



Rekomendacja nr 150/2014

z dnia 16 czerwca 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 110mg;
Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 150mg;
we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej
u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem
predsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej
punktów w skali CHADS₂**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 110mg;
- Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 150mg;

we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂, [redacted] pod warunkiem obniżenia kosztów terapii i ograniczenia populacji docelowej do pacjentów: powyżej 75 roku życia, z wysokim ryzykiem udaru mózgu, z jednoczesnymi udokumentowanymi przeciwwskazaniami do przyjmowania antagonistów witaminy K (pacjenci, u których podjęto najpierw leczenie VKA i które okazało się nieskuteczne - wystąpił udar lub krwotok mózgowy) lub, u których nie ma możliwości utrzymania INR na terapeutycznym poziomie (2,0-3,0).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe średniej jakości potwierdzają efektywność kliniczną dabigatranu, jednak jego przewaga nad komparatorami jest niewielka, a różnice w wynikach dla poszczególnych punktów końcowych były bliskie 1%.

Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne oraz stanowiska polskich ekspertów klinicznych, którzy wskazują, że dabigatran stanowi alternatywę dla chorych z trudnością utrzymania terapeutycznego INR



i chorych, u których mimo przyjmowania antagonistów witaminy K występowały w przeszłości udar mózgu, zatorowość w krążeniu dużym lub napady przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 110mg, EAN: 5909990641277;
- Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 150mg, EAN: 5909990887460;

we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂.

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [redacted] dla obu opakowań. Proponowana kategoria dostępności: [redacted]

Problem zdrowotny

Migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF) jest zaburzeniem rytmu serca, charakteryzującym się zgodnie z definicją Zipesa całkowicie zdezorganizowaną depolaryzacją przedsionków, niepowodującą efektywnego hemodynamicznie skurczu.

Migotanie przedsionków stanowi najczęstsze utrwalone zaburzenie rytmu serca i występuje u 1–2% populacji ogólnej. Z uwagi na starzenie się społeczeństwa na przełomie ostatnich 50 lat liczba chorych podwoiła się. Częstość występowania tego stanu chorobowego zwiększa się z wiekiem: 0,5% dla 40-50 lat i >10% dla 80-89 lat. W populacji ogólnej około 85% chorych z migotaniem przedsionków ma powyżej 65 lat. migotanie przedsionków napadowe stanowi 25-35% przypadków, przetrwałe - 15-25% i utrwalone - 40-50%.

Migotanie przedsionków często rozpoznaje się dopiero po wystąpieniu powikłań, tj.: udaru mózgu lub niewydolności serca. Ocenę ryzyka udaru niedokrwienego mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków dokonuje się za pomocą skali CHADS₂. Dokonując oceny za pomocą tej skali, należy uwzględnić obecność w obrazie klinicznym niewydolności serca (HF), nadciśnienia tętniczego (HT), wieku > 75 lat, cukrzycy oraz udaru lub przemijającego ataku niedokrwienego (TIA) w wywiadzie. Za

wszystkie spośród wyżej wymienionych kryteriów, oprócz ostatniego, przyznaje się pacjentowi po 1 pkt, natomiast za ostatni — 2 pkt. Wynik pomaga w podjęciu decyzji terapeutycznej dotyczącej wdrożenia terapii przeciwzakrzepowej u pacjenta z AF. Stosowana jest także nowsza skala CHA₂DS₂-Vasc, która jest bardziej rozbudowana niż CHADS₂. W skali CHA₂DS₂-Vasc za wiek chory otrzymuje 2 pkt i dodatkowo włącza się 1 pkt za chorobę naczyniową (przebyty zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych, blaszki miażdżycowe w aorcie) oraz 1 pkt za płeć żeńską.

U chorych z ≥ 2 punktami w skali CHADS₂ powinno się długotrwale stosować leczenie przeciwkrzepliwe antagonistą witaminy K (acenokumarol, warfaryna) utrzymując międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w przedziale 2-3. Leczenie to zmniejsza o 60-80% częstość tych powikłań. Kwas acetylosalicylowy stosuje się w przypadku przeciwwskazań do podawania antagonistów witaminy K oraz u osób z mniejszym wynikiem w skali CHADS₂. Alternatywą dla antagonistów witaminy K mogą być nowe leki (niewymagające monitorowania efektu przeciwkrzepliwego): dabigatran (inhibitor trombinowy), rywaroksaban, apiksaban (inhibitory czynnika Xa).

