



Rekomendacja nr 42/2014

z dnia 10 lutego 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Brilique, tikagrelor, 90 mg, 56 tabletek, u dorosłych pacjentów
z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem
przesączania kłębuszkowego 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**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Brilique (tikagrelor), 90 mg, 56 tabletek, u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego 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 ramach leków dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci wyników badania RCT PLATO potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu. Ryzyko zgonu chorych z OZW oraz ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min jest w porównaniu do chorych z eGFR powyżej 60 ml/min trzykrotnie większe, natomiast tikagrelor istotnie statystycznie zmniejsza szansę wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar oraz zgonu z każdej przyczyny w porównaniu do kłopidogrelu. Zarówno opinie ekspertów klinicznych, jak i znakomita ilość międzynarodowych wytycznych klinicznych i rekomendacji finansowych są pozytywne dla wnioskowanej technologii.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego Brilique cenę zbytu netto w wysokości [REDACTED].



Proponowana kategoria dostępności: dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: 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,

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). Wskaźnik przesączania kłębuszkowego eGFR<60 ml/min/1,73m² stanowi silny czynnik predykcyjny negatywnie wpływający na wynik leczenia pacjentów z OZW.

Według Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych (PL-ACS) OZW występuje u 140 000 osób rocznie (NSTEMI-ACS stanowią 64,2%, w tym UA 42,8%, NSTEMI 21,4%). Odsetek pacjentów z eGFR<60 ml/min/1,73m² wynosi ok. 25,6% w grupie pacjentów z UA, 33,4% w grupie z NSTEMI i 23,6% w grupie ze STEMI. Roczna śmiertelność pacjentów z eGFR<60 ml/min przy przyjęciu (24,77%) jest ponad 3-krotnie wyższa niż wśród pacjentów z eGFR>60 ml/min przy przyjęciu (7,54%).

Leczenie polega na podawaniu leków przeciwplatekcyjnych:

- Leki hamujące aktywność cyklooksygenazy (COX-1) - kwas acetylosalicylowy (ASA);
- Antagoniści płytkowego receptora glikoproteiny IIb/IIIa - abciximab, tirofiban, eptifibatyd, które podaje się w postaci wlewow;
- Antagoniści receptora P2Y₁₂: tienopirydyny i cyklopentylo-triazolo-pirymidyny (analogi ATP):
 - Tienopirydyny: tiklopidyna, kłopidogrel, prasugrel;
 - Cyklopentylo-triazolo-pirymidyny (analogi ATP): tikagrelor, kangrelor, elinogrel.

Opis wnioskowanego świadczenia

Brilique zawiera tikagrelor, należący do chemicznej klasy cyklopentylotriazolopirymidyn (CPTP), który jest selektywnym antagonistą receptora adenosynodifosforanowego (ADP) działającym na receptor ADP P2Y₁₂, 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 P2Y₁₂. Tikagrelor nie ma wpływu na miejsce wiązania ADP, ale jego interakcja z receptorem płytkowym ADP P2Y₁₂ zapobiega przekazywaniu sygnału.

Wnioskowanym wskazaniem do objęcia refundacją jest stosowanie leku Brilique 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.

Powyższe wskazanie jest węższe w stosunku do wskazań zarejestrowanych. Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego 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 przeszłokornej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).

Alternatywna technologia medyczna

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 wnioskodawcy wskazuje się na leki przeciwplatekcyjne - antagonistów receptora P2Y12: tienopirydyny podawane 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.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania tikagreloru w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych, tj. niestabilnej dusznicy bolesnej (UA), zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii przeprowadzono z uwzględnieniem subpopulacji pacjentów, w których zastosowanie tikagreloru może przynieść potencjalnie najlepsze efekty kliniczne, w tym populacji pacjentów z eGFR <60 ml/min przy przyjęciu.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa kontrolowane badania kliniczne z randomizacją sponsorowane przez podmiot odpowiedzialny: PLATO oraz DISPERSE-2, jednak tylko badanie PLATO dotyczyło wnioskowanej subpopulacji pacjentów z OZW. Wnioskodawca ocenił jakość badania PLATO na 5 punktów w skali Jadad. 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, choć w pozostałych podgrupach analizowanych było znacznie więcej punktów końcowych.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania



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.

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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów efektywności preparatu 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, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej, tj.: pacjenta i płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w dożywotnim horyzoncie czasowym. Koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z wytycznymi AOTM. W modelu uwzględniono koszty leków oraz koszty procedur szpitalnych i ambulatoryjnych.

Na podstawie powyższych wyników przeprowadzono analizę efektywności kosztów w oparciu o zaadaptowany do warunków polskich model ekonomiczny. Wpływ zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie oceniano w wieloczynnikowej, jednoczynnikowej oraz probabilistycznej analizie wrażliwości.

Analiza wnioskodawcy wykazała, że terapia tikagrelorem:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)

Analiza kliniczna zawiera badania randomizowane dowodzące wyższości leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu w populacji dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu.

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, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

[Redacted text block]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

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

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wszystkie odnalezione rekomendacje powołują się na wyniki badania PLATO. Żadna z rekomendacji nie zawęża stosowania tikagreloru do grupy pacjentów z OZW z równoczesnym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min.

Odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych, w świetle których 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.

Odnaleziono 16 rekomendacji refundacyjnych przemawiających za finansowaniem tikagreloru ze środków publicznych u pacjentów z OZW. Rekomendacje wskazują jednocześnie na wysokie koszty stosowania tikagreloru w porównaniu z terapią kłopidogrelem lub prasugrelem.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 12.12.2013r. (znak: MZ-PLR-460-20120-2/KB/13), w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Brilique, tikagrelor, 90 mg, 56 tabletek, EAN 5909990820238, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 46/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: dorośli pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym 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.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 46/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie oceny leku Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: dorośli pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym 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. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-BP-4350-2/2013. 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.