wiarygodności: C).

Klasa IIb:

- U pacjentów ze zdefiniowanym UA/NSTEMI poddawanych PCI w ramach wczesnej strategii inwazyjnej, stosowanie dawki nasycającej kłopidogrelu 600 mg, kolejno zwiększonej dawki podtrzymującej 150 mg na dobę przez 6 dni, a następnie 75 mg na dobę może być uzasadnione u pacjentów nieprzejawiających dużego ryzyka krwawienia.

Klasa III (szkodliwość):

- Prasugel nie powinien być stosowany u pacjentów z udarem lub TIA w wywiadzie (poziom wiarygodności: B).

Pozostałe wytyczne stosowania leków przeciwplatek w ostrych zespołach wieńcowych

Tabela 9. Podsumowanie pozostałych rekomendacji dla leków przeciwplatek w OZW.

Organizacja	Kraj	Rok	Wytyczne
National Heart Foundation of Australia/Cardiac Society of Australia and New Zealand ⁴⁵	Australia i Nowa Zelandia	2011	<p><u>Wybór leczenia reperfuzyjnego w STEMI</u></p> <p>Należy rozważyć wczesną rutynową koronarografię i rewaskularyzację u pacjentów leczonych fibrynolitycznie, niezależnie od wyników reperfuzyj farmakologicznej (klasa i poziom wiarygodności: IA).</p> <p>Terapię przeciwplatekową należy kontynuować przez 12 miesięcy po implantacji DES (klasa i poziom wiarygodności: IIA).</p> <p><u>Leczenie przeciwzakrzepowe w STEMI</u></p> <p>U pacjentów poddawanych pierwotnej PCI w celu reperfuzyj w STEMI lub rewaskularyzacji w OZW, należy rozważyć schemat leczenia wysokimi dawkami kłopidogrelu (600 mg doustny bolus i 150 mg na dobę przez 7 dni, a następnie co najmniej 12 miesięcy 75 mg/dzień) (klasa i poziom wiarygodności: IIB).</p> <p>U pacjentów poddawanych PCI, stosowanie silnych doustnych leków przeciwplatekowych (prasugrel i tikagrelor) powinno być traktowane jako alternatywne do kłopidogrelu w subpopulacjach o wysokim ryzyku nawrotu incydentów niedokrwienych (np. pacjenci z cukrzycą, zakrzepicą w stencie, nawracającymi zdarzeniami pomimo leczenia kłopidogrelem lub z wysokim obciążeniem widocznym w angiografii). Staranna ocena ryzyka krwawienia powinna być dokonana przed użyciem tych leków (klasa i poziom wiarygodności: IIB).</p> <p>Dla wszystkich pacjentów z NSTEMI z wysokim ryzykiem należy rozważyć metody redukujące ryzyko krwawienia (klasa i poziom wiarygodności: IA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeciwzakrzepowe podawać w odpowiedniej dawce do masy ciała oraz czynności nerek (klasa i poziom wiarygodności: IA). • Unikać inhibitorów GP IIb/IIIa, chyba że występuje nawracające niedokrwienie w leczeniu standardowym. • Rozważyć dostęp promieniowy zamiast dostępu poprzez tętnicę udową do PCI. • Podczas PCI należy unikać prawego cewnikowania serca oraz wewnątrzortralnego balonu dopóki nie będzie wskazany oraz unikać długotrwałych procedur. <p>Dla NSTEMI należy prowadzić strategię poprzez ocenę ryzyka wystąpienia krwawień:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór najbardziej efektywnego antyplatekowego leku (prasugrel, tikagrelor) oraz wykorzystanie szybko oraz wiele działających środków. • Używanie środków przeciwplatekowych zapewniających niskie ryzyko krwawienia (kłopidogrel zamiast prasugrelu). • Należy minimalizować ilość podawanych leków.
Canadian Cardiovascular Society ^{46,47,48}	Kanada	2011	<p>Najczęściej używanymi lekami przeciwplatekowymi są kwas acetylosalicylowy (ASA), tiklopidyna, kłopidogrel i dipiridamol. Do pojawiających się środków można zaliczyć także prasugrel, który został niedawno dopuszczony do obrotu i tikagrelor, który czeka na zatwierdzenie przez Health Canada.</p> <p>Tikagrelor ma siłę oraz szybkość działania podobną do tej, jaką posiada prasugrel. W przeciwieństwie do prasugrelu i kłopidogrelu, tikagrelor nie potrzebuje aktywacji metabolicznej i jest odwracalnym inhibitorem płytek P2Y12. Ze względu na krótki okres działania i szybką odwracalność należy go podawać dwa razy dziennie. Zalecany jest zarówno w STEMI, jak i w NSTEMI.</p> <p>Istnieje niewiele dowodów klinicznych na długoterminową skuteczność stosowania prasugrelu i tikagreloru u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.</p> <p>Sugerowane postępowanie w leczeniu antyplatekowym w NSTEMI:</p> <p>Interwencje pilne: ASA, tikagrelor (180 mg w dawce nasycającej) lub kłopidogrel (600 mg w dawce nasycającej). Należy rozważyć zastosowanie antagonistów GP IIb/IIIa u pacjentów opornych na leczeniu lub z kliniczną niestabilnością.</p> <p>Interwencje wczesne (w ciągu 48 godz.) – ASA, tikagrelor (180 mg w dawce nasycającej, a następnie 90 mg 2 razy dziennie, należy rozważyć dodatkowe 90 mg podczas PCI) lub kłopidogrel (600 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg dziennie, należy także</p>

Organizacja	Kraj	Rok	Wytyczne
			<p>rozważyć 150 mg w 2-7 dniu, a następnie 75 mg dziennie u pacjentów poddawanych PCI).</p> <p>Selektywne interwencje/interwencje opóźnione – dawkowanie jak wyżej.</p> <p>T kagrelor jest najlepszym zamiennikiem dla pacjentów, którzy wykazują nadwrażliwość na klopidogrel. Tikagrelor i prasugrel zostały niedawno dopuszczone do użytku w Kanadzie.</p> <p>Sugerowane postępowanie w leczeniu antypłytkowym w STEMI:</p> <p>Za podstawowe leczenie uważa się podawanie ASA w dawce 160-325 mg, lub klopidogrelu w dawce 600 mg lub 300 mg, a dla pacjentów powyżej 75 roku życia w dawce 75 mg.</p> <p>Prasugrel i tikagrelor są silniejsze i w większym stopniu niezawodne oraz posiadają szybszy początek działania w porównaniu z klopidogrelem. Oba leki są alternatywą dla klopidogrelu u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI. Tikagrelor ma udowodnione korzyści w porównaniu z klopidogrelem.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ⁴⁹	Kanada	2011	<p>Aby zmniejszyć ryzyko ponownego zawału stosuje się kwas acetylosalicylowy oraz/lub klopidogrel, prasugrel i tikagrelor.</p> <p>Klopidogrel jest stosowany w celu zapobiegania incydentom niedokrwiennym w STEMI oraz NSTEMI i podawany jest z aspiryną w prewencji zakrzepicy w stencie. Prasugrel również stosuje się wraz z aspiryną w celu zapobiegania incydentom niedokrwiennym i zakrzepicy w stencie. Nowym lekiem o tym samym wskazaniu jest tikagrelor.</p> <p>Pacjenci z OZW mogą otrzymywać t kagrelor w dawce 90 mg dwa razy dziennie w połączeniu z ASA w dawce dziennej 75-162 mg przez okres 12 miesięcy. Klopidogrel powinien być podawany w dawce 75 mg dziennie pacjentom, którzy nie tolerują ASA. U pozostałych pacjentów powinno się stosować klopidogrel w dawce 75 mg dziennie w połączeniu z ASA w dawce 75-162 mg dziennie. Pacjenci z NSTEMI i STEMI wysokiego ryzyka powinni dostawać dawkę nasycającą 300-600 mg. Prasugrel powinien być podawany pacjentom z OZW w dawce 10 mg dziennie w połączeniu z ASA w dawce 52-162 mg dziennie przez okres 12 miesięcy.</p>
Institute for Clinical System Improvement ⁵⁰	Stany Zjednoczone	2012	<p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymać ASA w formie do żucia tak szybko, jak to możliwe i kontynuować leczenie do końca życia. Dawka nasycająca tienopirydyny jest zalecana dla pacjentów, u których planuje się wykonanie PCI: klopidogrel w dawce 300-600 mg lub prasugrel w dawce 60 mg podane przed zabiegiem.</p> <p>Pacjenci ze STEMI, którzy poddawani są niepierwotnej PCI, powinni otrzymać następujące substancje:</p> <p>Pacjenci, którzy zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu oraz otrzymali klopidogrel, powinni kontynuować stosowanie klopidogrelu jako tienopirydyny z wyboru.</p> <p>Pacjenci, którzy zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu i nie otrzymali tienopirydyny, powinni otrzymać dawkę nasycającą klopidogrelu 300-600 mg.</p> <p>Pacjenci, którzy nie zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu, powinni otrzymać a bo klopidogrel (300-600 mg), gdy znana jest anatomia i planowana PCI lub prasugrel (60 mg) niezwłocznie i nie później niż 1 godzinę po PCI.</p> <p>Przytacza się także zalecenia FDA, aby rozważyć podanie innych leków przeciwplatek lub inne dawkowanie klopidogrelu u pacjentów, którzy wykazują słaby metabolizm klopidogrelu do formy aktywnej.</p>
National Institute for Health and Clinical Excellence ⁵¹⁵²	Wielka Brytania	2013 (STEMI) 2010 (NSTEMI)	<p>T kagrelor – rekomendacja NICE</p> <p>Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence z 2013 r. w oparciu o dokument "Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE technology appraisal guidance 236" (2011 r.) rekomendują stosowanie tikagreloru w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w niskich dawkach przez okres do 12 miesięcy jako opcja leczenia pacjentów z STEMI planowanych do leczenia za pomocą PCI, NSTEMI oraz UA.</p> <p>STEMI</p>

Organizacja	Kraj	Rok	Wytyczne
			<p>Zgodnie z algorytmem leczenia przedstawionym w wytycznych, natychmiast po klinicznym rozpoznaniu STEMI powinno się zastosować u pacjentów kwas acetylosalicylowy, następnie po podjęciu decyzji o wykonaniu pierwotnej PCI należy dołączyć jeden z leków przeciwplatekcyjnych (klopidogrel, tikagrelor lub prasugrel). Obecnie NICE nie rekomenduje prasugrelu w STEMI, do czasu aż obowiązujący dokument "Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention" (NICE technology appraisal guidance 182) zostanie zaktualizowany (planowana data zakończenia aktualizacji: sierpień 2014). Zostanie przeprowadzona nowa ocena uwzględniająca niższą cenę generycznego klopidogrelu, co może mieć wpływ na efektywność kosztową prasugrelu.</p> <p>UA/NSTEMI</p> <p>Jak najszybciej należy podać dawkę nasycającą kwasu acetylosalicylowego 300 mg, a w przypadku przeciwwskazań do podania aspiryny, zastąpić ją klopidogrelem.</p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych należy zastosować dawkę nasycającą 300 mg klopidogrelu w skojarzeniu z aspiryną. Podobnie należy postąpić u pacjentów, u których planowana jest PCI w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Leczenie klopidogrelem w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny powinno być kontynuowane przez 12 miesięcy.</p> <p>Prasugrel – rekomendacja NICE</p> <p>W oparciu o dokument "Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention" (NICE technology appraisal guidance 182) oraz uwzględniając najnowsze wytyczne NICE dla STEMI z 2013, stosowanie prasugrelu jest zalecane jako opcja terapeutyczna w skojarzeniu z aspiryną jedynie dla pacjentów z cukrzycą, którzy przeszli PCI lub dla pacjentów, u których wystąpiła zakrzepica w stencie w trakcie leczenia klopidogrelem.</p>
Critical Pathways in Cardiology ⁵³	Stany Zjednoczone	2011	<p>W rekomendacjach zaleca się stosowanie leku przeciwplatekcyjnego, jakim jest prasugrel w terapii OZW. Najnowsze dane wskazują, że tikagrelor może być obiecującym lekiem przeciwplatekcyjnym u pacjentów z OZW. Tikagrelor jest doustnym antagonistą ADP. Podaje się go w dawce nasycającej 180 mg i później w dawkach 90 mg dwa razy dziennie. Tikagrelor wydaje się równie skuteczny jak prasugrel i nie powoduje zwiększenia ryzyka ogólnych krwawień. Powoduje także zmniejszenie śmiertelności. Można spodziewać się, że tikagrelor będzie lekiem przeciwplatekcyjnym, który będzie zastępował prasugrel i klopidogrel w leczeniu pacjentów z OZW.</p>

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 10. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Brilique, 90 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. EAN 5909990820238
Substancja czynna	Tikagrelor
Droga podania	Podanie doustne.
Kod ATC	B01AC24, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny
Mechanizm działania	Brilique zawiera tikagrelor, należący do chemicznej klasy cyklopentylotriazolopirymidyn (CPTP), który jest selektywnym antagonistą receptora adenozynodifosforanowego (ADP) działającym na receptor ADP P2Y ₁₂ , co może zapobiegać aktywacji i agregacji płytek zależnej od ADP. Tikagrelor jest aktywny po podaniu doustnym i w sposób odwracalny działa na receptor płytkowy ADP P2Y ₁₂ . Tikagrelor nie ma wpływu na miejsce wiązania ADP, ale jego interakcja z receptorem płytkowym ADP P2Y ₁₂ zapobiega przekazywaniu sygnału.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna EU/1/10/655/001-006
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 03 grudnia 2010 r. 2. 03 grudnia 2010 r.
Wnioskowane wskazanie	Brilique (tikagrelor) u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Stosowanie produktu leczniczego Brilique należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 180 mg (2 tabletki o mocy 90 mg) i kontynuować leczenie dawką 90 mg dwa razy na dobę. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Brilique powinni codziennie stosować również kwas acetylosalicylowy (ASA), jeśli nie jest to indywidualnie przeciwwskazane. Po zastosowaniu dawki początkowej kwasu acetylosalicylowego (ASA), dawka podtrzymująca ASA, w trakcie leczenia lekiem Brilique, powinna wynosić od 75 do 150 mg. Czas trwania leczenia powinien wynosić do 12 miesięcy, chyba że istnieją wskazania kliniczne do przerwania stosowania produktu. Doświadczenie dotyczące stosowania leku dłużej niż 12 miesięcy jest ograniczone. U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW), przedwczesne przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwplatekowego, również produktem Brilique, może skutkować zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego spowodowanych chorobą podstawową. Dlatego należy unikać przedwczesnego przerywania leczenia. Należy także unikać błędów w schemacie dawkowania. W przypadku pominięcia dawki produktu Brilique pacjent powinien zastosować tyko jedną tabletkę 90 mg (następną dawkę) zgodnie z przyjętym schematem dawkowania. U pacjentów stosujących kłopidogrel możliwa jest bezpośrednia zmiana terapii na lek Brilique, jeśli jest taka potrzeba. Nie badano zmiany terapii z prasugrelu na produkt Brilique.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brilique, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] lub z uniesieniem odcinka ST [STEMI]), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przeszłokrojnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne krwawienie patologiczne. Krwotok śródczaszkowy w wywiadzie. Umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby.

u dorosłych pacjentów z OZW i eGFR <60 ml/min przy przyjęciu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym,

	Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir, atazanawir) jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do istotnego zwiększenia narażenia na tikagrelor.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 12. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[redacted]
Kat. dostępności refundacyjnej	[redacted]
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Tabela 13 Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie dla wnioskowanej interwencji

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
Europa	Wielka Brytania	CRD	b.d.	-	-
		NICE	pozytywna	10.2011	Tikagrelor w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny jest wskazany przez okres do 12 miesięcy jako opcja terapeutyczna u dorosłych z OZW: z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), u których zostanie wykonana pierwotna PCI; z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI); z niestabilną dławicą piersiową. W przypadku podejmowania decyzji o leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej t kagrelorem istotne znaczenie mają: wiek co najmniej 60 lat, przebyty zawał serca, przebyte CABG, choroba wieńcowa ze zwężeniem 50% lub więcej w co najmniej dwóch naczyniach, przebyty udar niedokrwienny lub TIA, cukrzyca, choroba tętnic obwodowych, przewlekłe zaburzenia czynności nerek.
		NHSC	pozytywna	06.2008	Tikagrelor jest wskazany w zapobieganiu zakrzepowym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (w tym zawał serca i udar mózgu) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI)).
		GMMMG	pozytywna	06.2012	Tikagrelor jest rekomendowany w skojarzeniu z aspiryną przez 12 miesięcy w prewencji zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z STEMI/NSTEMI/UA, którzy przeszli interwencję wieńcową. U pozostałych pacjentów lekiem pierwszego wyboru pozostaje kłopidogrel.
		AWMSG	b.d.	-	-

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
		SMC	pozytywna	05.2011	Tikagrelor jest wskazany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce przeciwzakrzepowej u dorosłych pacjentów z OZW (niestabilna dusznica bolesna, zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST), u których planowane są zabiegi PCI lub CABG. W leczeniu skojarzonym z aspiryną tikagrelor wykazał znaczne zmniejszenie częstości zdarzeń niedokrwiennych w porównaniu z innymi lekami przeciwplatekowymi, bez znaczącego zwiększenia częstości występowania ciężkich krwawień.
	Francja	HAS	pozytywna	12.2011	Zaleca się umieszczenie na liście leków refundowanych i na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego tikagreloru we wskazaniu ostre zespoły wieńcowe.
	Belgia	INAMI	b.d.	-	-
		KCE	b.d.	-	-
	Holandia	CVZ	b.d.	-	-
		GR	b.d.	-	-
		ZonMw	b.d.	-	-
	Szwecja	SBU	b.d.	-	-
	Szwecja	TLV	pozytywna	06.2011	Zaleca się umieszczenie na liście leków refundowanych tikagreloru wskazanego w prewencji przeciwzakrzepowej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.
	Dania	DACEHTA	b.d.	-	-
	Czechy	SUKL	b.d.	-	-
	Niemcy	IQWiG	pozytywna	10.2011	Po zakończeniu wczesnej oceny technologii medycznej, jaką jest tikagrelor, IQWiG wydał pozytywną opinię dotyczącą leczenia przeciwplatekowego, przy czym znaczne korzyści będą odnosić pacjenci z NSTEMI i niestabilną dławicą piersiową. W przypadku pacjentów ze STEMI brak dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści w populacjach STEMI
Ameryka Północna	USA	AHRQ	b.d.	-	-
		FDA	pozytywna	07.2011	FDA rekomenduje stosowanie tikagreloru w ostrych zespołach wieńcowych, z zaznaczeniem, że skojarzona dzienna dawka aspiryny nie może być większa niż 100 mg.
	Kanada	CADTH	pozytywna (pod warunkiem obniżenia)	11.2011	Tikagrelor w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym jest wskazany w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z OZW, którzy będą leczeni farmakologicznie lub

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
			ceny)		PCI, lub CABG. Dzienny koszt t kagreloru w dawce 90 mg dwa razy dziennie wynosi 2,96 \$ i jest wyższy od kosztu kłopidogrelu w dawce 75 mg dziennie, który wynosi 2,58 \$.
Ameryka Południowa	Argentyna	IECS	b.d.	-	-
	Brazylia	DECIT-CGATS	b.d.	-	-
Australia i Oceania	Australia	PBAC	pozytywna	2011	Zaleca się finansowanie tikagreloru (Brilinta) w tabletkach 90 mg w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa) w połączeniu z aspiryną.
	Nowa Zelandia	HSAC	b.d.	-	-

Legenda: b.d. – brak rekomendacji.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wnioskodawca w oparciu o wytyczne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza kliniczna, powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, tj. technologii opcjonalnych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, w analizach uwzględnił kłopidogrel jako podstawowy komparator.

Spośród leków przeciwplatek rozważano:

- Leki hamujące aktywność cyklooksygenazy (COX-1) - kwas acetylosalicylowy (ASA) jest podawany niezależnie od innego leczenia przeciwplatekowego i nie może stanowić komparatora dla tikagreloru.
- Antagoniści platekowego receptora glikoproteiny IIb/IIIa - abciximab, tirofiban, eptifibatyd, które podaje się w postaci wlewów dożylnych - Ze względu na sposób podania oraz miejsce w wytycznych postępowania klinicznego, leki z tej grupy nie mogą stanowić komparatorów dla tikagreloru.
- Antagoniści receptora P2Y₁₂: tienopirydyny i cyklopentilo-triazolo-piryminy (analogi ATP) –
 - Tienopirydyny (tiklopidyna, kłopidogrel, prasugrel) podawane są doustnie w postaci proleku.
- Tiklopidyna, nie jest stosowana w praktyce klinicznej, stąd wartość tego leku jako komparatora dla tikagreloru jest ograniczona;
- Prasugrel, nowy lek z grupy tienopirydyn, ma podobny mechanizm działania jak kłopidogrel. W Polsce prasugrel ma ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej i nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych;
- Kłopidogrel, który jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwplatekowym.
 - Cyklopentilo-triazolo-piryminy (analogi ATP) - Podobnie jak tienopirydyny, leki z tej grupy wykazują wysokie powinowactwo do receptora P2Y₁₂.
- Tikagrelor,
- Kangrelor, który ze względu na krótki okres połowicznego rozpadu (3-6 minut) podaje się dożylnie;
- Eelinogrel, który może być podawany doustnie i dożylnie; lek ten znajduje się w II fazie badań klinicznych (jedno badanie zostało zakończone, zakończenie drugiego zaplanowano na kwiecień 2010 r.).^{liv}

Na szczególną uwagę w tej grupie leków zasługuje kłopidogrel. Mechanizm działania kłopidogrelu powoduje nieodwracalne zahamowanie funkcji płytek krwi (utrzymujące się do końca życia danej populacji płytek, 7-10 dni). Zaobserwowano, że profil farmakodynamiczny kłopidogrelu różni się pomiędzy pacjentami, co ma odzwierciedlenie w skuteczności leczenia. Pacjenci, u których kłopidogrel nie wykazuje działania przeciwplatekowego, są bardziej narażeni na wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przyczyną niejednakowej efektywności kłopidogrelu jest jego metabolizm. Różnice te mają podłoże genetyczne i dotyczą najczęściej aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (głównie CYP2C19), które odpowiadają za przekształcenie proleku w aktywną część cząsteczkę.^{lv, lvi, lvii}

Kłopidogrel jest obecnie refundowany w ramach listy leków refundowanych z odpłatnością 30% w zależności od jednostki chorobowej przez okres:

- do 30 dni w przypadku stanu po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI),
- do 12 miesięcy w przypadku stanu po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI),
- do 6 tygodni od implantacji stentu w miażdżycy objawowej naczyń wieńcowych leczonej stentami metalowymi,

- do 12 miesięcy od implantacji stentu w miażdżycy objawowej naczyń wieńcowych leczonej stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki.