U chorych nieotrzymujących właściwego leczenia przeciwkrzepliwego ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu jest zwiększone średnio 5-krotne. Przewlekła, źle kontrolowana tachyarytmia może prowadzić do rozwoju kardiomiopatii tachyarytmicznej i niewydolności serca.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna produktu Pradaxa to eteksylan dabigatranu, który po podaniu doustnym szybko się wchłania i ulega przemianie do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu. Zahamowanie trombiny (proteaza serynowa) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Wnioskowanym wskazaniem do stosowania produktu leczniczego jest prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂.

Inne zarejestrowane wskazania dla produktu Pradaxa to prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

Alternatywna technologia medyczna

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) powołują się na wytyczne European Society of Cardiology (ESC) z 2012 r. W opinii ESC rekomendowanym leczeniem jest stosowanie u chorych z ≥ 2 punktami w skali CHA₂DS₂-Vasc antagonisty witaminy K, uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0) lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu). Dodatkowo u większości pacjentów z AF o podłożu innym niż wada zastawkowa, u których zalecana jest terapia przeciwzakrzepowa, zamiast antagonisty witaminy K z utrzymaniem wskaźnika INR 2,0–3,0, należy (po uwzględnieniu względnego stosunku korzyści do ryzyka) rozważyć zastosowanie jednego z nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (ang. *new oral anticoagulants*, NOAC) np. rywaroksabanu, apiksabanu.

American College of Chest Physicians (ACCP) odnosi się jedynie do skali CHADS₂ gdzie wartość jest równa 2. W opinii organizacji doustne antykoagulanty powinno preferować się w odniesieniu do braku leczenia, terapii kwasem acetylosalicylowym (75-325 mg/dobę) lub skojarzeniem aspiryny i klopidogrelu. W przypadku przeciwwskazań do antykoagulacji lub innych powodów, leczenie skojarzone kwasem acetylosalicylowym (ASA) z klopidogrelem preferowane jest w odniesieniu do leczenia ASA w monoterapii (75-325 mg/dobę).

W opinii Canadian Cardiovascular Society (CCS), u pacjentów, u których jest wskazana profilaktyka przeciwzakrzepowa, należy stosować doustne antykoagulanty lub kwas acetylosalicylowy w zależności od występujących czynników ryzyka.

Jeżeli wskazana jest profilaktyka doustnym antykoagulantem sugeruje się stosowanie u większości pacjentów rywaroksabanu lub apiksabanu (po zarejestrowaniu w Kanadzie) zamiast warfaryny. Przewaga korzyści terapii tymi lekami jest mniejsza u chorych leczonych warfaryną, u których nie ma ryzyka powikłań krwotocznych a wskaźnik INR jest dobrze kontrolowany.

W opinii National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) rywaroksaban oraz apiksaban są zalecane jako opcja lecznicza w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienny.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sugeruje, że w przypadku wartości skali CHADS₂ >1 zaleca się stosowanie antagonistów witaminy K (warfaryna) w dawce umożliwiającej utrzymanie wskaźnika INR w zakresie 2,0-3,0 oraz stosowanie nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych.

W wytycznych przedstawionych przez American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association (ACC/AHA/HRA) zaleca się stosowanie u pacjentów z niezastawkowym AF z wcześniej występującym udarem, przemijającym atakiem niedokrwiennym (TIA) lub wynikiem w skali CHA₂DS₂-Vasc wynoszącym 2 lub więcej, doustnych antykoagulantów. Opcje terapeutyczne obejmują: warfarynę (INR 2,0 do 3,0), rywaroksaban (Poziom wiarygodności: B), lub apiksaban. Dodatkowo, wśród pacjentów leczonych warfaryną, INR należy określić co najmniej raz w tygodniu przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego i przynajmniej raz w miesiącu, kiedy INR jest stabilny (gdy jest w normie).