Tabela 14 Charakterystyka komparatora - Kłopidogrel




Substancja czynna	clopidogrelum
Droga podania	
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inh bitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny, Kod ATC: B01AC-04.
Mechanizm działania	Kłopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego aktywnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit kłopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek, kłopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Aktywny metabolit kłopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y ₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego, płytki poddane działaniu kłopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Kłopidogrel hamuje również agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP. Ponieważ aktywny metabolit kłopidogrelu powstaje na skutek metabolizmu regulowanego przez enzymy CYP450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich aktywność może być zahamowana przez inne leki, nie u wszystkich pacjentów dochodzi do oczekiwanego zahamowania agregacji płytek krwi.
Wskazania do stosowania	U dorosłych w profilaktyce przeciwzakrzepowej w objawowej miażdżycy: <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwinnym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) oraz rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych. • U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent w czasie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA); ○ Z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w skojarzeniu z ASA, u pacjentów u których planowano leczenie zachowawcze kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego.
Dawka i schemat dawkowania	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli i osoby w podeszłym wieku: Kłopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę, z jedzeniem lub bez jedzenia. <p>U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg i następnie kontynuować dawką 75 mg na raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się aby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny efekt obserwowano po 3 miesiącach. ○ Z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od dawki nasycającej 300 mg, a następnie podawać dawkę 75 mg raz na dobę w skojarzeniu z ASA i lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U pacjentów powyżej 75. roku życia leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć bez podawania dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu

u dorosłych pacjentów z OZW i eGFR <60 ml/min przy przyjęciu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym,

	<p>objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowania klopidogrelu i ASA w tym modelu leczenia.⁶</p> <p>Osoby ze słabo metabolizującym izoenzymem CYP2C19 gorzej odpowiadają na leczenie klopidogrelem. Dotąd nie ustalono optymalnego dawkowania klopidogrelu u osób słabo metabolizujących.</p> <p>Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone.</p> <p>Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień jest ograniczone.</p>
Ograniczenia do stosowania	<p>Zmienna indywidualna odpowiedź na klopidogrel.</p> <p>Interakcje z inhibitorami pompy protonowej. Badania wykazały, że inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza omeprazol zmniejszają działanie przeciwplatek klopidogrelu i efektywność kliniczną klopidogrelu, prawdopodobnie przez hamowanie enzymu CYP2C19.^{lviii, lix, lx, lxi, lxii, lxiii}</p> <p>Oporność lub nieskuteczna terapia klopidogrelem uwarunkowana genetycznie. Według badań klinicznych odsetek braku odpowiedzi na leczenie klopidogrelem wynosi od 4% do 30% w ciągu 24 godzin.^{lxiv, lxv}</p> <p>Nieodwracalne działanie przeciwplatek klopidogrelu ogranicza możliwość stosowania go u pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji. Istnieje możliwość wystąpienia krwawień u pacjentów wymagających zabiegu rewaskularyzacji w ciągu 5 dni od podania klopidogrelu.^{lxvi}</p> <p>Stosunkowo powolny początek działania.</p> <p>Trudności w ustaleniu optymalnej dawki klopidogrelu.</p>
Status finansowania	<p>Dostępne na polskim rynku produkty klopidogrelu są współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych pacjentowi za odpłatnością 30% w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST do 30 dni stosowania; • stan po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST do 12 miesięcy stosowania; • miażdżyca objawowa naczyń wieńcowych leczona stentami metalowymi (do 6 tygodni od implantacji stentu) lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki (do 12 miesięcy od implantacji stentu) w celu zapobiegania zakrzepom. <p>Klopidogrel znajduje się w grupie limitowej nr 23.1: „Doustne leki przeciwplatekowe – klopidogrel”, a podstawą limitu jest preparat Agregex. W poniższej tabeli zestawiono refundowane preparaty klopidogrelu.</p>

W toku prac analitycznych wystąpiono do ekspertów z prośbą o wyrażenie swojej opinii w stosunku do rozpatrywanej technologii. Agencja otrzymała 4 stanowiska eksperckie. Odpowiedzi zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia eksperta
	<p>Rekomendowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) jest stosowanie właśnie tikagreloru albo prasugrelu, a jeżeli nie są one dostępne - wtedy klopidogrel.</p>
	<p>W ostrej fazie OZW jest to lek (tikagrelor) pierwszego wyboru i zalecany do kontynuowania przez 12 miesięcy.</p> <p>Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010;31:2501-2555.</p> <p>Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011;32:2999-3054.</p> <p>ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569-2619.</p>
	<p>1. Ticagrelor (180-mg loading dose, 90 mg twice daily) is recommended</p>

⁶ Należy zwrócić uwagę na rozbieżności między dawkami zarejestrowanymi (dawka wysycająca 300 mg) a dawkami zalecanymi w wytycznych (dawka wysycająca 600 mg).

Ekspert	Opinia eksperta
[REDACTED]	<p>for all patients at moderate-to-high risk of ischaemic events (e.g. elevated troponins) , regardless of initial treatment strategy and including those pre-treated with clopidogrel (which should be discontinued when ticagrelor is commenced).</p> <p>2.An ADP-receptor blocker is recommended in addition to aspirin IA (In patients wirth STEMI treated by primary PCI): Prasugrel, Ticagrelor, Clopidogrel</p>
[REDACTED]	<p>Wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwplatek u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, obowiązujące w Polsce zalecają:</p> <p>Tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2x dz) zaleca się u wszystkich chorych z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwienych (np. z podwyższonym stężeniem troponin) niezależnie od początkowej strategii leczenia, również w grupie osób stosujących uprzednio kłopidogrel zalecenie klasy I poziom referencyjności B. U chorych , którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu zaleca się stosowanie kłopidogrelu - zalecenie klasy IA.</p> <p>Obowiązujące zalecenia nie formułują jednoznacznie jaki preparat przeciwplatekowy powinien być stosowany w grupie chorych z upośledzoną funkcją nerek, nadmieniają tylko, że dla tikagreloru brak jest konieczności modyfikowania dawki przy niewydolności nerek oraz, że brak jest danych o stosowaniu preparatu u chorych dializowanych.</p> <p>Źródło: Suplement V Kardiologii Polskiej Grudzień 2011</p> <p>Wytyczne dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST zalecają stosowanie tikagreloru w klasie IB</p> <p>Źródło;Suplement VI Kardiologia Polskiej grudzień 2012 tom70</p>

Tabela 16 Opinie ekspertów klinicznych dotyczące szacowanej liczby osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem

[REDACTED]			
Szacowana liczba osób w Polsce ze wskazaniem			
<p>Z danych Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego za rok 2012 wynika, że leczono przy pomocy zabiegów PCI 78.747 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (STEMI – 28.278, NSTEMI – 23.411, niestabilna ch. wieńcowa – 27.058). W ogólnej populacji w USA stwierdzono 16.8% osób z niewydolnością nerek (3). Z danych z badania PLATO, w którym dane dotyczące poziomu kreatyniny były dostępne u 15.202 pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi u 21% wskaźnik GFR (wg reguły Cockcrofta-Gaulta) był <60 ml/min/1.73m² (lub u 16.8% wg reguły MDRD). Zakładając średnio w Polsce u pacjentów z OZW leczonych przy pomocy zabiegów PCI odsetek tych z GFR<60 na 19% otrzymujemy populację 78.747 x 19% = 14.202</p>	<p>Liczba ostrych zespołów wieńcowych w Polsce roczni to około 120 tys – 130 tys pacjentów (szacunki oparte na Ogólnopolskim Rejestrze OZW) i ponad 100 tys angioplastyk (dane z Bazy Danych AISN PTK). Liczby oceniające grupę chorych z upośledzoną funkcją nerek są bardzo różne, podają one od 30 do 50% populacji. Oznacza to, że liczba osób, u których technologia wskazana na początku formularza po objęciu jej refundacją wyniosłaby około 40 000 do 50 000 pacjentów rocznie, przy czasie stosowania leku 6 do 9 miesięcy.</p>	<p>W Polsce rocznie jest hospitalizowanych od 120 do 140 tys. pacjentów z OZW, z czego 40 tys STEMI, 50 tys. NSTEMI, a pozostali to niestabilna choroba wieńcowa. Te liczby są ekstrapolacją z PL-ACS (Polskiego Rejestru OZW, prof. Polonski, prof. Gasior, dr hab. Marek Gierlota – Śląskie Centrum Chorob Serca, Zabrze), publikacje - Kardiol Pol chyba rok. 2007. Istnieje strona WWW tego rejestru. Ponieważ mowa o leczeniu przez 12 miesięcy = 1 rok, zatem incidence = prevalence. Oszacowanie liczby pts z GFR < 60 ml jest trudniejsze. W Rejestrze Zawałów Serca ANIN (lata 2001-2002) tacy chorzy to dokładnie 30% wszystkich. Skądinąd wiadomo, że wśród NSTEMI taki odsetek powinien być wyższy. Myślę, że można założyć, że spośród wszystkich pts z OZW około 40% spełniłoby kryterium GFR < 60. A zatem od 48 do 56 tys. pts rocznie.</p>	<p>Około 15% chorych z OZW. Populacja chorych z OZW to około 120 000 chorych rocznie, dla wskazanej grupy – OZW z upośledzoną funkcją nerek to około 15 000 chorób.</p>

u dorosłych pacjentów z OZW i eGFR <60 ml/min przy przyjęciu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym,

pacjentów, u których z uwagi na poprawę rokowania powinno raczej stosować się tikagrelor, a nie klopidogrel. W/w wyliczenia dotyczą wyłącznie pacjentów z OZW leczonym interwencyjnie; w badaniu PLATO 64% pacjentów było leczonych przy pomocy zabiegów PCI, a 10% operacyjnie (CABG).			
---	--	--	--

Tabela 17 Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zasadności ograniczenia populacji do pacjentów z OZW i e GFR poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki

Zasadność ograniczenia wnioskowanej populacji do pacjentów ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW			
Tak, w świetle dostępnych badań.	Optimalnie lek powinien być stosowany w szeroko rozumianej grupie chorych z ostrym zespołem wieńcowym . Mając na względzie korzystne efekty stosowania tikagreloru w populacji pacjentów z upośledzoną funkcją nerek (vide referencje powyżej) w porównaniu do klopidogrelu, uważam, że ograniczenie refundacji do tej grupy chorych jest sensowne , gdyż przy ograniczeniach finansowych pozwoli stosować lek w grupie, która może najwięcej skorzystać. Jednak podtrzymuje wszystkie uwagi wymienione w punkcie 2 mogące stanowić problem przy tak określonej refundacji.	Mam wątpliwości co do zasadności . Nie ma chyba wyjaśnienia mechanistycznego, dlaczego tikagrelor miałby szczególnie korzystnie wypadać na tle klopidogrelu u pacjentów z obniżonym GFR (poza takim – jeżeli tikagrelor jest skuteczniejszy i bezpieczniejszy od klopidogrelu, to u pacjentów z wyjściowo wyższym ryzykiem i powikłań niedokrwiennych, i krwotocznych, a takimi są pacjenci z obniżonym GFR, jego przewaga może być bardziej widoczna). Domyślam się, że podmiot odpowiedzialny próbuje ograniczyć grupę docelową i zwiększyć szanse na uzyskanie refundacji.	Jeżeli nie ma możliwości refundacji stosowania tikagreloru dla wszystkich chorych z OZW zgodnie z wytycznymi, zapewne z powodów finansowych, celowe jest rozpatrzenie wniosku dla grupy chorych zwiększonego ryzyka, jakim są chorzy z współistniejącą upośledzoną funkcją nerek . Pod względem merytorycznym, dane publikowane potwierdzają celowość refundacji.

Tabela 18 Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zastępowanych technologii przez technologię wnioskowaną

Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję			
Tikagrelor w przypadku przyznania refundacji zastąpi klopidogrel w/w wskazaniu.	Refundacja tikagreloru we wskazaniu określonym na początku formularza zastąpi częściowo lub całkowicie w wymienionym wskazaniu dotychczas stosowany klopidogrel.	Zastąpiony zostanie klopidogrel i to moim zdaniem w prawie 100%, chyba że refundacja obejmie też prasugrel, wtedy łącznie te leki wyprą klopidogrel. W praktyce sadzę, że w momencie włączenia leku nie będzie się zwracało uwagi na GFR (tym bardziej, że na ogół podanie leku następuje już w momencie wysunięcia podejrzenia OZW, przed wykonaniem badań laboratoryjnych, a więc bez znajomości GFR). Być może ustali się praktyka, że po ustaleniu, że GFR jest < 60 ml, tikagrelor zostanie pacjentowi	Stopniowe zastępowanie leczenia klopidogrelem w OZW przez tikagrelor.

u dorosłych pacjentów z OZW i eGFR <60 ml/min przy przyjęciu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym,

		wypisany na 12 mies. leczenia ambulatoryjnego (z refundacją), a w przypadku, jeżeli okaże się, że GFR jest = lub > 60 ml, lekarz przedstawi pacjentowi alternatywe: tikagrelor bez refundacji lub zmiana na kłopidogrel.	
--	--	--	--

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Tabela 19. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu, kategoria dostępności refundacyjnej: leki dostępne w aptece na receptę – na podstawie OBWIESZCZENIA MINISTRA ZDROWIA z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. Załącznik A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym; Grupa limitowa 23.1, Doustne leki przeciwplatekcyjne – klopidogrel

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Agregex, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990754748	19,87	21,06	26,72	30%	8,02
Areplex, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991167011	33,48	35,49	26,72	30%	22,45
Carder, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990760244	23,76	25,19	26,72	30%	12,14
Clopidix, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990625826	21,00	22,26	26,72	30%	9,22
Clopidogrel Apotex, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (PVC/PE/PVDC/Alu)	5909990774401	24,84	26,33	26,72	30%	13,29
Clopidogrel GSK, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt. Alu/Alu)	5909990768776	21,60	22,90	26,72	30%	9,86
Clopidogrel KRKA, tabl. powł., 75 mg	28 szt.	5909991029388	18,36	19,46	25,12	30%	7,54
Clopidogrel Teva, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (blist. Alu/Alu)	5909990718245	24,84	26,33	26,72	30%	13,29
Clopigamma, tabl. powł., 75 mg	28 tabl.	5909990775750	23,76	25,19	26,72	30%	12,14
Clopinovo, tabl. powł., 75 mg	28 tabl.	5909990768141	32,94	34,92	26,72	30%	21,88
Cloropid, tabl. powł., 75 mg	28 tabl.	5909990851300	16,63	17,63	23,28	30%	6,98
Egitromb, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990724536	42,12	44,65	26,72	30%	31,61
Grepid, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (PVC/PVDC/alu)	5909990727667	17,60	18,66	24,32	30%	7,30
Pegorel, tabl. powł., 75 mg	28 tabl.	5909990793730	17,66	18,72	24,38	30%	7,31
Plavocorin, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990762729	23,76	25,19	26,72	30%	12,14
Tessyron, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990764006	18,36	19,46	25,12	30%	7,54
Trogran, tabl., 75 mg	28 tabl.	5909990762194	24,68	26,16	26,72	30%	13,12
Trombex, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (but.)	5909990712793	30,24	32,05	26,72	30%	19,01
Trombex, tabl. powł., 75 mg	30 tabl. (but.)	5909990712809	38,19	40,48	28,63	30%	26,32
Trombex, tabl. powł., 75 mg	90 tabl. (but.)	5909990712830	106,92	113,34	85,89	30%	64,48
Vixam, tabl., 75 mg	30 tabl.	5909990866533	23,76	25,19	28,63	30%	11,03
Zyllt, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (blist. OPA/AL/PVC)	5909991109219	21,00	22,26	26,72	30%	9,22

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy



Ze względu na postać farmaceutyczną – drogę podania, mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, za właściwy komparator dla ocenianej interwencji wskazano kłopidogrel.

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdej opcji terapeutycznej, wraz z komentarzem analityka AOTM przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[Redacted]	[Redacted]	Wybór zasadny – najczęściej stosowany komparator, podobny mechanizm działania, zalecany w rekomendacjach klinicznych

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca w swojej analizie zidentyfikował 7 opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądu systematycznego piśmiennictwa opisujące skuteczność lub bezpieczeństwo tikagreloru, prasugrelu i kłopidogrelu. Żaden z przeglądów nie dotyczył populacji wnioskowanej. Zestawienie przeglądów przedstawia poniższa tabela.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

<p>Deeks 2011</p>	<p>Cel: ocena zastosowania TGR w OZW Typ badania: przegląd systematyczny Data wyszukiwania: 18.04.2011 Włączone badania: PLATO, DISPERSE-2</p>	<p>Populacja: bd Interwencja: TGR Komparator: bd Punkt końcowy: bd Kryteria wyłączenia: bd</p>	<p>Tikagrelor zapewnia selektywne i odwracalne zahamowanie indukowanej przez ADP agregacji płytek krwi, z szybszym początkiem i końcem działania niż klopidogrel i jest skuteczny w leczeniu pacjentów z OZW, z lub bez uniesienia odcinka ST. W dużym badaniu PLATO, tikagrelor okazał się bardziej skuteczny niż klopidogrel w zapobieganiu incydom niedokrwinnym i wiązał się z ogólnym zmniejszeniem śmiertelności w tej populacji pacjentów. Ryzyko poważnych krwawień, w tym krwawień związanych z CABG, nie różnił się od tego, obserwowanego u pacjentów stosujących klopidogrel, choć tikagrelor wiązał się z częstszym występowaniem ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG i krwawień wewnątrzczaszkowych zakończonych zgonem, choć te ostatnie występują rzadko.</p> <p>Aby ostatecznie określić pozycję tikagreloru w terapii OZW, konieczne są porównawcze badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami przeciwplatekowymi, w tym z prasugrelem.</p> <p>Obecnie dostępne dane kliniczne wskazują, że tikagrelor jest obiecującą opcją w leczeniu pacjentów z OZW i może mieć szczególne zastosowanie w grupach wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwiniowych lub u pacjentów nie reagujących na leczenie klopidogrelem.</p>																				
			<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1330 967 1525 1126"></td> <td data-bbox="1525 967 1727 1126"></td> <td data-bbox="1727 967 1928 1126"></td> <td data-bbox="1928 967 2161 1126"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1330 1126 1525 1206"></td> <td data-bbox="1525 1126 1727 1206"></td> <td data-bbox="1727 1126 1928 1206"></td> <td data-bbox="1928 1126 2161 1206"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1330 1206 1525 1286"></td> <td data-bbox="1525 1206 1727 1286"></td> <td data-bbox="1727 1206 1928 1286"></td> <td data-bbox="1928 1206 2161 1286"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1330 1286 1525 1366"></td> <td data-bbox="1525 1286 1727 1366"></td> <td data-bbox="1727 1286 1928 1366"></td> <td data-bbox="1928 1286 2161 1366"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="1330 1366 1525 1409"></td> <td data-bbox="1525 1366 1727 1409"></td> <td data-bbox="1727 1366 1928 1409"></td> <td data-bbox="1928 1366 2161 1409"></td> </tr> </table>																				

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru (Brilique®) stosowanego u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Wnioskodawca przeprowadził analizę zarówno dla wnioskowanej populacji docelowej pacjentów OZW z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min, jak również w populacji ogólnej i we wszystkich predefiniowanych podgrupach badania PLATO.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

[Redacted text block]

Analityk AOTM uznał strategię wyszukiwania autorów AKL wnioskodawcy za wystarczająco czułą, a wyszukiwanie za zgodne z wytycznymi HTA. W ramach weryfikacji Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania z datą odcięcia 30.01.2014 r. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia przed ani po dacie złożenia wniosku.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 22. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[Redacted]	[Redacted]	Kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące populacji szersze w stosunku do wnioskowanego wskazania, ale uwzględniające wnioskowaną populację docelową

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	[REDACTED]	[REDACTED]	Kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące interwencji ocenianej zgodnie z wnioskiem
Komparatory	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak uwag
Punkty końcowe	[REDACTED]	-	Brak uwag
Typ badań	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak uwag
Inne	[REDACTED]	-	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa kontrolowane badania kliniczne z randomizacją (PLATO oraz DISPERS-2) na podstawie 37 opracowań pierwotnych. Dodatkowo, w oparciu o referencje zidentyfikowano jedną pracę. W toku przeszukiwań abstraktów konferencyjnych z konferencji organizowanych przez ACC (American College of Cardiology) i ESC (European Society of Cardiology) zidentyfikowano 24 abstrakty konferencyjne, z których ekstrahowano dane opisujące wymienione wcześniej kontrolowane badania kliniczne.

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Charakterystyka	Populacja	Interwencja i komparator	Punkty końcowe																																			
PLATO	<ul style="list-style-type: none"> Wieloośrodkowe (862) w 43 krajach RCT, III fazy, Podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane, <p>Testowanie hipotez typu: <i>superiority</i></p> <p>Ocena skuteczności: analiza zgodnie z intencją leczenia (ITT).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa: do analizy bezpieczeństwa włączono 18 421 (TGR:9235, KLO:9186) pacjentów.</p> <p>Jakość badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jadad wg wnioskodawcy: 5 pkt. AOTM wg wnioskodawcy: IIA <p>Czas leczenia/obserwacji: planowany: 6-12 miesięcy, mediana 277 dni</p> <p>Utrata z badania: 2186 (TGR) i 1999 (KLO)</p> <p>Kryteria włączenia: Wiek ≥ 18 lat, Hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST lub bez, z objawami w ciągu ostatnich 24 godzin, objawy niedokrwienia utrzymujące się ≥ 10 minut w spoczynku oraz ≥ 2 z następujących: Zmiany w EKG wskazujące na niedokrwienie, Podwyższone biomarkery wskazujące nekrozę mięśnia sercowego: troponiny I lub T, CK-MB, Jeden z następujących punktów: ≥ 60 lat, wcześniejszy zawał mięśnia sercowego lub zabieg CABG, choroba wieńcowa z $\geq 50\%$ stenozą w ≥ 2 naczyniach, wcześniejszy udar niedokrwienno, przejściowy atak niedokrwienno, zwężenie naczyń szyjnych $\geq 50\%$ lub rewaskularyzacja naczyń mózgowia; cukrzyca; choroba naczyń obwodowych; <u>chroniczne zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Kryteria wyłączenia: Cięża lub karmienie piersią, Przeciwwskazania do stosowania kłopidogrelu, Przyjmowanie doustnej terapii antykoagulacyjnej, bez możliwości jej przerwania, Terapia fibrynolityczna planowana lub rozpoczęta w ciągu 24 godzin, Ustna lub dożylna terapia silnymi inhibitorami CYP3A, substratami CYP3A, aktywatorami CYP3A, Zwiększone ryzyko incydentów rzadkoskurczu, Incydent sercowo-naczyniowy z komplekacją PCI, PCI przed pierwszą dawką leku, Konieczność dializowania, Trombocytopenia lub anemia, Inne schorzenia zwiększające ryzyko lub wpływające na wynik badania (nowotwór, wstrząs kardiogeniczny, ciężka niestabilność hemodynamiczna).</p>	<p>Średni wiek:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie TGR: 62,0 w grupie KLO: 62,0 <p>Liczba pacjentów:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grupa OZW N = 18 624</th> <th colspan="2">n</th> </tr> <tr> <th>TGR</th> <th>KLO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ogółem randomizowanych</td> <td>9 333</td> <td>9 291</td> </tr> <tr> <td>STEMI</td> <td>3496</td> <td>3530</td> </tr> <tr> <td>UA</td> <td>1549</td> <td>1563</td> </tr> <tr> <td>NSTEMI</td> <td>4005</td> <td>3950</td> </tr> <tr> <td>PCI</td> <td>3 752</td> <td>3 792</td> </tr> <tr> <td>INVASIVE</td> <td>6 732</td> <td>6 676</td> </tr> <tr> <td>CABG</td> <td>770</td> <td>814</td> </tr> <tr> <td>MEDICAL</td> <td>2 601</td> <td>2 615</td> </tr> <tr> <td>DIABETES</td> <td>2 326</td> <td>2 336</td> </tr> <tr> <td>GENETICS</td> <td>5 137</td> <td>5 148</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zgodnie z informacją zawartą w raporcie ERG - pacjenci z eGFR < 60 ml/min stanowili populację predefiniowaną (PLATO MEDICAL) Klirens kreatyniny w badaniu oznaczano metodą Cockcroft-Gault i MDRD</p>	Grupa OZW N = 18 624	n		TGR	KLO	Ogółem randomizowanych	9 333	9 291	STEMI	3496	3530	UA	1549	1563	NSTEMI	4005	3950	PCI	3 752	3 792	INVASIVE	6 732	6 676	CABG	770	814	MEDICAL	2 601	2 615	DIABETES	2 326	2 336	GENETICS	5 137	5 148	<p>Grupa badana: TGR: 180 mg dawka nasycająca \rightarrow 90 mg x2/dobę (dawka podtrzymująca) + ASA przy PCI – dodatkowa dawka 90 mg</p> <p>Grupa kontrolna: KLO: 300-600 mg dawka nasycająca \rightarrow 75 mg (dawka podtrzymująca) + ASA przy PCI – dodatkowa dawka 300 mg</p> <p>Dawkowanie ASA:</p> <ul style="list-style-type: none"> 75-100 mg, chyba że nietolerancja leku 325 mg dawka nasycająca, jeśli brak wcześniejszej terapii ASA 325 mg dozwolone przez 6 mcy po wszczępieniu stentu 	<p>Ocena skuteczności:</p> <p>I-rzędowy: złożony – czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał, udar,</p> <p>II-rzędowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał, udar w subpopulacji kierowanej do leczenia inwazyjnego</p> <p>II-rzędowy dodatkowy: zgon z każdej przyczyny, zawał lub udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, nawracająca, ciężka choroba niedokrwienna serca, nawracająca choroba niedokrwienna serca, przemijający udar niedokrwienno lub inne zdarzenie zakrzepowe, zawał mięśnia sercowego, udar, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zgon z każdej przyczyny zakrzepca w stencie</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>I-rzędowy: duży krwotok</p> <p>II-rzędowy: małe krwawienie duszność bradyarytmia in. działania niepożądane wyniki badań laboratoryjnych</p>
Grupa OZW N = 18 624	n																																						
	TGR	KLO																																					
Ogółem randomizowanych	9 333	9 291																																					
STEMI	3496	3530																																					
UA	1549	1563																																					
NSTEMI	4005	3950																																					
PCI	3 752	3 792																																					
INVASIVE	6 732	6 676																																					
CABG	770	814																																					
MEDICAL	2 601	2 615																																					
DIABETES	2 326	2 336																																					
GENETICS	5 137	5 148																																					
DISPERSE-2	<ul style="list-style-type: none"> Wieloośrodkowe (152) w 14 krajach, RCT, II fazy, Podwójnie zaślepienie, podwójnie maskowane. <p>Testowanie hipotez typu: <i>bd</i></p> <p>Ocena skuteczności: analiza zgodnie z intencją leczenia (ITT).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa: do analizy bezpieczeństwa włączono 984 pacjentów</p> <p>Jakość badania wg wnioskodawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jadad= 3 pkt. 	<p>Średni wiek:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie TGR1: 64 w grupie TGR2: 63 w grupie KLO: 62 <p>Liczba pacjentów: N=990</p> <p>Grupa badana 1: n=334</p>	<p>Grupa badana 1: TGR: 90 mg x2/dobę + ASA</p> <p>Grupa badana 2: TGR: 180 mg x2/dobę + ASA</p> <p>Pacjenci z grupy badanej 1 i 2 byli subrandomizowani do dawki nasycającej 270 mg</p>	<p>Ocena skuteczności:</p> <p>I-rzędowy: Bezpieczeństwo i tolerancja jako całkowita liczba ciężkich i niewie kich krwawień (z wyjątkiem krwawień minimalnych) zaobserwowanych w ciągu 4 tygodni trwania badania</p> <p>II-rzędowy: Łączna i poszczególna liczba zawałów mięśnia sercowego (w</p>																																			

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

<p>- AOTM = IIA Czas leczenia/obserwacji: do 3 miesięcy (1, 2 lub 3 mce); średnio 56 dni Utrata z badania: 20 (TGR1) +23 (TGR2) +20 (KLO)</p> <p>Kryteria włączenia: wiek ≥ 18 lat, hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST w ciągu 48 godzin, objawy niedokrwienne ≥ 10 minut w spoczynku w postaci: podwyższonych biomarkerów troponiny I lub T, CK-MB lub podwyższonego dwukrotnie poziomu CK, lub zmiany w EKG wskazujące na niedokrwienie.</p> <p>Kryteria wyłączenia: Ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST ≥ 20 minut, ≥ 48 godzin od pojawienia się objawów lub PCI przed randomizacją, Brak stenoz naczyń wieńcowych na angiografie, Krwawienia w wywiadzie, wrzody żołądka i dwunastnicy, Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze $> 180/100$ mm Hg, zaburzenia krwotoczne, Duży zabieg chirurgiczny lub uraz w ciągu 30 dni, Tętniak wewnątrzczaszkowy lub malformacje naczyniowe, CABG w ciągu 3 miesięcy do randomizacji, Udar niekrwotoczny w ciągu 30 dni do randomizacji, Nowotwór, Ustna terapia antykoagulacyjna w ciągu 7 dni do randomizacji lub konieczność stałej terapii, Stała terapia nieselektywnymi NLPZ, digoksynami, silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 lub substratami cytochromu P450 3A4, Terapia trombolityczna w ciągu 7 dni, Przeciwwskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego, Nietolerancja laktozy, poziom kreatyniny > 3.0 mg/dl (265 μmol/l), Rozpoznane schorzenie wątroby lub $> 2x$ podwyższone AlaT lub $> 1,5$ podwyższona bilirubina, Hb < 10 g/dl (6.2 mmol/l), płytki $< 100 \times 10^9/l$.</p>	<p>Grupa badana 2: n=323 Grupa kontrolna: n=327</p>	<p>TGR</p> <p>Grupa kontrolna: KLO: 300 mg dawka nasycająca \rightarrow 75 mg (dawka podtrzymująca) + ASA przy PCI – dodatkowa dawka 300 mg</p> <p>Dawkowanie ASA: 325 mg dawka nasycająca, potem 75-100 mg</p>	<p>tym zawałów niemych), zgonów, udaru, oraz częstości występowania nawrotu niedokrwienia monitorowane Holterem w ciągu pierwszych 4 do 7 dni po randomizacji</p>
--	--	---	---

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) nie odnaleziono badań klinicznych spełniających kryteria włączenia i dotyczących populacji zgodnej z wnioskiem.

W ramach analizy przeprowadzono porównanie bezpośrednie oceny skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru versus kłopidogrel.

W badaniach włączonych do opracowania, ocenianymi punktami końcowymi i ich składowymi były standardowe wskaźniki stosowane w kardiologii, z ogólnie przyjętymi definicjami. W zakresie bezpieczeństwa zaś oceniano powikłania krwotoczne, które zostały zdefiniowane odmiennie niż w klasyfikacji TIMI.

Tabela 24. Definicje punktów końcowych w badaniu PLATO i DISPERSE-2.

Punkt końcowy	Definicja w badaniu PLATO	Definicja w badaniu DISPERSE-2
Punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej		
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych oraz zgon z przyczyny nieustalonej	bd
Zawał	Definicja uniwersalna Bez uwzględnienia zawałów niemych (patologiczne załamki Q przy braku objawów niedokrwienia serca)	uwzględniono zawał niemy
Udar	Ogniskowa utrata funkcji neurologicznych spowodowana przez zdarzenie niedokrwienne lub krwotoczne, z objawami utrzymującymi się przez 24 godziny lub prowadzące do śmierci	bd
Zakrzepica w stencie	Kryteria Academic Research Consortium <u>ostra</u> - do 24 godzin, <u>podostra</u> — do 30 dni, <u>późna</u> — do 1 roku, <u>bardzo późna</u> — ponad rok od implantacji stentu <u>Pewna zakrzepica w stencie – poza</u> potwierdzeniem zakrzepicy w stencie w badaniu anatomicznym lub po analizie materiału aspirowanego podczas trombektomii, w trakcie wykonywania interwencji przeszłokrojowej rozpoznanie pewnej zakrzepicy w stencie musi spełniać 2 warunki: 1. angiograficznie potwierdzona zakrzepica jako: — przepływ TIMI 0 z zamknięciem w stencie lub w segmencie położonym 5 mm dystalnie bądź proksymalnie w stosunku do stentu z obecnością skrzepliny, — przepływ TIMI 1, 2 lub 3 od stentu lub w segmencie położonym 5 mm dystalnie lub proksymalnie w stosunku do stentu z obecnością skrzepliny; oraz 2. co najmniej jedno z poniższych w ciągu 48 godzin: — objawy niedokrwienia mięśnia sercowego (typowy ból wieńcowy trwający dłużej niż 20 min), — nowe zmiany w EKG sugerujące niedokrwienie, — typowe zmiany markerów martwicy miokardium. <u>Prawdopodobna zakrzepica w stencie</u> - niewyjaśniony zgon w ciągu 30 dni od implantacji stentu lub zawał serca w obszarze (strefie) unaczynienia tętnicy, w którym implantowano stent, bez angiograficznego potwierdzenia zakrzepicy, po wykluczeniu innych przyczyn. <u>Możliwa zakrzepica w stencie</u> - rozważana w przypadkach niewyjaśnionego zgonu po 30 dniach od zabiegu implantacji stentu.	punkt końcowy nie uwzględniany w badaniu
Punkty końcowe dotyczące krwawień		
Duże krwawienie zagrażające życiu	Śmiertelne lub wewnątrzczaszkowe, lub wewnątrzserdzeniowe, z tamponadą serca lub wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem tętniczym, wymagające podania leków lub interwencji chirurgicznej, z towarzyszącym spadkiem poziomu hemoglobiny >50 g/l lub koniecznością przetoczenia co najmniej 4 jednostek krwinek czerwonych	Śmiertelne lub wewnątrzczaszkowe, lub wewnątrzserdzeniowe, z tamponadą serca lub wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem tętniczym,

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

		wymagające podania leków lub interwencji chirurgicznej, z towarzyszącym spadkiem poziomu hemoglobiny >50 g/l lub koniecznością przetoczenia co najmniej 4 jednostek krwinek czerwonych
Duże krwawienie	Krwawienie, które doprowadziło do istotnego upośledzenia (np. krwawienie wewnętrzne z trwałą utratą wzroku) lub krwawienie związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o 30 -50 g/l, lub wymagające przetoczenia 2 - 3 jednostek. krwi	Krwawienie, które doprowadziło do istotnego upośledzenia (np. krwawienie wewnętrzne z trwałą utratą wzroku) lub krwawienie związane ze spadkiem stężenia hemoglobiny o 30 -50 g/l, lub wymagające przetoczenia 2 - 3 jednostek. krwi
Małe krwawienie	Każde krwawienie wymagające interwencji medycznej, ale nie spełniające kryteriów dużego krwawienia	Każde krwawienie wymagające interwencji medycznej lub przetoczenia 1 jednostki krwi
Minimalne krwawienie	Krwawienie nie wymagające interwencji medycznej	Każde inne krwawienie nie spełniające powyższych kryteriów

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca zidentyfikował dwa badania, opisane w pełnych raportach, w których komparatorem dla tikagrelor był kłopidogrel: PLATO, DISPERSE-2. Badania były sponsorowane przez producenta leku (AstraZeneca).

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz szczegółowo omówiono elementy ich metodyki.

Wnioskodawca ocenił jakość włączonych badań odpowiednio na 5 punktów w skali Jadad – badanie PLATO oraz 3 punkty w skali Jadad – badanie DISPERSE-2, co w drugim przypadku było spowodowane brakiem opisu przyczyn utraty pacjentów z badania oraz sposobu i szczegółów zaślepienia. Podsumowując, badania były bardzo dobrej lub umiarkowanej jakości. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy badania sklasyfikowano w kategorii II A według klasyfikacji AOTM, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach, i podwójnym zaślepieniem ograniczającym wpływ czynników psychologicznych podczas oceny skuteczności terapii. Ocena jakości dowodów naukowych dokonana przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną Agencji.

Pod względem dawkowania leków, protokół badania PLATO przewidywał podanie dawki wysycającej tikagreloru i kłopidogrelu, a następnie kontynuowanie terapii dawką podtrzymującą. W badaniu DISPERSE-2, pacjenci randomizowani do grupy kłopidogrelu otrzymywali dawkę nasycającą, a następnie kontynuowali terapię dawką podtrzymującą. Pacjenci z grup tikagrelor 90 mg i tikagrelor 180 mg byli dodatkowo randomizowani do podgrup otrzymujących lub nie dawkę nasycającą tikagreloru. W obu badaniach pacjenci otrzymywali dodatkowo kwas acetylosalicylowy. Przeciwwskazaniem była nietolerancja kwasu acetylosalicylowego.

W przypadku komparatorów w obu badaniach komparatorem dla tikagreloru był kłopidogrel. Oba badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby i w obu proces randomizacji był skuteczny – wewnątrz poszczególnych badań analizowane populacje były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej.

Badanie PLATO objęło populację pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (STEMI, NSTEMI, UA) z objawami, które wystąpiły w ciągu 24 godzin poprzedzających randomizację. Badanie DISPERSE-2 objęło populację pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST.

W badaniu PLATO protokół badania przewidywał 12-miesięczny okres obserwacji, ale pacjenci opuszczali badanie w 6. lub 9. miesiącu, jeśli osiągnięta została docelowa liczba 1780 zdarzeń składających się na

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim była śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar. W badaniu DISPERSE-2 protokół badania przewidywał 1-3-miesięczny okres obserwacji.

Badanie PLATO przeprowadzono w oparciu o analizę ITT. Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów. Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu DISPERSE-2 autorzy nie podali informacji na temat ewentualnej analizy ITT.

Protokoły badań zostały opisane i nie uległy zmianie w trakcie ich przeprowadzenia. Metody statystyczne zostały szczegółowo opisane w obu badaniach. Uzasadnienie liczebności badanej populacji podano tylko w badaniu PLATO.

Analizę efektywności klinicznej tikagreloru przeprowadzono w całej populacji chorych z OZW, ale również w subpopulacjach pacjentów, w tym w populacji wnioskowanej tj. populacji pacjentów z OZW, u których eGFR przy przyjęciu wynosi <60 ml/min. Należy zauważyć jednak, że wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji we wnioskowanej subpopulacji dostępne są tylko w badaniu PLATO i nie są to wszystkie analizowane w badaniu punkty końcowe. Wyniki dowodzące skuteczności terapii tikagrelorem, dostępne dla tej subpopulacji, dotyczą jedynie ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar oraz zgonu z każdej przyczyny.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania włączone do analizy oceniano pod względem heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej. Po uwzględnieniu okresów leczenia oraz przeanalizowaniu metodologii włączonych badań wnioskodawca nie wykonał metaanalizy wyników.

Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Poza ograniczeniami analizy zaadresowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji określili dodatkowe ograniczenia jakim podlega AKL.

Ograniczenia analizy wg analityków AOTM

Siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu zarówno do skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii tikagrelorem wnioskodawca uznał za dość dużą, wskazując, że dane pochodzą z ograniczonej liczby badań, ale dotyczą wielolicznej populacji: 18 624 pacjentów – badanie PLATO i 990 pacjentów – badanie DISPERSE-2. Należy mieć jednak na uwadze, że populacja wnioskowana jaką stanowią pacjenci ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min jest mniej liczna w badaniu i objęła, w zależności od metody obliczania klirensu kreatyniny, od 2 562 pacjentów przy metodzie MDRD do 3 237 pacjentów przy metodzie Cockcroft-Gault. Subpopulacja, której dotyczy wniosek, została wyodrębniona jedynie w jednym badaniu (PLATO MEDICAL – zdefiniowana przed badaniem).

Jakościową syntezę wyników można ocenić jako czytelną, wynik badań przedstawiono zarówno w tabelach, jak i formie opisowej. Jednakże konstrukcja analizy nie może zostać uznana za poprawną i kompletną, gdyż nie pozwala na łatwą weryfikację wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, z uwagi na brak przedstawienia wartości p w poszczególnych punktach końcowych, które były dostępne w publikacji źródłowej James 2010.

Większość wyników dotyczących punktów końcowych dostępnych dla populacji ogólnej, nie była dostępna dla populacji wnioskowanej. Są to m.in.:

- Złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar,
- Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca,

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

	Tikagrelor			Klopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Metoda szacowania klirensu – Cockcroft-Gault, N=3 237	-	252	0,173	-	339	0,22	0,74 [0,64, 0,87]	0,0002
Metoda szacowania klirensu – MDRD, N=2 562	-	189	16,4	-	268	22,4	0,71 [0,59, 0,84]	0,0001

Tabela 26 Zgon z każdej przyczyny – pacjenci OZW eGFR <60 ml/min przy przyjęciu – na podst. analizy wnioskodawcy i publikacji James 2010

	Tikagrelor			Klopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Metoda szacowania klirensu – Cockcroft-Gault, N=3 237	-	252	0,173	-	339	0,22	0,74 [0,64, 0,87]	0,0002
Metoda szacowania klirensu – MDRD, N=2 562	-	189	16,4	-	268	22,4	0,71 [0,59, 0,84]	0,0001

Obliczenia Agencji

Dodatkowo analitycy Agencji dokonali obliczeń dla ryzyka względnego wystąpienia punktów końcowych opisanych w badaniu James 2010. Obliczenia przeprowadzono za pomocą oprogramowania RevMan 5.1.

Wyniki wskazują, że tikagrelor istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar oraz zgonu z każdej przyczyny w stosunku do klopidogrelu.

Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela, wyniki istotne statystycznie oznaczono czcionką **bold**.

Tabela 27 Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – pacjenci z OZW eGFR <60 ml/min przy przyjęciu

Populacja	Tikagrelor			Klopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Metoda szacowania klirensu – Cockcroft-Gault, N=3 237	-	252	0,173	-	339	0,22	0,74 [0,64, 0,87]	0,0002
Metoda szacowania klirensu – MDRD, N=2 562	-	189	16,4	-	268	22,4	0,71 [0,59, 0,84]	0,0001

Tabela 28 Zgon z każdej przyczyny - pacjenci z OZW eGFR <60 ml/min przy przyjęciu

Populacja	Tikagrelor			Klopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Metoda szacowania klirensu – Cockcroft-Gault, N=3 237	-	144	10	-	209	14	0,69 [0,56, 0,85]	0,0004
Metoda szacowania klirensu – MDRD, N=2 562	-	109	9,6	-	173	14,9	0,63 [0,50, 0,80]	0,0001

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Z uwagi na fakt, że wnioskowane wskazanie dotyczy jedynie subpopulacji pacjentów OZW z eGFR <60 ml/min przy przyjęciu, analitycy AOTM podjęli decyzję o przedstawieniu w niniejszej analizie weryfikacyjnej jedynie danych dotyczących bezpieczeństwa interwencji w tej subpopulacji.

Analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy opiera się na 3 pierwszorzędowych punktach końcowych:

- krwawienia ciężkie, kryteria badania;
- krwawienia zakończone zgonem;
- krwawienia śródczaszkowe;

oraz 5 punktach drugorzędowych:

- ciężkie krwawienia niezwiązane z CABG, kryteria badania;
- ciężkie krwawienia niezwiązane z CABG, kryteria TIMI;
- ciężkie lub niewielkie krwawienia, kryteria badania;
- ciężkie lub niewielkie krwawienia, kryteria TIMI;
- duszności.

Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela, wyniki istotne statystycznie oznaczono czcionką **bold**.

Tabela 29 Powikłania krwotoczne i duszności w 12-miesięcznej obserwacji - pacjenci OZW eGFR <60 ml/min przy przyjęciu – na podst. analizy wnioskodawcy i publikacji James 2010

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Obliczenia Agencji

Dodatkowo analitycy Agencji dokonali obliczeń dla ryzyka względnego wystąpienia powikłań opisanych w badaniu James 2010. Jedynie dla duszności stwierdzono istotnie statystycznie częstsze ich występowanie w grupie tikagreloru w porównaniu do kłopidogrelu. W pozostałych przypadkach różnice nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela, wyniki istotne statystycznie oznaczono czcionką **bold**.

Tabela 30 Powikłania krwotoczne i duszności w 12-miesięcznej obserwacji - pacjenci OZW eGFR <60 ml/min przy przyjęciu

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Działania niepożądane wg ChPL

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Brilique do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: duszność, krwawienie z nosa, krwotok z żołądka i jelit, krwawienia podskórne lub do skóry właściwej, siniaczenie, krwotok w miejscu zabiegu.

Działania niepożądane, które były najczęściej zgłaszane przez pacjentów leczonych tikagrelorem w ramach badania PLATO stanowiły: duszność, siniaczenie i krwawienia z nosa. Występowały one częściej niż u pacjentów z grupy leczonej kłopidogrellem.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) w celu sprawdzenia, czy w analizie wnioskodawcy nie pominięto komunikatów i ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanego leku, oraz czy nie pojawiły się nowe komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku (po dacie złożenia wniosku).

Na stronie European Medicines Agency (EMA) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa tikagreloru.

Na stronie FDA odnaleziono następujące informacje:

- Brilinta (tikagrelor) podobnie jak inne leki przeciwplatekcyjne może powodować znaczące, niekiedy śmiertelne krwawienia.
- Nie należy stosować preparatu Brilinta u osób z aktywnym krwawieniem lub krwotokiem wewnątrzczaszkowym w wywiadzie.
- Jeżeli to możliwe należy panować nad krwawieniami bez przerywania stosowania preparatu Brilinta. Przerwanie leczenia może prowadzić do zwiększenia ryzyka kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych.
- Preparat Brilinta należy stosować w skojarzeniu z aspiryną, a właściwa dawka podtrzymująca to 75-100 mg raz dziennie.
- Wyższe dawki aspiryny (powyżej 100 mg) mogą zmniejszać skuteczność preparatu Brilinta.
- Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia krwawień i łatwiejszego tworzenia siniaków, a także o tym, że zatrzymanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj.
- Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania nieprzewidzianych, przedłużonych lub nadmiernych krwawień oraz obecności krwi w stolcu lub w moczu.
- Pacjenci muszą zostać poinformowani o tym, że dzienna dawka aspiryny nie może przekraczać 100 mg. Nie powinno się przyjmować preparatów zawierających aspirynę w innych wskazaniach.
- Pacjenci powinni zostać poinformowani o wszystkich lekach na receptę, bez recepty i suplementach diety, które mogą mieć wpływ na ryzyko krwawienia (np. warfaryna, heparyna).
- Pacjenci powinni poinformować lekarza lub dentystę o przyjmowaniu preparatu Brilinta przed jakąkolwiek operacją lub procedurą stomatologiczną.

Informacje te są zgodne z odnalezionymi przez wnioskodawcę.

Źródło: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM264004.pdf>

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa kontrolowane badania kliniczne z randomizacją (PLATO oraz DISPERSE-2) na podstawie 37 opracowań pierwotnych. Dodatkowo, w oparciu o referencje zidentyfikowano jedną pracę. Zidentyfikowano 24 abstrakty konferencyjne, z których ekstrahowano dane opisujące wymienione wcześniej kontrolowane badania kliniczne.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Brilique do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: duszność, krwawienie z nosa, krwotok z żołądka i jelit, krwawienia podskórne lub do skóry właściwej, siniaczenie, krwotok w miejscu zabiegu.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tikagreloru w profilaktyce wtórnej ostrych zespołów wieńcowych. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library,
- Embase,

oraz medyczny serwis internetowy CRD (Center for Reviews and Dissemination).

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 prac spełniających kryteria wyszukiwania, (6 wskazanych przez wnioskodawcę, w ramach prac wewnętrznych odnaleziono dodatkowo analizę. National Center for Pharmacoeconomics, Irlandia 2011 (Rapid Review)). Pozostałe odnalezione dokumenty były abstraktami konferencyjnymi, w związku z powyższym nie włączono ich do niniejszej analizy.

Tabela 31 odnalezione publikacje

Publikacja	Metodologia, Populacja	Wyniki i Wnioski
Liew 2013 ⁷	<p>Cel: Ocena kosztów-efektywności TKG+ASA w porównaniu z KLO+ASA u pacjentów z OZW ((w oparciu o populację w badaniu PLATO)</p> <p>Typ analizy: CUA.</p> <p>Perspektywa/jednostka monetarna: płatnik publiczny w Australii, \$ AUD</p> <p>Dyskontowanie: 5 % dla wyników zdrowotnych i kosztów,</p> <p>Horyzont czasowy: 10 lat</p> <p>Efekty zdrowotne: badanie PLATO</p>	<p>Średni wzrost długości życia skorygowanej o jakość wynosił 5,754 dla tikagreloru i 5,676 dla klopidogrelu (0,078 QALY na korzyść tikagreloru). Koszty zdyskontowane: 19 132 AUD dla tikagreloru i 18 428 AUD dla klopidogrelu. ICER: 9 031 AUD/QALY dla tikagreloru w porównaniu do klopidogrelu.</p> <p>W perspektywie australijskiej tikagrelor jest opcją kosztowo-efektywną w porównaniu do tikagreloru w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych.</p>
Coleman 2013 ⁸	<p>Cel: Ocena kosztów-efektywności TKG w</p>	<p>W perspektywie 5-letniej oszacowany średni wzrost długości</p>

⁷ Liew D, De Abreu Lourenço R, Adena M, Chim L, Aylward P. Cost-effectiveness of 12-month treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in the management of acute coronary syndromes. Clin Ther. 2013 Aug;35(8):1110-1117.e9

⁸ Coleman CI, Limone BL. Cost-effectiveness of universal and platelet reactivity assay-driven antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2013 Aug 1;112(3):355-62.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Publikacja	Metodologia, Populacja	Wyniki i Wnioski
	<p>porównaniu z KLO u pacjentów wieku 65 lat z OZW i wysoką reaktywnością płytek (32% i 13% odpowiednio 24-48 godzin po rewaskularyzacji oraz po miesiącu)</p> <p>Typ analizy: CUA.</p> <p>Perspektywa/jednostka monetarna: Medicare, \$ USD</p> <p>Dyskontowanie: 3 % dla wyników zdrowotnych i kosztów,</p> <p>Horyzont czasowy: 5 lat</p>	<p>życia skorygowanej o jakość wynosił 3,530 dla tikagreloru i 3,487 dla klopidogrelu. Koszty leczenia wynosiły odpowiednio 32 865 USD dla tikagreloru i 30 214 USD dla klopidogrelu.</p> <p>Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wynosił 61 651 USD/QALY dla t kagreloru w porównaniu do klopidogrelu</p> <p>Jako strategia PRA-driven (ticagrelor u pacjentów z wysoka reaktywnością płytek) ICER wyniósł 40 100 USD/QALY był terapią efektywną kosztowo.</p>
Chin 2013	<p>Cel: Ocean kosztów-efektywności TKG +ASA w porównaniu z KLO+ASA u Pacjentów z OZW (w oparciu o populację w badaniu PLATO)</p> <p>Typ analizy: CUA, CEA.</p> <p>Perspektywa/jednostka monetarna: płatn k publiczny, SGD (Singpur)</p> <p>Dyskontowanie: 3 % dla wyników zdrowotnych i kosztów,</p> <p>Horyzont czasowy: 12 miesięcy/dożywni</p>	<p>Koszty leczenia tikagrelorem wynosiły 27 731 SGD, a klopidogrelem 26 403 SGD (inkrementalny wynik: 1 328 SGD). W grupach leczonych tikagrelorem i klopidogrelem długość życia wzrosła odpowiednio o 11,5 i 11,4 lat. ICER/LYG wynosił 8 730 SGD, a ICER/QALY – 10 136 SGD. Leczenie tikagrelorem w porównaniu z klopidogrelem może być opłacalne z perspektywy publicznego systemu opieki zdrowotnej w Singapurze.</p>
Theidel 2013 ⁹	<p>Cel: Ocean kosztów-efektywności TKG +ASA w porównaniu z KLO+ASA u pacjenci z OZW łącznie (w oparciu o populację w badaniu PLATO), podział na pacjentów ze STEMI i NSTEMI/UA)</p> <p>Typ analizy: CUA, CEA.</p> <p>Perspektywa/jednostka monetarna: płatn k publiczny (Niemcy), EUR.</p> <p>Dyskontowanie: 3 % dla wyników zdrowotnych i kosztów,</p> <p>Horyzont czasowy: dożywni</p>	<p>W perspektywie niemieckiej roczne leczenie tikagrelorem związane jest ze wzrostem długości życia o 0,1796 lat (w populacji NSTEMI/UA 0,1585 LYG, a w populacji STEMI 0,1922 LYG) oraz wzrostem długości życia skorygowanej o jakość o 0,1570 lat (w populacji NSTEMI/UA 0,1421 QALY, a w populacji STEMI 0,1613 QALY). Całkowity średni koszt leczenia tikagrelorem wynosi 11 815 EUR, a klopidogrelem 11 387 EUR. ICER/QALY wynosi 2 728 EUR (ICER/LYG 2 385 EUR). W populacji NSTEMI/UA ICER/QALY wynosi 3 552 EUR (ICER/LYG 3 184 EUR). W populacji STEMI ICER/QALY wynosi 1 700 EUR (ICER/LYG 1 426 EUR).</p> <p>W Niemczech brak jest oficjalnego WTP prognozy, niemniej jednak przyjmując go na poziomie EUR 25,000-38 000 (USD 33,000- 50 000) można uznać terapię za efektywną kosztowo</p>
Nikolic 2013 ¹⁰	<p>Cel: Ocean kosztów-efektywności TKG +ASA w porównaniu z KLO+ASA u pacjentów z OZW łącznie (w oparciu o populację w badaniu PLATO), podział na pacjentów z STEMI, NSTEMI i UA)</p> <p>Typ analizy: CUA, CEA.</p> <p>Perspektywa/jednostka monetarna: płatn k publiczny (Szwecja), EUR.</p> <p>Dyskontowanie: 3 % dla wyników zdrowotnych i kosztów,</p> <p>Horyzont czasowy: dożywni</p>	<p>W perspektywie szwedzkiej leczenie t kagrelorem generuje wzrost kosztów o 362 EUR i wzrost QALY o 0,13 lat w porównaniu z klopidogrelem. Koszt QALY wynosi 2 753 EUR, a koszt LYG 2 372 EUR. W populacji z UA leczenie tikagrelorem generuje wzrost kosztów o 395 EUR i wzrost QALY o 0,11 lat w porównaniu z klopidogrelem. ICER/QALY wynosi 3 652 EUR, a ICER/LYG 3 039 EUR. W populacji z NSTEMI leczenie t kagrelorem generuje wzrost kosztów o 363 EUR i wzrost QALY o 0,13 lat w porównaniu z klopidogrelem. ICER/QALY wynosi 2 727 EUR, a ICER/LYG – 2 329 EUR. W populacji ze STEMI leczenie tikagrelorem generuje wzrost kosztów o 355 EUR i wzrost QALY o 0,13 lat w porównaniu z klopidogrelem. ICER/QALY wynosi 2 781 EUR, a ICER/LYG 2 421 EUR.</p> <p>Wyniki analizy opłacalności wykazują, że leczenie z tikagrelorem w porównaniu z klopidogrelem jest efektywne</p>

⁹ Theidel U, Asseburg C, Giannitsis E, Katus H. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany. Clin Res Cardiol. 2013 Jun;102(6):447-58.

¹⁰ Nikolic E, Janzon M, Hauch O, Wallentin L, Henriksson M; PLATO Health Economic Substudy Group. Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. Eur Heart J. 2013 Jan;34(3):220-8.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Publikacja	Metodologia, Populacja	Wyniki i Wnioski
		kosztowo.
Crespin 2011 ¹¹	<p>Cel: Ocena kosztów-efektywności TKG w porównaniu z lekami przeciw-płytkowymi, których działanie zależy od genotypu, u pacjentów z OZW (>65 r.ż)</p> <p>Typ analizy: CUA</p> <p>Perspektywa/jednostka monetarna: Medicare, USD Dyskontowanie: 3 % dla wyników zdrowotnych i kosztów,</p> <p>Horyzont czasowy: 5 letni</p>	<p>Po roku obserwacji : ICER/QALY wynosił 42 546 USD dla TKG</p> <p>Po 5 latach obserwacji : ICER/QALY wynosi 10 059 USD dla TKG 90,10 dodatkowych QALY, koszt inkrementalny 1040 USD/pacjent). Autorzy wskazali, że w ocenianym horyzoncie czasowym można uzyskać dodatkowo 0,14 LYG (ICER/LYG \$7539)</p> <p>Autorzy konkludują, że tikagrelor jest terapią efektywną kosztowo</p>
National Center for Pharmacoeconomics, Irlandia 2011 ¹²	<p>Cel: Ocena kosztów-efektywności tikagreloru w porównaniu z generykami kłopidogrelu u pacjentów z OZW (badanie PLATO)</p> <p>Typ analizy: CUA.</p> <p>Perspektywa/jednostka monetarna: płatnik publiczny (Irlandia) / €</p> <p>Dyskontowanie: 4% dla wyników zdrowotnych i kosztów,</p> <p>Horyzont czasowy: 40 lat</p>	<p>TGR vs. KLO</p> <p>Populacja ogółem: ICER 2 073 (€/QALY)</p> <p>Populacja NSTEMI : ICER 805 (€/QALY)</p> <p>Populacja UA: ICER 93 (€/QALY)</p> <p>TGR (Brilique®) może być uznany za terapię kosztowo-efektywną w zapobieganiu zakrzepicy u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w systemie opieki zdrowotnej w Irlandii. Rekomendowane jest finansowanie TGR ze środków publicznych w ramach Community Drugs Schemes.</p>

Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących oceny efektywności-kosztów zastosowania tikagreloru u dorosłych pacjentów z OZW, w celu zapobiegania ponownym zdarzeniom sercowo-naczyniowym w perspektywie systemów opieki zdrowotnej w takich krajach jak: USA, Niemcy, Szwecja, Irlandia, Singapur można wnioskować, iż tikagrelor generalnie jest technologią kosztowo-efektywną w porównaniu do kłopidogrelu. Nie odnaleziono analiz odnoszących się do subpopulacji wskazanej we wniosku refundacyjnym.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem opracowania było ocena ekonomiczna tikagreloru (Brilique®) stosowanego u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Populacje docelową w analizie stanowili dorośli pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz poziomem eGFR<60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW.

Wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym.

Ocenianą interwencją stanowi tikagrelor w skojarzeniu z ASA. Komparatorem był kłopidogrel w skojarzeniu z ASA.

¹¹ Crespin DJ, Federspiel JJ, Biddle AK, Jonas DE, Rossi JS. Ticagrelor versus genotype-driven antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis. Value Health. 2011 Jun;14(4):483-91.

¹² Economic Evaluation of Ticagrelor (Brilique®) for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) including patients managed medically, and those who are managed with PCI (Percutaneous Coronary Intervention) or CABG (Coronary Artery Bypass Graft). **Rapid Review**

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Wyniki analizy przedstawiono jako:

- koszty leczenia z perspektywy wspólnej (chorego i płatnika publicznego) i z perspektywy płatnika publicznego
- konsekwencje szacowane jako dodatkowe lata życia (LYG), dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (QALYs),
- analiza efektywności kosztów:
 - ICER (PLN za LYG), ICUR (PLN za QALYs).

Technika analityczna

Analiza danych dotyczących skuteczności leczenia oparta na wynikach badania PLATO wykazała, że terapia tikagrelor w ocenianej populacji jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna od terapii kłopidogrelem w zakresie redukcji ryzyka zarówno złożonych punktów końcowych, w tym zgonu z przyczyn naczyniowych, zawału serca czy udaru, jak i redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn naczyniowych, zgonu z każdej przyczyny oraz zawału serca.

Na podstawie powyższych wyników przeprowadzono analizę efektywności kosztów w oparciu o zaadaptowany do warunków polskich model ekonomiczny. Model analizy został wykonany w programie Microsoft Excel.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej, tj.: chorego i płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Wpływ zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie oceniano w wieloczynnikowej jednoczynnikowej oraz probabilistycznej analizie wrażliwości.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji.

Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty

- koszty leków.

Koszty leków

Ticagrelor

Cena zbytu netto tikagreloru wg danych producenta wynosi – opakowanie zawierające 56 tabletek a 90 mg.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Dodatkowo dane kosztowe obejmują szereg procedur szpitalnych i ambulatoryjnych identyfikowanych na podstawie katalogów świadczeń NFZ (wycena punktowa świadczeń) oraz wyceny punktów rozliczeniowych opartych na kontraktach NFZ w 2013 roku. Analiza przyjętych danych nie wykazała uchybień. Dane kosztowe wyszczególnione w modelu dotyczą:

Procedura szpitalna	Koszt
hospitalizacji na oddziale chorób wewnętrznych	Koszt doby hospitalizacji oszacowano [redacted] na podstawie danych NFZ oraz wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia szpitalnego na [redacted]. Koszt doby hospitalizacji oszacowano na [redacted]
hospitalizacji na oddziale kardiologicznym lub oddziale kardiologii inwazyjnej	Koszt doby hospitalizacji oszacowano [redacted] wartości punktowej obliczonej na podstawie danych NFZ oraz wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia szpitalnego [redacted]. Koszt doby hospitalizacji oszacowano na [redacted]
hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej	Koszt doby na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) oszacowano [redacted]. Koszt doby hospitalizacji na OIOM na podstawie danych NFZ oraz wyceny punktu rozliczeniowego świadczenia szpitalnego na [redacted]
testu wysiłkowego	[redacted]
badania echokardiograficznego	[redacted]
scyntygrafii mięśnia sercowego	[redacted]
badania elektrofizjologicznego w warunkach szpitalnych	[redacted]
badania Holter EKG	[redacted]
scyntygrafii perfuzyjnej płuc	[redacted]
angiografii płucnej	[redacted]
koronarografii	[redacted]
badania CT	Koszt dla każdej z kategorii badania oszacowano na podstawie wyceny poszczególnych badań: CT głowy - [redacted] CT kręgosłupa - [redacted] CT spiralnego - [redacted] CT klatki piersiowej - [redacted] CT jamy brzusznej - [redacted] CT kończyn - [redacted]
badania MRI	[redacted] MRI głowy - [redacted]

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

	MRI kręgosłupa - [REDACTED] MRI klatki piersiowej - [REDACTED] MRI jamy brzusznej - [REDACTED] MRI kończyn- [REDACTED]
wszczepienia stymulatora serca typu dwujamowego	[REDACTED]
wszczepienia kardiowertera-def brylatora	[REDACTED]
użycia kontrpulsacji wewnątrzaoortalnej	[REDACTED]
wspomagania lewej komory	[REDACTED]
przezskórnej plastyki wieńcowej bez wszczepienia stentu	[REDACTED]
stentu nieuwalnającego leku	[REDACTED]
stentu uwalnającego lek (ang. <i>drug eluting stent</i> – DES)	[REDACTED]
zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG)	[REDACTED]
zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) z wymianą zastawki	[REDACTED]
reoperacji związanej z krwawieniem	[REDACTED]
przetoczenia preparatów krwiopochodnych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ czerwonych krwinek, ○ osocza, ○ płytek krwi. 	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Model

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy, Model analizy zbudowano w oparciu o drzewo decyzyjne dotyczące pierwszego roku leczenia oraz modelu Markowa, w którym dokonano ekstrapolacji danych wykraczających poza roczny horyzont analizy badania PLATO. Strukturę drzewa decyzyjnego oparto na danych z badania PLATO. Dane pochodzące z badania PLATO wykorzystano również w modelu Markowa, przy czym uzupełniono je o dane z innych źródeł (dane dotyczące ryzyka zgonu z przyczyn naczyniowych pochodzą z populacji szwedzkiej, dane dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia w populacji ogólnej pochodzą z tablic GUS).

W konstrukcji modelu drzewa decyzyjnego wykorzystano główne punkty końcowe oceniane w badaniu PLATO (zgon, zawał lub udar). Analiza danych w pierwszym roku objęła wszystkie zdarzenia (w tym powikłania krwotoczne), które zaobserwowano w trakcie badania PLATO. W modelu Markowa nie uwzględniono bezpośrednio danych związanych z działaniami niepożądanymi. Szczegółowo przedstawiono stany zdrowia wykorzystane w modelu Markowa, w których pacjenci przechodzą z jednego stanu do innego w rocznych cyklach zgodnie z określonym prawdopodobieństwem zmiany stanu zdrowia.

Zgodnie z założoną strukturą modelu, oszacowano parametry prawdopodobieństwa przejść dla:

- zawału niekończący się zgonem,

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

- udaru niekończący się zgonem,
- zgonu.

Tabela 34. Stany zdrowia przedstawione w modelu.

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wnioskodawca do oszacowania rocznych prawdopodobieństw zdarzeń wykorzystał analizę przeżywalności, które zostały przeliczone na wartości prawdopodobieństwa. Wyniki dla modelu opisanego rozkładem Weibulla, oceniające całą populacja badania PLATO, sparametryzowano [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Koszty leczenia w poszczególnych stanach zdrowia

Koszty opieki zdrowotnej związane z każdym ze stanów zdrowia uwzględnionych w modelu krótkoterminowym zostały opracowane na podstawie rzeczywistego zużycia zasobów w badaniu klinicznym PLATO. Dane na temat zużycia zasobów przez każdego pacjenta biorącego udział w badaniu PLATO, dotyczyły m.in. liczby dni hospitalizacji, liczby interwencji (np. CABG i PCI), badań diagnostycznych i zużycia zasobów związanych z wystąpieniem krwawień. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia

Wartości użyteczności zostały oparte na wynikach EQ-5D zebranych w badaniu PLATO. Szczegółowe założenia przedstawiono w analizie wnioskodawcy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analizowane scenariusze

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz najbardziej prawdopodobny opisany wcześniej założeniami analizy (wykonanej z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] oraz scenariusze minimalny i maksymalny zdefiniowane zestawem analizowanych zmiennych niepewnych (analiza wieloczynnikowa), którym przyporządkowano wartości skrajne według założeń jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Ograniczenia według wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Ograniczenia wg Agencji

Agencja nie zidentyfikowała dodatkowych ograniczeń.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Pomimo ograniczeń, przyjęte założenia uznano za właściwe
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywočním (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Testowano poprawność wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym, aby zweryfikować ich wiarygodność.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy -

Analiza podstawowa Wnioskodawcy

	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (tikagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt					
Zyskane lata życia					
QALYs					

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Wyniki analizy jednoczynnikowej wskazują, że leczenie tikagrelor w porównaniu z klopidogrelem jest kosztowo-efektywne.

Analiza scenariuszowa

Tabela 41. Wyniki analizy scenariuszowej

wariant minimalny – perspektywa wspólna, horyzont dożywni.					
	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (tikagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt					
Zyskane lata życia					
QALYs					
wariant maksymalny – perspektywa wspólna, horyzont dożywni.					
	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (tikagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt					
Zyskane lata życia					
QALYs					

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

[Redacted]

[Redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted]

4.5.2. Wyniki analizy -

[Redacted]

Analiza podstawowa

[Redacted]

	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (tikagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
Zyskane lata życia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
QALYs	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

[Redacted]

Analiza scenariuszowa

[Redacted]

	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (tikagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
Zyskane lata życia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
QALYs	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (tikagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Zyskane lata życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALYs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

4.5.3. Wyniki analizy

Analiza podstawowa

	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (tikagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Zyskane lata życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Analiza scenariuszowa

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (tikagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt					
Zyskane lata życia					
QALYs					
	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (tikagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt					
Zyskane lata życia					
QALYs					
Koszt					
Zyskane lata życia					
QALYs					

[Redacted text block]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

4.5.4. Wyniki analizy -

[Redacted text block]

Analiza podstawowa

[Redacted text block]

	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (tikagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
--	------------	-------------	------------------------------------	------	--------------

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Koszt					
Zyskane lata życia					
QALY					

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Analiza scenariuszowa

	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (tikagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt					
Zyskane lata życia					
QALYs					
	Tikagrelor	Klopidogrel	Różnica (t kagrelor – klopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt					
Zyskane lata życia					
QALYs					
Koszt					
Zyskane lata życia					
QALYs					

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

4.5.5. Obliczenia własne Agencji

Analitycy AOTM nie zidentyfikowali błędów w analizie Wnioskodawcy.

Z uwagi na zmianę podstawy limitu dla kłopidogrelu, dokonano korekty obliczeń i wprowadzono następujące zmienne dla komparatora: koszt DDD z perspektywy NFZ: 0,64925 zł (z podstawy aktualnego limitu);

Analiza podstawowa, korekta AOTM

	Tikagrelor	Kłopidogrel	Różnica (tikagrelor – kłopidogrel)	ICER	Cena progowa

	Tikagrelor	Kłopidogrel	Różnica (tikagrelor – kłopidogrel)	ICER	Cena progowa

	Tikagrelor	Kłopidogrel	Różnica (tikagrelor – kłopidogrel)	ICER	Cena progowa
Koszt					
Zyskane lata życia					
QALY					

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących oceny efektywności-kosztów zastosowania tikagreloru u dorosłych pacjentów z OZW, w celu zapobiegania ponownym zdarzeniom sercowo-naczyniowym w perspektywie systemów opieki zdrowotnej w takich krajach jak: USA, Niemcy, Szwecja, Irlandia, Singapur, Irlandia można generalnie wnioskować, iż w znamiennej większości przypadków tikagrelor jest technologią kosztowo-efektywną w porównaniu do kłopidogrelu. Nie odnaleziono analiz odnoszących się do subpopulacji wskazanej we wniosku refundacyjnym.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych [redacted] w przypadku refundacji produktu leczniczego Brilique (tikagrelor), stosowanego u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, [redacted].

Populacja i wielkość sprzedaży

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego..

Horyzont czasowy

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Kluczowe założenia

W analizie przedstawiono skutki finansowe dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusz istniejący w którym przedstawiono koszty związane z refundacją kłopidogrelu w docelowej populacji [redacted];
- scenariusz nowy w którym przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją tikagreloru i kłopidogrelu

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wynikiem analizy wpływu na budżet jest koszt inkrementalny wyrażony jako różnica pomiędzy kosztem scenariusza istniejącego i kosztem scenariusza nowego.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty (kategoria kosztów: koszty medyczne bezpośrednie):

- refundacji leków,

[redacted]

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Koszty refundacji kłopidogrelu

Koszt refundacji tikagreloru

Koszt refundacji tikagreloru w dawce 90 mg w opakowaniu 56 tabletkowym dla tych założeń wyniesie , a koszt refundacji dobowej terapii tikagrelorem w dawce 180 mg/dobę wyniesie zatem

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów			
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek				
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)				

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, w PLN

W związku z brakiem refundacji wnioskowanej technologii, składowa wydatków na tę technologię w aktualnych rocznych wydatkach podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Tabela 57 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy AOTM nie zidentyfikowali błędów w analizie wnioskodawcy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 58 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – z uwzględnieniem cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 59 Różnica pomiędzy wyliczeniami analityków, a wnioskodawcy z uwzględnieniem aktualnego obwieszczenia

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Brilique (tikagrelor), stosowanego u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty związane z refundacją kłopidogrelu w docelowej populacji w [Redacted], oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

z refundacją tikagreloru i kłopidogrelu.

- -
 -
- -
 -
- -
 -

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

W ramach niniejszej analizy w dniu 20 stycznia 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie baz informacji medycznej tj. EMBASE, PubMed, The Cochrane Library oraz stron internetowych Agencji HTA tj. CADTH (Kanada), HAS (Francja), NICE (Wielka Brytania), PBAS (Australia), SBU (Szwecja), QWIG (Niemcy), SMC (Szkocja) oraz innych w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego w przedmiotowym wskazaniu, a także rekomendacji finansowych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 19 wytycznych postępowania klinicznego oraz 15 rekomendacji finansowych.

Tabela 61. Rekomendacje kliniczne

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja kliniczna dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2013	<p>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI) są oparte na wytycznych ESC z 2012 r. :</p> <p>jednorazową dawkę wysycającą ASA 150-300 mg doustnie, w tym również w postaci preparatu do żucia lub 80-150 mg i.v., a następnie dawkę podtrzymującą 75-100 mg/dobę w połączeniu z tikagrelorem (180 mg dawki wysycającej oraz 90 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym) lub prasugrelem (60 mg dawki wysycającej oraz 10 mg/dobę dawki podtrzymującej) lub w zależności od dostępności leku. Kłopidogrel w dawce wysycającej 600 mg, a następnie dawce podtrzymującej 75 mg/dobę jest zalecany jedynie w przypadku, w którym tikagrelor lub prasugrel są przeciwwskazane lub niedostępne.</p> <p>W przypadku braku przeciwwskazań i gdy pierwotna PCI nie może być wykonana w zalecany czasie, wytyczne zalecają wdrożenie leczenia fibrynolitycznego oraz przeciwplatekowego w ciągu 12 godzin od początku objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> •konieczne jest doustne lub dożylnie podanie ASA (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB); •kłopidogrel jest wskazany w połączeniu z ASA (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IA). <p>Zalecane dawkowanie leków przeciwplatekowych podczas leczenia reperfuzyjnego oraz bez leczenia reperfuzyjnego umieszczono w tabeli poniżej.</p>
	<p>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesieniem odcinka ST :</p> <p>Jednorazowa dawka wysycającą ASA 150-300 mg doustnie, a następnie dawkę podtrzymującą 75-100 mg/dobę w połączeniu z tikagrelorem (180 mg dawki wysycającej oraz 90 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym) lub prasugrelem (60 mg dawki wysycającej oraz 10 mg/dobę dawki podtrzymującej) w zależności od dostępności leku. Kłopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie dawce podtrzymującej 75 mg/dobę, jest zalecany tylko w przypadku, gdy chorzy nie mogą otrzymać tikagreloru lub prasugrelu.</p> <p>Stosowanie prasugrelu lub tikagreloru należy rozważyć u pacjentów z zakrzepicą w stencie, do której doszło podczas nieprzerwanego leczenia kłopidogrelem – klasa IIB, poziom C</p>
European Society of	Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z OZW z uniesieniem odcinka ST (STEMI)

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja kliniczna dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
<p>Cardiology (ESC)</p> <p>2012</p>	<p>Wytyczne ESC zalecają jednorazową dawkę wysycającą ASA 150-300 mg doustnie, w tym również w postaci preparatu do żucia lub 80-150 mg i.v., a następnie dawkę podtrzymującą 75-100 mg/dobę w połączeniu z tikagrelorem (180 mg dawki wysycającej oraz 90 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym) lub prasugrelem (60 mg dawki wysycającej oraz 10 mg/dobę dawki podtrzymującej) lub w zależności od dostępności leku. Kłopidogrel w dawce wysycającej 600 mg, a następnie dawce podtrzymującej 75 mg/dobę jest zalecany jedynie w przypadku, w którym tikagrelor lub prasugrel są przeciwwskazane lub niedostępne. Zalecane przez wytyczne ESC leki przeciwplatekcyjne dla pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), u których zastosowano pierwotne leczenie reperfuzyjne (PCI) przedstawiono w tabeli poniżej</p> <p>W przypadku braku przeciwwskazań i gdy pierwotna PCI nie może być wykonana w zalecany czas, wytyczne zalecają wdrożenie leczenia fibrynolitycznego oraz przeciwplatekowego w ciągu 12 godzin od początku objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konieczne jest doustne lub dożylne podanie ASA • kłopidogrel jest wskazany w połączeniu z ASA <p>Wytyczne rekomendują 12-miesięczny okres leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (niezależnie od sposobu rewaskularyzacji) oraz 6-12-miesięczny okres leczenia w przypadku stosowania stentów uwalniających leki (DES).</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)</p> <p>Wytyczne ESC zalecają jednorazową dawkę wysycającą ASA 150-300 mg doustnie, a następnie dawkę podtrzymującą 75-100 mg/dobę w połączeniu z tikagrelorem (180 mg dawki wysycającej oraz 90 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym) lub prasugrelem (60 mg dawki wysycającej oraz 10 mg/dobę dawki podtrzymującej) w zależności od dostępności leku. Kłopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie dawce podtrzymującej 75 mg/dobę, jest zalecany tylko w przypadku, gdy chorzy nie mogą otrzymać tikagreloru lub prasugrelu.</p>
<p>ESC, 2010</p>	<p>Zalecenia dotyczące strategii reperfuzji u pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się utworzenie sprawnie funkcjonującej sieci umożliwiającej ustalenie rozpoznania w okresie przedszpitalnym oraz szybki transport pacjenta do najbliższego ośrodka dysponującego możliwością wykonania pierwotnej PCI (I A) • Ośrodki dysponujące możliwością wykonywania pierwotnych PCI powinny pełnić dyżury przez 24 h na dobę 7 dni w tygodniu oraz móc rozpocząć pierwotną PCI jak najszybciej i w ciągu 60 minut od pierwszego wezwania (I B) • W przypadku leczenia fibrynolitycznego należy rozważyć jego rozpoczęcie przez odpowiednio wyposażony zespół pogotowia ratunkowego oraz zastosować pełną dawkę leku (IIa A) • Z wyjątkiem wstrząsu kardiogenego, PCI (pierwotna, ratunkowa lub wykonywana po leczeniu fibrynolitycznym) powinna być ograniczona do -zwężenia odpowiedzialnego za zawał (IIa B) • W ośrodkach dysponujących możliwością wykonywania PCI należy unikać niepotrzebnych dłuższych pobytów chorych w szpitalnej izbie przyjęć (przyjęć na oddział pomocy doraźnej) lub przyjęć do oddziału intensywnej opieki przed zastosowaniem leczenia inwazyjnego (III A) • Nie zaleca się systematycznego stosowania kontrapulsacji wewnątrzortralnej, jeżeli nie występują zaburzenia hemodynamiczne (III B) <p>Zalecenia dotyczące przezskórnej interwencji wieńcowej w zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotna PCI - zalecana u pacjentów z bólem/dyskomfortem w klatce piersiowej trwającym < 12 h + utrzymującym się uniesieniem odcinka ST lub uprzednio nieudokumentowanym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa - jak najszybciej, zawsze w ciągu < 2 h od pierwszego kontaktu medycznego (I A) - powinna zostać rozważona u pacjentów z bólem/dyskomfortem w klatce piersiowej trwającym > 12 h + utrzymującym się uniesieniem odcinka ST lub uprzednio nieudokumentowanym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa - jak najszybciej (IIa C) - może zostać rozważona u pacjentów z wywiadami bólu/dyskomfortu w klatce piersiowej przed upływem > 12 h, ale w ciągu < 24 h i utrzymującym się uniesieniem odcinka ST lub uprzednio nieudokumentowanym blokiem lewej odnogi pęczka Hisa - jak najszybciej (IIb B) • PCI po leczeniu fibrynolitycznym - po skutecznej fibrynolizie (ustąpienie bólu/dyskomfortu w klatce piersiowej i uniesienia odcinka ST) wskazana jest rutynowa pilna PCI - w ciągu 24 h (I A) - u pacjentów po nieskutecznej fibrynolizie należy rozważyć ratunkową PCI - jak najszybciej (IIa A) • Planowa PCI/CABG - wskazane po udokumentowaniu dławicy/dodatniego (nieprawidłowego) wyniku badania obciążeniowego - ocena przed wypisem ze szpitala (I B) - niezalecane u pacjentów z całkowicie dokonanym MI z załamkiem Q, bez dalszych objawów podmiotowych lub przedmiotowych niedokrwienia bądź cech żywotności mięśnia sercowego w obszarze związanym z zawałem - pacjenci skierowani po > 24 h (III B) <p>Leczenie przeciwplatekowe towarzyszące planowej przezskórnej interwencji wieńcowej</p> <p>Podwójne leczenie przeciwplatekowe obejmuje podawanie ASA w dawce nasycającej 150-300 mg</p>

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja kliniczna dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
	<p>doustnie lub jako bolus 250 mg (lub 500 mg) dożylnie, a następnie 75–100 mg doustnie dziennie u wszystkich pacjentów, w połączeniu z kłopidogrelem w dawce nasycającej 300 mg (lub 600 mg), a następnie 75 mg dziennie u wszystkich chorych. Ponieważ ogromna większość zabiegów PCI prowadzi ostatecznie do implantacji stentu, u każdego pacjenta kierowanego na PCI należy rozważyć wcześniejsze podanie kłopidogrelu, niezależnie od tego, czy implantacja stentu jest zamierzona, czy też nie. W celu zapewnienia pełnej aktywności przeciwplatekowej leczenie kłopidogrelem powinno być rozpoczynane od podania dawki nasycającej 300 mg co najmniej 6 godzin przed zabiegiem, a najlepiej w przeddzień planowanej PCI. Jeżeli nie jest to możliwe, należy podać dawkę nasycającą 600 mg, co najmniej 2 godziny przed PCI. Należy jednak zauważyć, że nie wykazano, aby ta strategia wcześniejszego podawania dawki nasycającej poprawiała wyniki leczenia. Dawkę nasycającą 600 mg kłopidogrelu powinno się stosować ze względu na silniejsze zahamowanie czynności płytek w porównaniu ze standardową dawką nasycającą 300 mg, nawet wtedy, gdy podaje się ją ponad 6 godzin przed PCI. Jeżeli wynik diagnostycznej koronarografii jest negatywny lub nie przeprowadzono interwencji, podawanie kłopidogrelu można przerwać. Jeżeli zastosowano dawkę nasycającą 300 mg i wykonuje się PCI ad hoc, można podać kolejną dawkę 300 mg. Zaproponowano stosowanie większej dawki podtrzymującej (150 mg) u pacjentów z dużym ryzykiem zakrzepowym (np. u chorych na cukrzycę, pacjentów po ponownym MI, po wczesnej lub późnej zakrzepicy w stencie, w przypadku złożonych zmian, a także wtedy, gdy zamknięcie naczynia stwarzałoby sytuację zagrożenia życia). Antagoniści GP IIb/IIIa powinni być stosowani tylko, jako leczenie ratunkowe (bailout) w sytuacjach awaryjnych (skręplina, wolny przepływ, zamknięcie naczynia, bardzo złożone zmiany). W najnowszych próbach klinicznych nie wykazano dodatkowych korzyści z podawania antagonistów GP IIb/IIIa po zastosowaniu dawki nasycającej 600 mg kłopidogrelu.</p> <p>Leczenie przeciwplatekowe w zawale serca z uniesieniem odcinka ST:</p> <p>Podwójne leczenie przeciwplatekowe obejmuje: podawanie ASA w dawce nasycającej 150–300 mg doustnie lub jako bolus 250 mg (lub 500 mg) dożylnie, a następnie 75–100 mg dziennie, w połączeniu z prasugrelem w dawce nasycającej 60 mg, a następnie 10 mg dziennie bądź tikagrelor w dawce nasycającej 180 mg, a następnie 90 mg 2 × dziennie, w zależności od dostępności tych leków. Kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg, a następnie 75 mg dziennie powinien być stosowany głównie wtedy, kiedy bardziej skuteczne leki z grupy antagonistów receptora ADP są przeciwwskazane lub nie są dostępne. Zwiększenie dawki podtrzymującej kłopidogrelu przez 1–2 tygodni może być skuteczne również u pacjentów ze STEMI, jak wykazano w leczeniu NSTEMI. U pacjentów ze STEMI prasugrel ma przewagę nad kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, podtrzymująca 75 mg), zmniejszając łączną częstość występowania niedokrwiennych punktów końcowych i zakrzepicy w stencie, bez wzrostu ryzyka ciężkich krwawień.</p>
ACCF/AHA/SCAI 2011 USA	<p>Rekomendacje dotyczące doustnej terapii przeciwplatekowej</p> <p>KLASA I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci przyjmujący aspirynę powinni otrzymać 81 mg do 325 mg ASA przed PCI (poziom wiarygodności: B) 2. Pacjentom nieleczonym dotychczas kwasem acetylosalicylowym należy podać przed PCI niepowlekaną aspirynę w dawce 325 mg (poziom wiarygodności: B) 3. Po PCI, zażywanie ASA powinno być kontynuowane do końca życia (poziom wiarygodności: A) 4. U pacjentów poddawanych PCI z implantacją stentu należy zastosować nasycającą dawkę inhibitora receptora P2Y12 (poziom wiarygodności: A). Opcje obejmują: <ol style="list-style-type: none"> a. Kłopidogrel w dawce 600 mg (pacjenci z /bez OZW) (poziom wiarygodności: B) b. Prasugrel 60 mg (pacjenci z OZW) (poziom wiarygodności: B) c. Ticagrelor 180 mg (pacjenci z OZW) (poziom wiarygodności: B) 5. Dawka nasycająca kłopidogrelu u pacjentów poddawanych PCI po leczeniu fibrynolitycznym powinna wynosić 300 mg w ciągu 24 godzin i 600 mg – jeśli minęło więcej niż 24 godziny po zastosowaniu leczenia fibrynolitycznego (Poziom wiarygodności: C) 6. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zastosowania i ryzyku związanym z DAPT przed implantacją stentów, zwłaszcza DES; jeśli pacjenci nie zgadzają się lub nie są w stanie sprostać reżimowi DAPT, należy u nich zastosować alternatywne metody leczenia (poziom wiarygodności: C) 7. Czas trwania terapii inhibitorem P2Y12 po implantacji stentu powinien wynosić: <ol style="list-style-type: none"> a. u pacjentów otrzymujących stent (BMS lub DES) podczas PCI z powodu OZW, leczenie inhibitorem P2Y12 powinno trwać, co najmniej 12 miesięcy; opcje obejmują: kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę, prasugrel 10 mg na dobę i ticagrelor 90 mg dwa razy dziennie (poziom wiarygodności: B) b. pacjenci otrzymujący DES nie z powodu OZW, powinni przyjmować kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę przez co najmniej 12 miesięcy, jeśli nie są w grupie wysokiego ryzyka krwawienia (poziom wiarygodności: B) c. pacjenci otrzymujący BMS nie z powodu OZW, powinni przyjmować kłopidogrel przez minimum 1 miesiąc, a najlepiej do 12 miesięcy (chyba, że pacjent jest w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia, wtedy należy podawać KLO, przez co najmniej 2 tygodnie) (poziom wiarygodności: B) <p>KLASA IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Po PCI, uzasadnione jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 81 mg dziennie zamiast większych dawek podtrzymujących (poziom wiarygodności: B) 2. Jeżeli ryzyko krwawień przewyższa spodziewane korzyści płynące z zalecanego czasu trwania terapii inhibitorem P2Y12 po implantacji stentu, wcześniejsze przerwanie terapii jest uzasadnione (poziom wiarygodności: C)

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja kliniczna dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
	<p>Klasa I b</p> <p>1. Kontynuacja DAPT poza 12 miesięcy może być rozważona u pacjentów poddanych implantacji DES (poziom wiarygodności: C)</p> <p>KLASA III: SZKODLIWOŚĆ</p> <p>1. Prasugrel nie powinien być stosowany u pacjentów z udarem lub TIA w wywiadzie (poziom wiarygodności: B).</p>
<p>American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)</p> <p>2012</p>	<p>Na podstawie wytycznych ACC/AHA z 2012 roku dotyczących leczenia chorych z UA/NSTEMI rekomendacje dotyczące doustnej terapii przeciwplatekowej wg klas są następujące:</p> <p>Klasa I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspiryna powinna zostać podana natychmiast po przyjęciu do szpitala i kontynuowana u pacjentów, którzy dobrze tolerują leczenie (poziom wiarygodności: A). • U pacjentów, którzy nie mogą przyjąć ASA z powodu nadwrażliwości lub poważnej nietolerancji pokarmowej, zalecane jest podanie dawki nasycającej, a następnie podtrzymującej klopidogrelu (poziom wiarygodności: B), prasugrelu, w przypadku pacjentów leczonych PCI (poziom wiarygodności: C) lub tikagreloru (poziom wiarygodności: C). • Pacjenci z UA/NSTEMI średniego i wysokiego ryzyka, u których została wybrana strategia leczenia inwazyjnego, powinni otrzymać skojarzone leczenie przeciwplatekowe (poziom wiarygodności: A). Podstawowym lekiem jest kwas acetylosalicylowy (poziom wiarygodności: A), a wyboru drugiego leku dokonuje się spośród następujących substancji: <ul style="list-style-type: none"> przed PCI: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> klopidogrel (poziom wiarygodności: B), <input type="checkbox"/> tikagrelor (poziom wiarygodności: B), <input type="checkbox"/> inhibitory GP IIb/IIIa i.v. (poziom wiarygodności: A), przy czym zalecane są eptifibatyd i tirofiban (poziom wiarygodności: B); w czasie PCI: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> klopidogrel, jeśli nie został włączony przed PCI (poziom wiarygodności: A), <input type="checkbox"/> prasugrel (poziom wiarygodności: B), <input type="checkbox"/> tikagrelor (poziom wiarygodności: B), <input type="checkbox"/> inhibitory GP IIb/IIIa i.v. (poziom wiarygodności: A). • U pacjentów z UA/NSTEMI, u których zostanie wybrana początkowa konserwatywna (tj. nieinwazyjna) strategia leczenia, klopidogrel lub tikagrelor (dawka nasycająca, a następnie dawka podtrzymująca) należy dodać do kwasu acetylosalicylowego jak najszybciej i podawać przez okres do 12 miesięcy. • U pacjentów, u których początkowa konserwatywna strategia zostanie wybrana, w przypadku pojawiania się nawracających objawów, niedokrwienia, niewydolności serca lub poważnych arytmii powinno się wykonać angiografię diagnostyczną (poziom wiarygodności: A). Eptifibatyd lub tirofiban (poziom wiarygodności: A), klopidogrel (dawka nasycająca, a następnie dawka podtrzymująca) (poziom wiarygodności: B) lub tikagrelor (dawka nasycająca, a następnie codzienna dawka podtrzymująca) (poziom wiarygodności: B) powinny być dodane do ASA przed angiografią (poziom wiarygodności: C). • Dawka nasycająca inh bitorów P2Y12 jest zalecana u pacjentów, u których planowana jest PCI. Stosowane są następujące schematy: <ul style="list-style-type: none"> oklopidogrel 600 mg powinien być stosowany jak najszybciej przed lub w czasie PCI (poziom wiarygodności: B); oprasugrel 60 mg powinien być podany natychmiast i nie później niż 1 godzinę po PCI (poziom wiarygodności: B); otikagrelor 180 mg powinien być stosowany jak najszybciej przed lub w czasie PCI (poziom wiarygodności: B). • Czas trwania leczenia i zalecane dawki podtrzymujące są następujące: <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów po PCI powinno się stosować klopidogrel 75 mg dziennie, prasugrel 10 mg dziennie lub tikagrelor 90 mg 2 razy dziennie przez co najmniej 12 miesięcy (poziom wiarygodności: B); o jeżeli ryzyko krwawień przewyższa spodziewane korzyści płynące z zalecanego czasu trwania terapii inhibitorem P2Y12, należy wziąć pod uwagę wcześniejsze przerwanie terapii (poziom wiarygodności: C). <p>Klasa IIb:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów ze zdefiniowanym UA/NSTEMI poddawanych PCI w ramach wczesnej strategii inwazyjnej, stosowanie dawki nasycającej klopidogrelu 600 mg, kolejno zwiększonej dawki podtrzymującej 150 mg na dobę przez 6 dni, a następnie 75 mg na dobę może być uzasadnione u pacjentów nieprzejawiających dużego ryzyka krwawienia. <p>Klasa III (szkodliwość):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prasugrel nie powinien być stosowany u pacjentów z udarem lub TIA w wywiadzie (poziom wiarygodności: B). <p>Na podstawie wytycznych ACC/AHA z 2013 roku dotyczących leczenia chorych ze STEMI rekomendacje dotyczące doustnej terapii przeciwplatekowej wg klas są następujące:</p> <p>Klasa I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci przyjmujący aspirynę powinni otrzymać 162-325 mg ASA przed PCI (poziom wiarygodności: B).

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja kliniczna dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
	<ul style="list-style-type: none"> •Po PCI, zażywanie ASA powinno być kontynuowane do końca życia (poziom wiarygodności: A). •U pacjentów poddawanych PCI należy zastosować jak najszybciej nasycającą dawkę inhibitora receptora P2Y12 (poziom wiarygodności: A): oklopidogrel w dawce 600 mg (poziom wiarygodności: B); oprasugrel 60 mg (poziom wiarygodności: B); otikagrelor 180 mg (poziom wiarygodności: B). •Leczenie inhibitorami P2Y12 powinno być kontynuowane przez 1 rok u pacjentów, którzy otrzymali stent (BMS lub DES) podczas pierwotnej PCI, z zastosowaniem następujących dawek podtrzymujących: oklopidogrel 75 mg dziennie (poziom wiarygodności: B); oprasugrel 10 mg dziennie (poziom wiarygodności: B); otikagrelor 90 mg 2 razy dziennie (poziom wiarygodności: B); Klasa IIa: •Po PCI uzasadnione jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 81 mg dziennie zamiast większych dawek podtrzymujących (poziom wiarygodności: B). Klasa IIb: •Kontynuacja DAPT poza 12 miesięcy może być rozważona u pacjentów poddanych implantacji DES (poziom wiarygodności: C). Klasa III (szkodliwość): •Prasugrel nie powinien być stosowany u pacjentów z udarem lub TIA w wywiadzie (poziom wiarygodności: B).
<p>ACC/AHA 2013 American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines</p>	<p>Rekomendacje dotyczące doustnej terapii przeciwplatekowej</p> <p>KLASA I</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci przyjmujący aspirynę powinni otrzymać 81 mg do 325 mg ASA przed PCI (poziom wiarygodności: B) 3. Po PCI, zażywanie ASA powinno być kontynuowane do końca życia (poziom wiarygodności: A) 4. U pacjentów poddawanych PCI z implantacją stentu należy zastosować nasycającą dawkę inhibitora receptora P2Y12 (poziom wiarygodności: A). Opcje obejmują: <ol style="list-style-type: none"> a. Kłopidogrel w dawce 600 mg (pacjenci z /bez OZW) (poziom wiarygodności: B) b. Prasugrel 60 mg (pacjenci z OZW) (poziom wiarygodności: B) c. Ticagrelor 180 mg (pacjenci z OZW) (poziom wiarygodności: B) 5. Dawka nasycająca kłopidogrelu u pacjentów poddawanych PCI po leczeniu fibrynolitycznym powinna wynosić 300 mg w ciągu 24 godzin i 600 mg – jeśli minęło więcej niż 24 godziny po zastosowaniu leczenia fibrynolitycznego (Poziom wiarygodności: C) 6. Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności zastosowania i ryzyku związanym z DAPT przed implantacją stentów, zwłaszcza DES; jeśli pacjenci nie zgadzają się lub nie są w stanie sprostać reżimowi DAPT, należy u nich zastosować alternatywne metody leczenia (poziom wiarygodności: C) 7. Czas trwania terapii inhibitorem P2Y12 po implantacji stentu powinien wynosić: <ol style="list-style-type: none"> a. u pacjentów otrzymujących stent (BMS lub DES) podczas PCI z powodu OZW, leczenie inhibitorem P2Y12 powinno trwać, co najmniej 12 miesięcy; opcje obejmują: kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę, prasugrel 10 mg na dobę i ticagrelor 90 mg dwa razy dziennie (poziom wiarygodności: B) b. pacjenci otrzymujący DES nie z powodu OZW, powinni przyjmować kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę przez co najmniej 12 miesięcy, jeśli nie są w grupie wysokiego ryzyka krwawienia (poziom wiarygodności: B) c. pacjenci otrzymujący BMS nie z powodu OZW, powinni przyjmować kłopidogrel przez minimum 1 miesiąc, a najlepiej do 12 miesięcy (chyba, że pacjent jest w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia, wtedy należy podawać KLO, przez co najmniej 2 tygodnie) (poziom wiarygodności: B) <p>KLASA IIa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Po PCI, uzasadnione jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 81 mg dziennie zamiast większych dawek podtrzymujących (poziom wiarygodności: B) 2. Jeżeli ryzyko krwawień przewyższa spodziewane korzyści płynące z zalecanego czasu trwania terapii inhibitorem P2Y12 po implantacji stentu, wcześniejsze przerwanie terapii jest uzasadnione (poziom wiarygodności: C) <p>Klasa I b</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kontynuacja DAPT poza 12 miesięcy może być rozważona u pacjentów poddanych implantacji DES (poziom wiarygodności: C) <p>KLASA III: SZKODLIWOŚĆ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prasugrel nie powinien być stosowany u pacjentów z udarem lub TIA w wywiadzie (poziom wiarygodności: B).
<p>National Heart Foundation of Australia/Cardiac Society of Australia and New Zealand 2011</p>	<p>Wybór leczenia reperfuzyjnego w STEMI</p> <p>Należy rozważyć wczesną rutynową koronarografię i rewaskularyzację u pacjentów leczonych fibrynolitycznie, niezależnie od wyniku reperfuzji farmakologicznej (klasa i poziom wiarygodności: IA).</p> <p>Terapię przeciwplatekową należy kontynuować przez 12 miesięcy po implantacji DES (klasa i poziom wiarygodności: IIa).</p>

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja kliniczna dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
Australia i Nowa Zelandia	<p>Leczenie przeciwzakrzepowe w STEMI</p> <p>U pacjentów poddawanych pierwotnej PCI w celu reperfuzji w STEMI lub rewaskularyzacji w OZW, należy rozważyć schemat leczenia wysokimi dawkami klopidogrelu (600 mg doustny bolus i 150 mg na dobę przez 7 dni, a następnie co najmniej 12 miesięcy 75 mg/dzień) (klasa i poziom wiarygodności: IIB).</p> <p>U pacjentów poddawanych PCI, stosowanie silnych doustnych leków przeciwplatek (prasugrel i tikagrelor) powinno być traktowane jako alternatywne do klopidogrelu w subpopulacjach o wysokim ryzyku nawrotu incydentów niedokrwiniennych (np. pacjenci z cukrzycą, zakrzepicą w stencie, nawracającymi zdarzeniami pomimo leczenia klopidogrelem lub z wysokim obciążeniem widocznym w angiografii). Staranna ocena ryzyka krwawienia powinna być dokonana przed użyciem tych leków (klasa i poziom wiarygodności: IIB).</p> <p>Dla wszystkich pacjentów z NSTEMI z wysokim ryzykiem należy rozważyć metody redukujące ryzyko krwawienia (klasa i poziom wiarygodności: IA):</p> <ul style="list-style-type: none"> •Leki przeciwzakrzepowe podawać w odpowiedniej dawce do masy ciała oraz czynności nerek (klasa i poziom wiarygodności: IA). •Unikać inhibitorów GP IIb/IIIa, chyba że występuje nawracające niedokrwienie w leczeniu standardowym. •Rozważyć dostęp promieniowy zamiast dostępu poprzez tętnicę udową do PCI. •Podczas PCI należy unikać prawego cewnikowania serca oraz wewnątrzortalnego balonu dopółki nie będzie wskazany oraz unikać długotrwałych procedur. <p>Dla NSTEMI należy prowadzić strategię poprzez ocenę ryzyka wystąpienia krwawień:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Wybór najbardziej efektywnego antyplatekowego leku (prasugrel, tikagrelor) oraz wykorzystanie szybko oraz wiele działających środków. •Używanie środków przeciwplatekowych zapewniających niskie ryzyko krwawienia (klopidogrel zamiast prasugrelu). •Należy minimalizować ilość podawanych leków.
Canadian Cardiovascular Society 2011 Kanada	<p>Najczęściej używanymi lekami przeciwplatekowymi są kwas acetylosalicylowy (ASA), tiklopidyna, klopidogrel i dipiridamol. Do pojawiających się środków można zaliczyć także prasugrel, który został niedawno dopuszczony do obrotu i tikagrelor, który czeka na zatwierdzenie przez Health Canada.</p> <p>Tikagrelor ma siłę oraz szybkość działania podobną do tej, jaką posiada prasugrel. W przeciwieństwie do prasugrelu i klopidogrelu, tikagrelor nie potrzebuje aktywacji metabolicznej i jest odwracalnym inhibitorem płytek P2Y₁₂. Ze względu na krótki okres działania i szybką odwracalność należy go podawać dwa razy dziennie. Zalecany jest zarówno w STEMI, jak i w NSTEMI.</p> <p>Sugerowane postępowanie w leczeniu antyplatekowym w NSTEMI:</p> <p>Interwencje pilne: ASA, tikagrelor (180 mg w dawce nasycającej) lub klopidogrel (600 mg w dawce nasycającej). Należy rozważyć zastosowanie antagonistów GP IIb/IIIa u pacjentów opornych na leczeniu lub z kliniczną niestabilnością.</p> <p>Interwencje wczesne (w ciągu 48 godz.) – ASA, tikagrelor (180 mg w dawce nasycającej, a następnie 90 mg 2 razy dziennie, należy rozważyć dodatkowe 90 mg podczas PCI) lub klopidogrel (600 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg dziennie, należy także rozważyć 150 mg w 2-7 dniu, a następnie 75 mg dziennie u pacjentów poddawanych PCI).</p> <p>Selektywne interwencje/interwencje opóźnione – dawkowanie jak wyżej.</p> <p>Tikagrelor jest najlepszym zamiennikiem dla pacjentów, którzy wykazują nadwrażliwość na klopidogrel. Tikagrelor i prasugrel zostały niedawno dopuszczone do użytku w Kanadzie.</p> <p>Sugerowane postępowanie w leczeniu antyplatekowym w STEMI:</p> <p>Za podstawowe leczenie uważa się podawanie ASA w dawce 160-325 mg, lub klopidogrelu w dawce 600 mg lub 300 mg, a dla pacjentów powyżej 75 roku życia w dawce 75 mg.</p> <p>Prasugrel i tikagrelor są silniejsze i w większym stopniu niezawodne oraz posiadają szybszy początek działania w porównaniu z klopidogrelem. Oba leki są alternatywą dla klopidogrelu u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI. Tikagrelor ma udowodnione korzyści w porównaniu z klopidogrelem. Istnieje niewiele dowodów klinicznych na długoterminową skuteczność stosowania prasugrelu i tikagreloru u pacjentów ze stabilnym chorobą wieńcową.</p>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2011 Kanada	<p>Aby zmniejszyć ryzyko ponownego zawału stosuje się kwas acetylosalicylowy oraz/lub klopidogrel, prasugrel i tikagrelor.</p> <p>Klopidogrel stosowany jest aby zapobiec incydentom niedokrwiniennym w STEMI oraz NSTEMI i podawany jest z aspiryną w prewencji zakrzepicy w stencie. Prasugrel stosuje się wraz z aspiryną aby również zapobiec incydentom niedokrwiniennym i zakrzepicy w stencie u pacjentów poddawanych PCI. Tikagrelor jest nowym lekiem o takim samym wskazaniu.</p> <p>Pacjenci z ACS mogą otrzymywać tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy dziennie w połączeniu z ASA w dawce dziennej 75-162 mg przez okres 12 miesięcy.</p> <p>Klopidogrel powinien być podawany w dawce 75 mg dziennie pacjentom którzy nie tolerują przyjmowania ASA, pacjenci z NSTEMI i STEMI wysokiego ryzyka powinni dostawać większą dawkę 300-600mg.</p> <p>Prasugrel powinien być podawany pacjentom ACS w dawce 10mg dziennie w połączeniu z ASA w dawce 52-162 mg dziennie przez okres 12 miesięcy, zaś pacjenci z STEMI oraz NSTEMI powinni otrzymywać dawkę 60 mg zamiast klopidogrelu</p>
Institute for Clinical	Wszyscy pacjenci powinni otrzymać ASA w formie do żucia tak szybko, jak to możliwe i kontynuować

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja kliniczna dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
System Improvement 2012 USA	<p>leczenie do końca życia. Dawka nasycająca tienopirydyny jest zalecana dla pacjentów, u których planuje się wykonanie PCI: kłopidogrel w dawce 300-600 mg lub prasugrel w dawce 60 mg podane przed zabiegiem.</p> <p>Pacjenci ze STEMI, którzy poddawani są niepierwotnej PCI, powinni otrzymać następujące substancje:</p> <p>Pacjenci, którzy zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu oraz otrzymali kłopidogrel, powinni kontynuować stosowanie kłopidogrelu jako tienopirydyny z wyboru.</p> <p>Pacjenci, którzy zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu i nie otrzymali tienopirydyny, powinni otrzymać dawkę nasycającą kłopidogrelu 300-600 mg.</p> <p>Pacjenci, którzy nie zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu, powinni otrzymać albo kłopidogrel (300-600 mg), gdy znana jest anatomia i planowana PCI lub prasugrel (60 mg) niezwłocznie i nie później niż 1 godzinę po PCI.</p> <p>Przytacza się także zalecenia FDA, aby rozważyć podanie innych leków przeciwplatekcyjnych lub inne dawkowanie kłopidogrelu u pacjentów, którzy wykazują słaby metabolizm kłopidogrelu do formy aktywnej.</p>
ICSI, 2011, USA	<p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymać ASA w formie do żucia tak szybko jak to możliwe i kontynuować stosowanie ASA do końca życia. Dawka nasycająca tienopirydyny jest zalecana dla pacjentów, u których planuje się wykonanie PCI: kłopidogrel w dawce 300-600 mg lub prasugrel w dawce 60 mg podane przed zabiegiem.</p> <p>Pacjenci STEMI, którzy poddawani są nie-pierwotnej PCI, powinni otrzymać:</p> <ul style="list-style-type: none"> •pacjenci, którzy zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu oraz otrzymali kłopidogrel, powinni kontynuować stosowanie kłopidogrelu jako tienopirydyny z wyboru, •pacjenci, którzy zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu i nie otrzymali tienopirydyny, powinni otrzymać nasycającą dawkę kłopidogrelu (300-600 mg), •pacjenci, którzy nie zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu, powinni otrzymać albo kłopidogrel (300-600 mg), gdy znana jest anatomia i planowana PCI lub prasugrel (60 mg) – niezwłocznie i nie później niż 1 godzina po PCI. <p>Przytacza się także zalecenia FDA, aby rozważyć podanie innych leków przeciwplatekcyjnych lub inne dawkowanie kłopidogrelu u pacjentów, którzy wykazują słaby metabolizm kłopidogrelu do formy aktywnej.</p>
National Institute for Health and Clinical Excellence Wie ka Brytania 2013 (STEMI) 2010 (NSTEMI)	<p>Tikagrelor – rekomendacja NICE</p> <p>Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence z 2013 r. w oparciu o dokument "Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE technology appraisal guidance 236" (2011 r.) rekomendują stosowanie tikagreloru w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w niskich dawkach przez okres do 12 miesięcy jako opcja leczenia pacjentów z STEMI planowanych do leczenia za pomocą PCI, NSTEMI oraz UA.</p> <p>STEMI</p> <p>Zgodnie z algorytmem leczenia przedstawionym w wytycznych, natychmiast po klinicznym rozpoznaniu STEMI powinno się zastosować u pacjentów kwas acetylosalicylowy, następnie po podjęciu decyzji o wykonaniu pierwotnej PCI należy dołączyć jeden z leków przeciwplatekcyjnych (kłopidogrel, tikagrelor lub prasugrel). Obecnie NICE nie rekomenduje prasugrelu w STEMI, do czasu aż obowiązujący dokument "Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention" (NICE technology appraisal guidance 182) zostanie zaktualizowany (planowana data zakończenia aktualizacji: sierpień 2014). Zostanie przeprowadzona nowa ocena uwzględniająca niższą cenę generycznego kłopidogrelu, co może mieć wpływ na efektywność kosztową prasugrelu.</p> <p>UA/NSTEMI</p> <p>Jak najszybciej należy podać dawkę nasycającą kwasu acetylosalicylowego 300 mg, a w przypadku przeciwwskazań do podania aspiryny, zastąpić ją kłopidogrelem.</p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych należy zastosować dawkę nasycającą 300 mg kłopidogrelu w skojarzeniu z aspiryną. Podobnie należy postąpić u pacjentów, u których planowana jest PCI w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Leczenie kłopidogrelem w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny powinno być kontynuowane przez 12 miesięcy.</p> <p>Prasugrel – rekomendacja NICE</p> <p>W oparciu o dokument "Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention" (NICE technology appraisal guidance 182) oraz uwzględniając najnowsze wytyczne NICE dla STEMI z 2013, stosowanie prasugrelu jest zalecane jako opcja terapeutyczna w skojarzeniu z aspiryną jedynie dla pacjentów z cukrzycą, którzy przeszli PCI lub dla pacjentów, u których wystąpiła zakrzepica w stencie w trakcie leczenia kłopidogrelem.</p>
Critical Pathways in Cardiology 2011 USA	<p>W rekomendacjach zaleca się stosowanie leku przeciwplatekcyjnego, jakim jest prasugrel w terapii OZW. Najnowsze dane wskazują, że tikagrelor może być obiecującym lekiem przeciwplatekowym u pacjentów z OZW. Tikagrelor jest doustnym antagonistą ADP. Podaje się go w dawce nasycającej 180 mg i później w dawkach 90 mg dwa razy dziennie. Tikagrelor wydaje się równie skuteczny jak prasugrel i nie powoduje zwiększenia ryzyka ogólnych krwawień. Powoduje także zmniejszenie śmiertelności. Można spodziewać się, że tikagrelor będzie lekiem przeciwplatekowym, który będzie zastępował prasugrel i kłopidogrel w leczeniu pacjentów z OZW.</p>
CVZ , College voor Zorgverzekeringen, 2011	<p>Pacjenci poddani leczeniu ticagrelorem w połączeniu z aspiryną mieli o 22% zmniejszone ryzyko wystąpienia śmierci (ze wszystkich przyczyn) w porównaniu do pacjentów leczonych kłopidogrelem w połączeniu z aspiryną. Ryzyko wystąpienia dużych krwawień było zwiększone o 25% u pacjentów leczonych ticagrelorem w tym samym porównaniu. Działania niepożądane częściej prowadzą do</p>

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja kliniczna dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
	<p>przerwania leczenia u pacjentów leczonych ticagrelorom. Ticagrelor przyjmuje się dwa razy dziennie, zaś kłopidogrel tylko raz dziennie. W odniesieniu do pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi ticagrelor ma dodatkową wartość terapeutyczną.</p>
The American College of Cardiology and American Heart Association, 2007	<p>Zalecenia w leczeniu przeciwplatekcyjnym w NSTEMI: 1.ASA-zalecane jest natychmiastowe podanie 2.Kłopidogrel – podanie zalecane jest w przypadku pacjentów, którzy są uczuleni na ASA, początkowo podaje się dawkę nasycającą. Można podać również małocząsteczkowe GPI. Wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych w takim wypadku planowane jest w ciągu 5-7 dni. 3.Małocząsteczkowe GPI – rozpoczyna się leczenie i podaje nasycającą dawkę kłopidogrelu. GPI może zostać pominięte u pacjentów którzy otrzymują bivalirudyny i co najmniej 300 mg kłopidogrelu 6 godzin przed cewnikowaniem i przezskórną interwencją wieńcową. 4.Wielocząsteczkowe GPI – zalecane, ale jest nieodpowiednie dla leczenia farmakologicznego po PCI, która nie był planowana. Aspiryna powinna być podawana najszybciej jak to możliwe po każdym możliwym rozpoznaniem ostrym zespole wieńcowym. Doustna przeciwplatekowa terapia kłopidogrelem jest prosta i zapewnia korzyści ale jest obciążona istotnym zwiększeniem ryzyka krwawienia jeśli pacjent wymaga w najbliższym czasie wszczęcia pomostu aortalno-wieńcowego, które nie może być opóźnione o 5 dni z powodu nieodwracalnego wpływu na płytki krwi.</p>
Critical Pathways in Cardiology, 2011	<p>W rekomendacjach zaleca się stosowanie leku przeciwplatekowego, jakim jest prasugrelu w zarządzaniu ACS. Najnowsze dane wskazują, że ticagrelor może być obiecującym lekiem przeciwplatekowym u pacjentów a ASC. Ticagrelor jest doustnym, nie tienopirynowym (?), antagonistą ADP w przeciwieństwie do kłopidogrelu oraz prasugrelu. Ticagrelor podaje się w dawce nasycającej 180 mg oraz później w dawkach 90mg dwa razy dziennie. Ticagrelor wydaje się być równie skuteczny jak prasugrel i nie powoduje zwiększenia się wystąpień ogólnych krwawień. Powoduje także redukcję w śmiertelności można spodziewać się że ticagrelor będzie lekiem przeciwplatekowym, który będzie zastępował prasugrel oraz kłopidogrel w leczeniu pacjentów z ACS.</p>
Canadian Cardiovascular Society, 2011	<p>Sugerowane postępowanie w leczeniu antyplatekowym w Kanadzie (NSTEMI): 1.Interwencje pilne: ASA, ticagrelor (180 mg w dawce nasycającej) lub kłopidogrel (600 mg w dawce nasycającej) Należy rozważyć zastosowanie antagonistów GP IIb/IIIa u pacjentów opornych na leczenie lub z kliniczną niestabilnością 2. Interwencje wczesne (w ciągu 48 godzin): ASA, ticagrelor (dawka nasycająca 180 mg, a następnie dwa razy dziennie po 90 mg, należy rozważyć dodatkowe 90 mg podczas PCI) lub kłopidogrel (dawka nasycająca 600 mg, a następnie 75 mg dziennie, należy także rozważyć 150 mg w 2-7 dniu, a następnie 75 mg dziennie u pacjentów poddawanych PCI) 3.Selektywne interwencje/interwencje opóźnione (jak wyżej): ASA, ticagrelor (dawka nasycająca 180 mg, a następnie dwa razy dziennie po 90 mg, należy rozważyć dodatkowe 90 mg podczas PCI) lub kłopidogrel (dawka nasycająca 600 mg, a następnie 75 mg dziennie, należy także rozważyć 150 mg w 2-7 dniu, a następnie 75 mg dziennie u pacjentów poddawanych PCI) Ticagrelor jest najlepszym zamiennikiem dla pacjentów, którzy mają uczulenie na kłopidogrel. Ticagrelor wraz z prasugrelem został niedawno dopuszczony do użytku w Kanadzie. Sugerowane postępowanie w leczeniu antyplatekowym w Kanadzie (STEMI): Za podstawowe leczenie uważa się podawanie ASA w dawce od 160 do 325 mg, lub kłopidogrelu w dawce 600mg lub 300mg, a dla pacjentów powyżej 75 roku życia w dawce 75mg. Prasugrel oraz ticagrelor są silniejsze i większym stopniu niezawodne oraz posiadają szybszy początek działania w porównaniu z kłopidogrelem. Oba leki są alternatywą dla kłopidogrelu u pacjentów poddawanych pierwotnemu PCI. Ticagrelor ma udowodnione korzyści w porównaniu z kłopidogrelem, zmniejsza on przede wszystkim śmiertelność i może być podawany pacjentom ze STEMI.</p>
European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, ver 2012	<p>W ostrej fazie zespołu tętnic wieńcowych i na okres kolejnych 12 miesięcy, zalecana jest terapia dwoma lekami przeciwplatekowymi: z Inhibitorem P2Y12 (ticagrelor lub prasugrel) dodaje się do aspiryny. Przeciwwskazanie z powodu nadmiernego ryzyko krwawienia . Kłopidogrel (600 mg dawka nasycająca , 75 mg na dobę) jest zalecany dla pacjentów , którzy nie mogą stosować ticagreloru lub prasugrelu. W fazie przewlekłej (> 12 miesięcy) po zawale mięśnia sercowego, aspiryna jest zalecane w prewencji wtórnej. U pacjentów z nie- sercowo przemijający atak niedokrwienności lub udar niedokrwienności , prewencji wtórnej z Zaleca się albo dipirydamol oraz aspiryna lub sam kłopidogrel . W przypadku nietolerancji dipirydamol (ból głowy) lub kłopidogrelu zaleca się sam ASA . U pacjentów z nie- mózgowych incydentów niedokrwienności sercowo , leczenie przeciwkrzepliwe nie jest lepszy od aspiryny i nie jest zalecane. Aspiryny lub kłopidogrelu nie jest zalecane u osób bez choroby sercowo-naczyniowej lub naczyń</p>

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Autorzy; Przedmiot i metodyka rekomendacji	Rekomendacja kliniczna dotycząca grupy leków do której należy wnioskowany
	mózgowych ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku .

W świetle wytycznych klinicznych, tikagrelor stanowi opcję terapeutyczną dla kłopidogrelu i prasugrelu. Tym samym kluczowa wydaje się indywidualizacja stosowanej terapii przeciwplatekowej poprzez ocenę ryzyka krwawień oraz niedokrwienia i jego skutków w postaci incydentów sercowo-naczyniowych. Tikagrelor jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwiniowych, niezależnie od wcześniejszego leczenia, włączając w to pacjentów leczonych wcześniej kłopidogrelem. Wraz z prasugrelem jest także wskazany u pacjentów, którzy wykazują słaby metabolizm kłopidogrelu do formy aktywnej.

8.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA;
- • Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: ticagrelor, brilique, brilinta, Possia

Data ostatniego wyszukiwania: 27.01.2014. Podsumowanie przeglądu rekomendacji.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Tabela 62 Rekomendacje refundacyjne

Kraj	Agencja, Rok	Rekomendacja	Komentarz
Wielka Brytania	NICE 2011	pozytywna	T kagrelor w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny jest wskazany przez okres do 12 miesięcy jako opcja terapeutyczna u dorosłych z OZW: z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), u których zostanie wykonana pierwotna PCI; z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI); z niestabilną dławicą piersiową. W przypadku podejmowania decyzji o leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej tikagrelorem istotne znaczenie mają: wiek co najmniej 60 lat, przebyty zawał serca, przebyte CABG, choroba wieńcowa ze zwężeniem 50% lub więcej w co najmniej dwóch naczyniach, przebyty udar niedokrwienny lub TIA, cukrzyca, choroba tętnic obwodowych, przewlekłe zaburzenia czynności nerek.
	NICE 2013	pozytywna	Pacjenci po zawale mięśnia serca T kagrelor w połączeniu z niewielką dawką aspiryny jest rekomendowany w leczeniu dorosłych z ostrymi zespołami wieńcowymi (ACS) do 12 miesięcy. Do grupy tej zaliczyć można pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub pacjentów z niestabilną dławicą piersiową. Zanim podany zostanie ticagrelor rozpoznana musi być niestabilna dławica piersiowa najlepiej zdiagnozowana przez kardiologa. Nie zalecane jest stosowanie warfaryny razem z prasugrelem lub tikagrelorem u pacjentów potrzebujących leczenia przeciwzakrzepowego po przebyłym zawale mięśnia sercowego.
	Scottish Medicines Consortium, 2011 Szkocja	pozytywna	Tikagrelor (Brilique) został zaakceptowany do użytku przez NHS Scotland. Tikagrelor w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stosowany jest w prewencji miażdżycy zatorowej u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (niestabilna dławica, STEMI, NSTEMI) włączając pacjentów leczonych farmakologicznie oraz inwazyjnie (PCI i CABG). Leczenie rozpoczyna się od 180 mg dawki, a następnie podaje się dawkę 90 mg dwa razy dziennie. Leczenie rekomendowane jest na okres 12 miesięcy. Roczne koszty Tikagreloru oraz komparatorów: Tikagrelon (dawka 180 mg, a następnie dwa razy po 90 mg dziennie) - 711£ Prasugrel (dawka 60 mg, a następnie 10 mg dziennie) - 67£ Klopidogrel (dawka 300 mg, a następnie 75 mg dziennie) - 39£
	National Horizon Scanning Centre 2008	pozytywna	Tikagrelor jest wskazany w zapobieganiu zakrzepowym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (w tym zawał serca i udar mózgu) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI)).
	Regional Drug and Therapeutics Centre, NHS 2011	pozytywna	T kagrelor jest stosowany w połączeniu z aspiryną w prewencji miażdżycy zatorowej u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym w tym także poddawanych PCI oraz CABG. Koszty 28 dni leczenia w porównaniu z komparatorami: Tikagrelor 90 mg w połączeniu z 75 mg aspiryny – 54,89£ Prasugrel 10 mg w połączeniu z 75 mg aspiryny – 47,85£ Klopidogrel 75 mg – 2,97£ Aspiryna 75 mg – 0,29£
	MTRAC 2011	Pozytywna (z ograniczeniami)	Koszty rocznego leczenia, oszacowane na poziomie cen bieżących, dla poniższych leków wynoszą:

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Kraj	Agencja, Rok	Rekomendacja	Komentarz
			<p>Tikagrelor 180 mg/dziennie – 713,70£ Klopidogrel 75 mg/dziennie – 30,75£ Prasugrel 10 mg/dziennie – 630,17£</p> <p>Koszty leczenia tikagrelorem są znacznie wyższe niż koszty leczenia klopidogrelem. W przyszłości należy rozważyć mniejsze stosowanie tikagrelonu w stosunku do klopidogrelu. Dowody na skuteczność stosowania tikagreloru można określić jako mocne.</p>
	Greater Manchester Medicines Management Group 2012	pozytywna	Tikagrelor jest rekomendowany w skojarzeniu z aspiryną przez 12 miesięcy w prewencji zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z STEMI/NSTEMI/UA, którzy przeszli interwencję wieńcową. U pozostałych pacjentów lekiem pierwszego wyboru pozostaje klopidogrel.
Irlandia	National Center for Pharmacoeconomics, Irlandia 2011	pozytywna	Wierzymy, że Ticagrelor (Brilique®) może być uznany za terapię kosztowo-efektywną w zapobieganiu zakrzepicy u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w systemie opieki zdrowotnej w Irlandii. Rekomendujemy finansowanie tikagreloru ze środków publicznych w ramach Community Drugs Schemes.
Francja	HAS 2011 2012	pozytywna	<p>Według Komisji miejsce tikagreloru w standardach leczenia OZW pozostaje do ustalenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w porównaniu z klopidogrelem: na podstawie wyników badania PLATO, tikagrelor jest alternatywą, niezależnie od typu OZW, jak i sposobu leczenia. - w porównaniu do prasugrelu: pośrednie porównanie danych z badania porównujące prasugrel z klopidogrelem i tikagrelor z klopidogrelem nie jest możliwe z uwagi na różne populacje i strategię leczenia - prasugrel jest wskazany u pacjentów z OZW leczonych PCI. <p>HAS rekomenduje umieszczenie tikagreloru w wykazach leków refundowanych oraz do stosowania w szpitalnictwie. Poziom refundacji ustala się na 65%. Komisja zobowiązuje jednak do prowadzenia rejestru klinicznego i porównania skuteczności tikagreloru w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p>
Szwecja	TLV 2011	pozytywna	Ticagrelor (Brilique) w połączeniu z aspiryną jest dopuszczalny w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (niestabilna dławica sercowa, STEMI, NSTEMI, zawał serca), w tym u pacjentów leczonych PCI oraz CABG. TVL rekomenduje finansowanie Brilique ze środków publicznych.
Niemcy	IQWiG 2011	pozytywna	Po zakończeniu wczesnej oceny technologii medycznej, jaką jest tikagrelor, IQWiG wydał pozytywną opinię dotyczącą leczenia przeciwplateletowego, przy czym znaczne korzyści będą odnosić pacjenci z NSTEMI i niestabilną dławicą piersiową. W przypadku pacjentów ze STEMI brak dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści w populacjach STEMI
Kanada	CADTH, the Canadian Drug Expert Committee, 2011	pozytywna (pod warunkiem obniżenia ceny)	<p>Tikagrelor w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) jest wskazany w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z OZW (niestabilna dławica piersiowa, NSTEMI, STEMI), którzy będą leczeni farmakologicznie lub PCI lub CABG.</p> <p>Tikagrelor dostępny jest w 90 mg tabletkach doustnych. Health Canada rekomenduje rozpoczęcie leczenia od 180 mg dawki nasycającej, a następnie kontynuowanie leczenia w dawce 90 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Dzienny koszt tikagreloru w dawce 90 mg dwa razy dziennie wynosi 2,96\$ i jest wyższy od kosztu klopidogrelu w dawce 75 mg dziennie, który wynosi 2,58\$.</p> <p>W oparciu o przegląd dowodów klinicznych zaleca się obniżenie ceny tikagrelonu.</p>
	Health Canada, 2011	pozytywna	Na podstawie danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa oraz skuteczności Health Canada Brilique w połączeniu z aspiryną korzystnie działa w prewencji zdarzeń sercowo-

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Państwo	Minimalna cena zbytu netto*	Maksymalna cena zbytu netto*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie

*Ceny zbytu netto, o których mowa w art. 25 pkt 8 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

10. Opinie ekspertów

Tabela 64. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania tikagreloru w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert	Opinia eksperta
	<p>Wnioskowana interwencja powinna być finansowana - Jest co najmniej tak samo skuteczna i bezpieczna jak obecnie już refundowana technologia (klopidogrel). Być może rzadziej występuje oporność na lek. Być może (jedna podanaliza badania PLATO) nowa technologia wykazuje szczególną korzyść u pacjentów z GFR < 60 ml.</p> <p>Nie powinna być finansowana - Technologia jest zdecydowanie droższa. Ponadto technologia mniej wygodna w stosowaniu - brilique trzeba przyjmować 2 x na dobę, a klopidogrel wystarczy 1 raz. Poza bardzo rzadkimi przypadkami nietolerancji klopidogrelu i przypadkami oporności na klopidogrel (już znanej po np. wcześniejszym OZW). Jedna podanaliza badania z randomizacją nie stanowi wystarczającego dowodu na większą skuteczność od technologii już refundowanej</p>
	<p>Wskazana procedura powinna być refundowana. Według zaleceń ESC, obowiązujących też w Polsce, dotyczących rewaskularyzacji (2010 rok), postępowania w NSTEMI (2011 rok) i STEMI (2012 rok) jest to lek pierwszego wyboru w OZW (Klasa I zaleceń). W najnowszych wytycznych z roku 2012 dotyczących STEMI stosowanie klopidogrelu jest dopuszczalne w zawale, jeśli nie jest dostępny tikagrelor lub prasugrel. Jest to lek działający szybciej niż klopidogrel, co jest istotne zwłaszcza u chorych ze STEMI. W badaniu PLATO wykazano, że tikagrelor w porównaniu do klopidogrelu w ostateczności zmniejsza śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca oraz udarów, bez zwiększania ilości powikłań krwotocznych. Przeprowadzona dodatkowa analiza badania PLATO w populacji chorych z upośledzoną funkcją nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 mL/min) tikagrelor w ostateczności zmniejszał o 10% śmiertelność całkowitą oraz o 17% częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Nie powinna - brak</p>
	<p>Wskazana procedura powinna być finansowana - Tikagrelor jest nowym lekiem p-platek i w odróżnieniu od klopidogrelu i prasugrelu jest cząsteczką aktywną, a nie pro-lekiem, tzn. nie wymaga przemiany enzymatycznej w wątrobie. Dlatego też należy się spodziewać, że oporność na ten lek będzie znacznie rzadsza w porównaniu do klopidogrelu. Blokują płytki w sposób odwracalny. Skuteczność i bezpieczeństwo tikagreloru u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (STEMI i NSTEMI-ACS) została udowodniona w wielośrodowym badaniu randomizowanym PLATO (1), w którym lek ten okazał się lepszy od klopidogrelu, istotnie redukując zarówno złożony punkt końcowy jak i umieralność ogólną i z przyczyn sercowo-naczyniowych, również u pacjentów leczonych uprzednio klopidogrelem. Stwierdzono także istotną redukcję krwawień związanych z operacjami pomostowania aortano-wieńcowego (CABG) w stosunku do pacjentów leczonych klopidogrelem. W grupie leczonej przy pomocy przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) stwierdzono istotną redukcję zakrzepicy w stencie. Ponadto w przeprowadzonej i opublikowanej analizie stwierdzono jego wyjątkowo korzystne działanie przede wszystkim u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi i obniżoną funkcją nerek (GFR<60 ml/min), w tym prawie czterokrotną względną zmienną statystycznie różnicę w zgonach (2). Nie wykazano dotychczas tak korzystnego działania w grupie pacjentów z obniżoną funkcją nerek dla innych doustnych leków przeciwplatek (kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, prasugrel). Należy zauważyć, że rokowanie u pacjentów z chorobą wieńcową i z przewlekłą chorobą nerek (CKD) jest znacznie gorsze, niż u pacjentów bez CKD, a więc leki poprawiające rokowanie powinny znaleźć zastosowanie w tej grupie chorych.</p> <p>Nie powinna być finansowana - Nie można wskazać istotnych argumentów, przemawiających za brakiem finansowania tikagreloru ze środków publicznych. Działania niepożądane leku, jak duszność czy bradykardia, były przemijające chociaż należy zwrócić uwagę na fakt, że przerwanie przyjmowania tikagreloru w badaniu PLATO (1) było istotnie częstsze niż klopidogrelu. Wzrost stężenia kreatyniny był u chorych leczonych tikagrelem istotnie większy niż leczonych klopidogrelem (2). W badaniu PLATO ponad 64% pacjentów z OZW było leczonych przy pomocy zabiegów PCI, a 10% przy pomocy CABG, z czego wynika, że to około 25% było leczonych zachowawczo.</p>
	<p><i>Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:</i> Stosowanie preparatu tikagreloru w dawce nasycającej 180 mg i podtrzymującej 90 mg dwa razy dziennie przez okres od 6 do 9 miesięcy w grupie chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) powoduje zmniejszenie częstości zgonów z przyczyn</p>

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Ekspert	Opinia eksperta
[REDACTED]	<p>sercowych i zawałów mięśnia sercowego w porównaniu do tradycyjnej terapii klopidogrelem. Efekt występuje zarówno u pacjentów kwalifikowanych do PCI jak i CABG. Ze względu na krótki okres półtrwania preparat można stosować u pacjentów kwalifikowanych do rewaskularyzacji kardiologicznej. W oparciu o wyniki randomizowanego badania PLATO stwierdzono, że w grupie 1000 pacjentów z OZW stosowanie leku w porównaniu z klopidogrelem zapobiega 11 zgonom, 13 zawałom i 6 zakrzepicom, nie zwiększając istotnie ryzyka krwawień. Stosując leczenie u 88 pacjentów można ocalić jedno życie w okresie jednego roku. Aktualnie lek został zatwierdzony do leczenia w ponad 100 krajach. Lek stosowany u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek, niezależnie od stopnia jej zaawansowania wykazuje podobnie korzystne efekty i lepsze korzyści w porównaniu do klopidogrelu.</p> <p><i>Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:</i> Tikagrelor obecnie został przebadany tylko w jednym dużym randomizowanym badaniu. Stwierdzono występowanie pewnych efektów ubocznych, które nie zostały w pełni wyjaśnione np. duszność. Nie są to jednak poważne działania uboczne. 1/3 pacjentów jest oporna na działanie klopidogrelu, jednak określenie tej grupy spośród całej populacji jest obecnie dość kosztowne i trudne. Jednak tak wymagające grono ekspertów jak amerykański FDA, nie zażądał od firmy dodatkowych badań klinicznych</p>

Większość ekspertów uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych stosowanie produktu leczniczego Brilique (tikagrelor). Eksperti zwracają uwagę na zdecydowanie wyższy koszt rozpatrywanej technologii względem technologii alternatywnej: klopidogrelu.

Do najważniejszych uwag eksperci zaliczają niewystarczającą ilość badań potwierdzających skuteczność. Tikagrelor obecnie został przebadany tylko w jednym dużym randomizowanym badaniu: "Jedna podanaliza badania z randomizacją nie stanowi wystarczającego dowodu na większą skuteczność od technologii już refundowanej". Dotychczasowe wyniki skuteczności tikagreloru pochodzą z pojedynczego badania PLATO.

Część ekspertów zwraca uwagę na problem jednoznacznego określenia niewydolności nerek w czasie: w momencie przyjazdu do ośrodka czy też stwierdzenie jej po angiografii. We wniosku nie wspomniano o potrzebie ewentualnej kontroli: "jak często (kontrolować) i czy stwierdzenie jej poprawy (wskaźnika eGFR) oznaczałoby utratę refundacji".

Wśród ekspertów nie ma zgodności w zakresie szacunkowej liczby osób, które byłyby objęte leczeniem wnioskowaną technologią: ok 15 000, 15 200, 40 000 - 50 000, 48 do 56 tys. Duże rozbieżności w opiniach ekspertów utrudniają dokonanie oceny kosztów danej technologii.

Większość ekspertów, uważa za zasadne ograniczenie docelowej grupy do pacjentów ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 12 grudnia 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 12 grudnia 2013 r., znak: MZ-PLR-460-20120-2/KB/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Brilique, tikagrelor, 90 mg, 56 tabletek, EAN 5909990820238, na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Ostre zespoły wieńcowe (OZW, ang. ACS) obejmują ciężkie schorzenia sercowo-naczyniowe powstałe w wyniku powikłań miażdżycy. Do OZW zalicza się niestabilną dławicę piersiową (UA), zawał serca pełnościenny z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bądź bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI).

Opis wnioskowanej technologii

Brilique, 90 mg, tabletki powlekane, 56 tabl. EAN 5909990820238 -B01AC24, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny

Brilique zawiera tikagrelor, należący do chemicznej klasy cyklopentylotriazolopirymidyn (CPTP), który jest selektywnym antagonistą receptora adenylozynodifosforanowego (ADP) działającym na receptor ADP P2Y₁₂, co może zapobiegać aktywacji i agregacji płytek zależnej od ADP.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Tikagrelor jest aktywny po podaniu doustnym i w sposób odwracalny działa na receptor płytkowy ADP P2Y₁₂. Tikagrelor nie ma wpływu na miejsce wiązania ADP, ale jego interakcja z receptorem płytkowym ADP P2Y₁₂ zapobiega przekazywaniu sygnału.

Alternatywne technologie medyczne

W populacji dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym w analizie efektywności klinicznej (AKL) wnioskodawcy wskazuje się na leki przeciwplatekcyjne - antagonistów receptora P2Y₁₂: tienopirydyny (tiklopidyna, klopidogrel, prasugrel), które podawane są doustnie w postaci proleku. Tiklopidyna, nie jest stosowana w praktyce klinicznej, stąd wartość tego leku jako komparatora dla tikagreloru jest ograniczona; Prasugrel, nowy lek z grupy tienopirydyn, ma podobny mechanizm działania jak klopidogrel, lecz w Polsce prasugrel ma ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej i nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych; Klopidogrel, który jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwplatekowym.

Ze względu na postać farmaceutyczną – drogę podania, mechanizm działania leku, dawkowanie, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę choroby jak również standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, za właściwy komparator dla ocenianej interwencji wskazano klopidogrel. Wybór wnioskodawcy uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa kontrolowane badania kliniczne z randomizacją (PLATO oraz DISPERSE-2) na podstawie 37 opracowań pierwotnych. Dodatkowo, w oparciu o referencje zidentyfikowano jedną pracę. Zidentyfikowano 24 abstrakty konferencyjne, z których ekstrahowano dane opisujące wymienione wcześniej kontrolowane badania kliniczne.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Brilique do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: duszność, krwawienie z nosa, krwotok z żołądka i jelit, krwawienia podskórne lub do skóry właściwej, siniaczenie, krwotok w miejscu zabiegu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza danych dotyczących skuteczności leczenia oparta na wynikach badania PLATO wykazała, że terapia tikagrelorom w ocenianej populacji jest istotnie statystycznie bardziej skuteczna od terapii kłopidogrelom w zakresie redukcji ryzyka zarówno złożonych punktów końcowych, w tym zgonu z przyczyn naczyniowych, zawału serca czy udaru, jak i redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn naczyniowych, zgonu z każdej przyczyny oraz zawału serca.

Na podstawie powyższych wyników przeprowadzono analizę efektywności kosztów w oparciu o zaadaptowany do warunków polskich model ekonomiczny. Model analizy został wykonany w programie Microsoft Excel.

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej, tj.: chorego i płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Wpływ zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie oceniano w wieloczynnikowej jednoczynnikowej oraz probabilistycznej analizie wrażliwości. Przyjęto dożywotni horyzont obserwacji, koszty efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z wytycznymi AOTM. W modelu uwzględniono koszty leków oraz koszty procedur szpitalnych i ambulatoryjnych

Analiza wnioskodawcy wykazała, że terapia tikagrelorom:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących oceny efektywności-kosztów zastosowania tikagreloru u dorosłych pacjentów z OZW, w celu zapobiegania ponownym zdarzeniom sercowo-naczyniowym w perspektywie systemów opieki zdrowotnej w takich krajach jak: USA, Niemcy, Szwecja, Irlandia, Singapur, Irlandia można generalnie wnioskować, iż w znamiennej większości przypadków tikagrelor jest technologią kosztowo-efektywną w porównaniu do kłopidogrelu. Nie odnaleziono analiz odnoszących się do subpopulacji wskazanej we wniosku refundacyjnym.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Brilique (tikagrelor), stosowanego u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym,

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz obecny, w którym przedstawiono koszty związane z refundacją kłopidogrelu w docelowej populacji w , oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których przedstawiono prognozy wpływu na budżet związane z refundacją tikagreloru i kłopidogrelu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 19 wytycznych postępowania klinicznego oraz 15 rekomendacji finansowych.

W świetle wytycznych klinicznych, tikagrelor stanowi opcję terapeutyczną dla kłopidogrelu i prasugrelu. Tym samym kluczowa wydaje się indywidualizacja stosowanej terapii przeciwplatekowej poprzez ocenę ryzyka krwawień oraz niedokrwienia i jego skutków w postaci incydentów sercowo-naczyniowych. Tikagrelor jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwiennych, niezależnie od wcześniejszego leczenia, włączając w to pacjentów leczonych wcześniej kłopidogrelem. Wraz z prasugrelem jest także wskazany u pacjentów, którzy wykazują słaby metabolizm kłopidogrelu do formy aktywnej.

Rekomendacje finansowe przemawiają za finansowaniem tikagreloru ze środków publicznych u pacjentów z OZW. Wskazują jednocześnie na wysokie koszty stosowania ticagreloru w porównaniu z terapią kłopidogrelem lub prasugrelem.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

12. Aneks

Strategia wyszukiwania

PUBMED (MEDLINE)

30.01.2014

#	Wyszukiwanie	Wynik
#49	(#38 AND #48) Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	16
#48	(#46 NOT #47) Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	20221
#47	"animals"[mh] NOT "humans" [mh] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	5023
#46	(#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45) Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	20359
#45	"trial" [ti] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	4866
#44	"randomly" [tiab] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	6605
#43	"clinical trials as topic" [mesh: noexp] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	261
#42	"placebo" [tiab] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	3744
#41	"randomized" [tiab] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	11896
#40	"controlled clinical trial" [pt] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	52
#39	"randomized controlled trial" [pt] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	1165
#38	(#18 AND #37) Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	45
#37	(#25 AND #36) Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	73
#36	(#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35) Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	422
#35	„PCR-4099" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#34	„PCR 4099" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#33	„SR 25989" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#32	„SC 25990C" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#31	„SC 25989C" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#30	„Plavix" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	8
#29	"methyl 2-(2-chlorophenyl)-2-(4,5,6,7-tetrahydrothieno(3,2-c)pyridin-5-yl)acetate hydrochloride, hydrate" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#28	„Iscover" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#27	„clopidogrel" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	415
#26	"clopidogrel" [Supplementary Concept] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	17
#25	(#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24) Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	103
#24	„Brilique" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	1
#23	„AZD-6140" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#22	„AZD6140" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#21	„AZD 6140" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#20	„Ticagrelor" [tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	103
#19	„Ticagrelor" [Supplementary Concept] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	6
#18	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17) Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	5106
#17	„Myocardial Preinfarction Syndrome"[tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#16	„Angina at Rest"[tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	2
#15	„Unstable Angina"[tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	136
#14	„Preinfarction Angina"[tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#13	"Angina, Unstable"[tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	13
#12	"Angina, Unstable"[Mesh] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	13
#11	„Myocardial Infarct"[tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	77
#10	"Myocardial Infarction"[tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	3211
#9	"Myocardial Infarction"[Mesh] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	313
#8	"Acute Coronary Syndrome"[tw] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	734
#7	"Acute Coronary Syndrome"[Mesh] Filters: Publication date from 2013/09/19 to 2014/01/30	6802
#6	„Coronary Atheroscleroses" [tw] Filters: Publication Date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#5	„Coronary Atherosclerosis" [tw] Filters: Publication Date from 2013/09/19 to 2014/01/30	6102
#4	„Coronary Arterioscleroses" [tw] Filters: Publication Date from 2013/09/19 to 2014/01/30	0
#3	„Coronary Arteriosclerosis" [tw] Filters: Publication Date from 2013/09/19 to 2014/01/30	713
#2	„Coronary Artery Disease" [tw] Filters: Publication Date from 2013/09/19 to 2014/01/30	80221
#1	„Coronary Artery Disease" [Mesh] Filters: Publication Date from 2013/09/19 to 2014/01/30	182

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

OVID (EMBASE)		30.01.2014
#	Wyszukiwanie	Wynik
1	Coronary artery disease/	102848
2	Coronary artery disease.mp.	121044
3	Coronary Arteriosclerosis.mp.	348
4	Coronary Atherosclerosis.mp.	5868
5	Coronary Arterioscleroses.mp.	1
6	Coronary Atheroscleroses.mp.	0
7	Acute coronary syndrome/	26165
8	Acute coronary syndrome.mp.	31810
9	Myocardial Infarction/	134840
10	Myocardial Infarction.mp.	133285
11	Myocardial Infarct.mp.	3859
12	Angina, Unstable/	14602
13	Angina, Unstable.mp.	144
14	Unstable Angina.mp.	17350
15	Preinfarction Angina.mp.	158
16	Angina at Rest.mp.	121
17	Myocardial Preinfarction Syndrome.mp.	0
18	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	302504
19	Ticagrelor/	2046
20	Ticagrelor.mp.	2127
21	AZD 6140.mp.	350
22	AZD-6140.mp.	350
23	AZD6140.mp.	108
24	Brilique.mp.	44
25	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	2226
26	Clopidogrel/	35730
27	Clopidogrel.mp.	36749
28	Iscover.mp.	177
29	Plavix.mp.	2521
30	SC 25989C.mp.	0
31	SC 25990C.mp.	0
32	SR 25989.mp.	10
33	PCR 4099.mp.	5
34	PCR-4099.mp.	5
35	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	36765
36	25 and 35	1958
37	18 and 36	1635
38	randomized controlled trial/	314390
39	controlled clinical trial/	361888
40	randomized.mp.	536952
41	placebo.mp.	244053
42	drug therapy.mp.	96581
43	randomly.mp.	223266
44	trial.mp.	1068602
45	groups.mp.	1358689
46	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45	2466593
47	37 and 46	1105
48	limit 47 to human	1079
49	limit 48 to yr="2013 -Current"	285
Cochrane library		30.01.2014
#	Wyszukiwanie	Wynik
1	MeSH descriptor Coronary Artery Disease explode all trees	197
2	Coronary Artery Disease	10166
3	Coronary Arterioscleroses	0
4	Coronary Arteriosclerosis	447
5	Coronary Atheroscleroses	0
6	Coronary Atherosclerosis	1673

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

7	MeSH descriptor Acute Coronary Syndrome explode all trees	112
8	Acute Coronary Syndrome	2359
9	MeSH descriptor Myocardial Infarction explode all trees	345
10	Myocardial Infarction	16428
11	Myocardial Infarct	2035
12	MeSH descriptor Angina, Unstable explode all trees	92
13	Angina Unstable	2348
14	Preinfarction Angina	12
15	Angina at Rest	1072
16	Myocardial Preinfarction Syndrome	2
17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	25829
18	AZD 6140	2
19	AZD6140	13
20	AZD-6140	2
21	Ticagrelor	86
22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	89
23	Clopidogrel	1547
24	Iscover	6
25	Plavix	50
26	SC 25989C	0
27	SC 25990C	0
28	SR 25989	1
29	PCR 4099	1
30	PCR-4099	1
31	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	1552
32	#22 AND #31	66
33	#17 AND #32	60
34	#33 from 2013 to 2014	1

13. Załączniki

1. Analizy wnioskodawcy:

- Analiza efektywności klinicznej. Tikagrelor (Brilique®) w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych, [REDACTED]
- Analiza ekonomiczna. Tikagrelor (Brilique®) w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych, [REDACTED]
- Analiza wpływu na budżet. Tikagrelor (Brilique®) w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych, [REDACTED]
- Analiza racjonalizacyjna. Tikagrelor (Brilique®) w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych, [REDACTED]

2. Opinie ekspertów:

- Opinia eksperta [REDACTED]
- Opinia eksperta [REDACTED]
- Opinia eksperta [REDACTED]
- Opinia eksperta [REDACTED]

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

14. Źródła

Piśmiennictwo

Analiza kliniczna:

1. Anderson S.D., Shah N.K., Yim J., Epstein B.J. Efficacy and safety of ticagrelor: A reversible P2Y12 receptor antagonist. *Annals of Pharmacotherapy*. 44 (3) (pp 524-537), 2010. Date of Publication: March 2010.
2. Brilique® (ticagrelor) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA), w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Ocena raportu w spr. oceny leku, Warszawa, luty 2012 r., AOTM-DS-DKTM-0433-02-2011
3. Bellemain-Appaix A., Brieger D., Beygui F., Silvain J., Pena A., Cayla G., Barthlmy O., Collet J.-P., Montalescot G. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 56 (19) (pp 1542-1551), 2010. Date of Publication: 02 Nov 2010.
4. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, Angiolillo DJ, Valgimigli M, Testa L, Gaita F, Sheiban I. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2011 Aug 4;150(3):325-31. Epub 2010 Sep 9.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Brilique
6. Deeks ED. Ticagrelor: a review of its use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs*. 2011 May 7;71(7):909-33.
7. Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Blundell M, Lai M, Dundar Y, Massey G, Proudlove C, Fisher M. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes: A Single Technology Appraisal. LRIg, The University of Liverpool, 2011
8. Stefan James, Andrzej Budaj, Philip Aylward, Kristen K. Buck, Christopher P. Cannon, Jan H. Cornel, Robert A. Harrington, Jay Horrow, Hugo Katus, Matyas Keltai, Basil S. Lewis, Keyur Parikh, Robert F. Storey, Karolina Szummer, Daniel Wojdyla and Lars Wallentin, Ticagrelor Versus Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes in Relation to Renal Function : Results From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial, *Circulation* 2010, 122:1056-1067
9. Navarese EP, Verdoia M, Schaffer A, Suriano P, Kozinski M, Castriota F, De Servi S, Kubica J, De Luca G. Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *QJM*. 2011 Jul;104(7):561-9. Epub 2011 May 13.

Analiza wpływu na budżet:

1. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Rekomendacje kliniczne:

1. Charles V. Pollack, Eugene Braunwald, 2007 Update to the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Implications for Emergency Department Practice; *Annals of Emergency Medicine* Volume 51, no. 5: May 2008, doi:10.1016/j.annemergmed.2007.09.004
2. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:645– 81.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

3. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation
4. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/ SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:XXX–XX.
5. CADTH Rapis Response Services: Antiplatelet Agents for Acute Coronary Syndrome: A Review of the Guidelines and Recommendations, 4 August 2011
6. Joep Perk et al European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *European Heart Journal* (2012) 33, 1635–1701 doi:10.1093/eurheartj/ehs092
7. Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, The Use of Antiplatelet Therapy in the Outpatient Setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines, *Canadian Cardiovascular* 2011, *Canadian Journal of Cardiology* 27 (2011) S1–S59
8. Galper BZ, Stant J, Reilly M, Walter S, Collins M, Sayan O, Neuberger G, Miller L, Moses JW, Stone GW, Giglio J, Rabbani LE. Updating the chest pain algorithm: incorporating new evidence on emerging antiplatelet agents. *Crit Pathw Cardiol.* 2011 Mar;10(1):9-16. doi: 10.1097/HPC.0b013e31820b8869.
9. Pharmacotherapeutic report on ticagrelor (Brilique®) for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndromes; including patients managed medically, and those who are managed with percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary by-pass grafting (CABG)
10. Steg G. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–2619 doi:10.1093/eurheartj/ehs215
11. Wijns W. et al., Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* (2010) 31, 2501–2555 doi:10.1093/eurheartj/ehq277
12. Wytuczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2012; 70, supl. VI: S 255–S 318 ISSN 0022–9032
13. ICSI. Health Care Guideline: Antithrombotic Therapy Supplement. Tenth Edition April 2011. www.icsi.org
14. Davis T, Bluhm J, Burke R, Iqbal Q, Kim K, Kokoszka M, Larson T, Puppala V, Setterlund L, Vuong K, Zwank M. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Chest Pain and Acute Coronary Syndrome (ACS). <http://bit.ly/ACS1112>. Updated November 2012.
15. Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM, Assessment and Management of Acute Coronary Syndromes (ACS): A Canadian Perspective on Current Guideline-Recommended Treatment – Part 1: Non-ST-Segment Elevation ACS, *Canadian Journal of Cardiology* 27 (2011) S387–S401
16. Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM, Assessment and Management of Acute Coronary Syndromes (ACS): A Canadian Perspective on Current Guideline-Recommended Treatment – Part 2: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, *Canadian Journal of Cardiology* 27 (2011) S402–S412

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

17. Chew D.P. et al 2011 addendum to the National Heart Foundation of Australia/Cardiac Society of Australia and New Zealand guidelines for the management of acute coronary syndromes (ACS) 2006. Heart, Lung and Circulation Volume 20, Issue 8 , Pages 487-502, August 2011
18. NICE clinical guideline 94 guidance.nice.org.uk/cg94, Unstable angina and NSTEMI The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction Issued: March 2010 last modified: November 2013
19. Myocardial infarction with ST-segment-elevation The acute management of myocardial infarction with ST-segment-elevation. Clinical guideline <...> Methods, evidence and recommendations January 2013 National Clinical Guideline Centre Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence

Rekomendacje Refundacyjne:

1. Haute Autorite de Sante (HAS), Brilique, 2011
2. Haute Autorite de Sante (HAS),
3. Haute Autorite de Sante (HAS), Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique en cas de geste endoscopique chez le coronarien Méthode Recommandations par consensus formalize Juin 2012
4. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, CDEC Final Recommendation, http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Brilinta_Dec-20-11.pdf, December 2011, CADTH.
5. Medicintilskudsnavnet, Indstilling – Brilique, <http://laegemiddelstyrelsen.dk/~media/DBA0BAD3C9D743388EBC1CC6AE35301F.ashx>, 2011 Dania 2011: Medicintilskudsnavnets indstilling – Brilique, Den 24. februar 2011
6. Greater Manchester Medicines Management Group NHS. Ticagrelor (Brilique) <http://www.gmccsn.nhs.uk/index.php/>
7. Health Canada, Summary Basis of Decision (SBD), <http://www.hc-sc.gc.ca/>, 2011
8. IQWiG, Ticagrelor – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V, <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/18/#nutzenbewertung>, 2011
9. Commissioning Guidance Ticagrelor (Brilique), MTRAC, <http://195.62.199.219/pctsla/mtrac/productinfo/Summaries/T/Ticagrelor.pdf>, May 2011,
10. NCFP. Economic Evaluation of Ticagrelor (Brilique) for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) including patients managed medically, and those who are managed with PCI (Percutaneous Coronary Intervention) or CABG (Coronary Artery Bypass Graft). October 2011
11. NHS. TICAGRELOR. Regional Drug and Therapeutics Centre No 109 January 2011
12. National Horizon Scanning Centre Ticagrelor (AZD6140) for acute coronary syndrome June 2008 The National Horizon Scanning Centre Research Programme is part of the National Institute for Health Research www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon
13. NICE clinical guideline 172 guidance.nice.org.uk/cg172 MI – secondary prevention Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction Issued: November 2013
14. NICE clinical guideline 167 guidance.nice.org.uk/cg167 NICE Myocardial infarction with STsegment Elevation The acute management of myocardial infarction with ST-segment elevation Issued: July 2013
15. MI - secondary prevention Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction Partial update of NICE CG48 National Clinical Guideline Centre Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence
16. NICE technology appraisal guidance 236 www.nice.org.uk/ta236 Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes Issued: October 2011

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

17. NICE technology appraisal guidance 236 www.nice.org.uk/ta236 Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes Issued: October 2011
18. PBAC, Positive Recommendations, <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbacoutcomes/2011-07/positive-recommendations>, 2011
19. Scottish Medicines Consortium, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ticagrelor_Brilique_FINAL_APRIL_2011_amended_030511_for_website.pdf, April 2011,
20. TVL, http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2011/bes110608-brilique.pdf, 2011

Analiza problem decyzyjnego:

- ¹ Główny Urząd Statystyczny, <http://www.stat.gov.pl/>. Rocznik demograficzny 2012.
- ² <http://www.faktymedyczne.pl>
- ³ European mortality database (MDB), World Health Organization Regional Office for Europe; <http://data.euro.who.int/>
- ⁴ red. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne tom 1. Medycyna Praktyczna. Kraków 2006.
- ⁵ http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/ostry_zw_15112010.pdf
- ⁶ Rosengren A., Wallentin L., Gitt A.K., Behar S., Battler A., Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 663–670.
- ⁷ Alfredsson J., Stenestrand U., Wallentin L., Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007; 93: 1357–1362.
- ⁸ Hvelplund A., Galatius S., Madsen M. i wsp. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 684–690.
- ⁹ Hvelplund A., Galatius S., Madsen M. i wsp. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 684–690.
- ¹⁰ Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS. <http://www.rejestrozv.republika.pl/>
- ¹¹ Diercks D.B., Roe M.T., Mulgund J. i wsp. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am. Heart J.* 2006; 152: 140–148.
- ¹² Diercks D.B., Roe M.T., Mulgund J. i wsp. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am. Heart J.* 2006; 152: 140–148.
- ¹³ Steinberg B.A., Cannon C.P., Hernandez A.F., Pan W., Peterson E.D., Fonarow G.C. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the 'obesity paradox' in the Get With The Guidelines database. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1331–1335.
- ¹⁴ Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. i wsp. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.
- ¹⁵ Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. i wsp. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108–3116.
- ¹⁶ Wallentin L., Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stahle E., Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease.* *Lancet* 2000; 356: 9–16.
- ¹⁷ Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stahle E., Swahn E., Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006; 368:998–1004.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

- ¹⁸ Bartnik M., Malmberg K., Norhammar A., Tenerz A., Ohrvik J., Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1990–1997.
- ¹⁹ Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
- ²⁰ Hasdai D., Behar S., Wallentin L. i wsp. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1190–1201.
- ²¹ Goldenberg I., Subirana I., Boyko V. i wsp. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 888–895.
- ²² Szummer K., Lundman P., Jacobson SH et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med*, 2010; 268: 40–49.
- ²³ Szummer K., Lundman P., Jacobson S.H. i wsp. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J. Intern. Med.* 2010; 268: 40–49.
- ²⁴ Hasdai D., Behar S., Wallentin L. i wsp. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1190–1201.
- ²⁵ Goldenberg I., Subirana I., Boyko V. i wsp. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 888–895.
- ²⁶ Szummer K., Lundman P., Jacobson S.H. i wsp. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J. Intern. Med.* 2010; 268: 40–49.
- ²⁷ Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. i wsp., for the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108–3116.
- ²⁸ Collet J.P., Montalescot G., Agnelli G. i wsp. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2285–2293.
- ²⁹ Fox K.A., Bassand J.P., Mehta S.R. i wsp. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 304–310.
- ³⁰ Jean-Pierre Bassand, Christian W. Hamm, Diego Ardissino, Eric Boersma, Andrzej Budaj, Francisco Fernández-Avilés, Keith A.A. Fox, David Hasdai, E. Magnus Ohman, Lars Wallentin, William Wijns. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. Tłumaczenie za zgodą ESC oryginalnego tekstu opublikowanego w *European Heart Journal* 2007; 28: 1598-660.
- ³¹ Griffin BA. Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. *Proc Nutr Soc.* 1999 Feb;58(1):163-9.
- ³² Łukasz Chrzanowski. Znaczenie zakażenia i reakcji zapalnej w chorobie niedokrwiennej serca. *Forum Kardiologów* 2000; 4: 117–121.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

- ³³ Paweł Burchardt, Anna Goździcka-Józefiak, Tomasz Siminiak. IGF-1 – nowy czynnik ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych? *Kardiologia Polska* 11/2006.
- ³⁴ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndrome: A national clinical guideline. February 2007. Dostępny na stronie: www.sign.ac.uk (3/6/2008).
- ³⁵ Michael J Davies. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–366.
- ³⁶ Peter Libby. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
- ³⁷ Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2012; 70: supl. VI: S 255–S 318.
- ³⁸ Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2011; 69: supl. V: S 203–S 270.
- ³⁹ Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2012; 70: supl. VI: S 255–S 318.
- ⁴⁰ Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619.
- ⁴¹ Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2011; 69: supl. V: S 203–S 270.
- ⁴² Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.
- ⁴³ American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):e78-140. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.019. Epub 2012 Dec 17.
- ⁴⁴ 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP, Anderson JL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2012 Aug 14;126(7):875-910.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

- ⁴⁵ Chew DP. 2011 Addendum to the National Heart Foundation of Australia/Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) 2006. *Heart, Lung and Circulation*, 2011; xxx:1-16.
- ⁴⁶ Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS. The Use of Antiplatelet Therapy in the Outpatient Setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines, *Canadian Cardiovascular* 2011. *Canadian Journal of Cardiology* 27; 2011,S1-59.
- ⁴⁷ Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM. Assessment and Management of Acute Coronary Syndromes (ACS): A Canadian Perspective on Current Guideline-Recommended Treatment – Part 1: Non-ST-Segment Elevation ACS. *Canadian Journal of Cardiology* 27; 2011,S387-401.
- ⁴⁸ Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM. Assessment and Management of Acute Coronary Syndromes (ACS): A Canadian Perspective on Current Guideline-Recommended Treatment – Part 2: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Canadian Journal of Cardiology* 27; 2011,S402-412.
- ⁴⁹ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Antiplatelet Agents for Acute Coronary Syndrome: A Review of the Guidelines and Recommendations, http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2011/RC0280_Guidelines_for_ACS_Final.pdf [dostęp: 12.09.2013]
- ⁵⁰ Institute for Clinical System Improvement, Diagnosis and Treatment of Chest Pain and Acute Coronary Syndrome (ACS), www.icsi.org, 2012.
- ⁵¹ NICE clinical guideline 167. Myocardial infarction with ST-segment elevation: The acute management of myocardial infarction with ST-segment-elevation. Lipiec 2013.
- ⁵² NICE clinical guideline 94. Unstable angina and NSTEMI: The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. Marzec 2010.
- ⁵³ Galper BZ, Stant J, Reilly M, Walter S, Collins M, Sayan O, Neuberger G, Miller L, Moses JW, Stone GW, Giglio J, Rabbani LE. Updating the chest pain algorithm: incorporating new evidence on emerging antiplatelet agents. *Crit Pathw Cardiol*. 2011 Mar;10(1):9-16.
- ^{liv} Postuła M. Co nowego w farmakoterapii kardiologicznej? *Kardiologia na co Dzień* 2009; 4 (3–4): 84–89.
- ^{lv} King SB, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2008;117:261-95.
- ^{lvi} Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 1505-16.
- ^{lvii} Mega JL, Close SL, Wiviott SD i wsp. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-362.
- ^{lviii} Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, et al. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2508-9.
- ^{lix} Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.
- ^{lx} Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-9.
- ^{lxi} Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8.
- ^{lxii} Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-44.

u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym

^{lxiii} Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. Paper presented at: SCAI 32nd

^{lxiv} Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908–2913.

^{lxv} Gurbel PA, Cummings CC, Bell CR, et al. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: the Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. *Am Heart J* 2003; 145: 239-47.

^{lxvi} Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208.