W przypadku pacjentów z niezastawkowym AF, którzy nie są w stanie utrzymać terapeutycznego poziomu INR w przypadku stosowania warfaryny, zalecane jest użycie bezpośredniego inhibitora trombiny lub czynnika Xa (rywaroksaban lub apiksaban). Jeśli u pacjentów z niezastawkowym AF, występuje wynik CHA₂DS₂-Vasc równy 2 lub więcej oraz mają klirens kreatyniny [CrCl] < 15 ml/min lub są na hemodializowani, uzasadnione jest zastosowanie warfaryny (INR 2,0 do 3,0) w ramach leczenia przeciwkrzepliwego. U pacjentów z niezastawkowym AF i z poziomem klirensu kreatyniny umiarkowanym do wysokiego z CHA₂DS₂-Vasc równym 2 lub więcej, leczenie z obniżonymi dawkami trombiny lub inhibitorów czynnika Xa może być stosowane (np. rywaroksabanu lub apiksabanu), ale bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały ustalone. Należy również pamiętać o tym, że rywaroksaban, nie jest zalecany u pacjentów z AF i schyłkowym poziomem klirensu kreatyniny lub hemodializowanych z powodu braku dowodów z badań klinicznych dotyczących bilansu ryzyka i korzyści.

Skuteczność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej wnioskodawcy obejmuje ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w populacji szerszej w stosunku do wnioskowanej - wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie określając kryterium włączenia badań jako

Do głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu (DAB) włączono łącznie badań klinicznych, charakteryzujących się umiarkowanie niską jakością:

- dotyczące porównania
- dotyczące porównania
- dotyczące porównania

Należy mieć na uwadze fakt, iż dla badań [redacted] [redacted] odnaleziono publikacje dotyczące wyników w zależności od ryzyka w skali CHADS₂, które umożliwiają przedstawienie wyników dla docelowej subpopulacji chorych (zgodnej z wnioskiem refundacyjnym), tj. pacjentów wyłącznie z wysokim ryzykiem udaru tj. liczbą punktów wg skali CHADS₂ ≥ 3. Pozostałe publikacje ujęte przez wnioskodawcę w analizie klinicznej dotyczą ogólnej populacji chorych z migotaniem przedsionków. Wobec powyższego poniżej zaprezentowano wyniki jedynie dla populacji określonej we wniosku refundacyjnym.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane zawarte w raporcie PSUR wskazują, że w okresie od 19 marca 2012 r. do 18 września 2012 r. zgłoszono łącznie ponad 12 tys. przypadków działań niepożądanych, zaś do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych były działania ze strony żołądka i jelit (średnio 28% zgłoszeń), zaburzenia układu nerwowego (16% zgłoszeń) oraz zaburzenia naczyń (10,5% zgłoszeń). Autorzy raportu zwracają uwagę na fakt, iż krwawienia lub zdarzenia związane z krwawieniami były raportowane w 43,2% przypadków wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych.

Dodatkowe informacje uzyskane w kwestii bezpieczeństwa uzyskano na stronie FDA. Pradaxa została uznana za lek mający korzystny profil korzyści do ryzyka i nie wprowadzono żadnych zmian do bieżącej charakterystyki produktu lub zaleceń dotyczących stosowania.

Publikacje Prescrire również poruszały kwestie bezpieczeństwa stosowania Pradaxy. Wymienione w publikacjach działania niepożądane tj. poważne krwawienia, krwawienia wewnątrzczaszkowe, dolegliwości oraz krwawienia z przewodu pokarmowego, zwiększone ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego w porównaniu z warfaryną, pokrywają się z ChPL Pradaxa.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[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]

[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.)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[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]

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 dokumentów dotyczących rekomendacji klinicznych. W opinii American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association, Polskiego Towarzystwa Kardologicznego oraz European Society of Cardiology gdy nie ma możliwości leczenia antagonistami witaminy K z wartością INR w zakresie 2,0–3,0 z powodu trudności z utrzymaniem terapeutycznego poziomu wskaźnika, z działaniami niepożądanymi leczenia antagonistami witaminy K można zastosować dabigatran. Należy mieć jednak na uwadze fakt, iż bezpieczeństwo stosowania terapii nie zostało potwierdzone. W wielu rekomendacjach poruszana jest kwestia możliwości wystąpienia krwawień po zastosowaniu dabigatranu oraz niestosowania dabigatranu u pacjentów z niewydolnością nerek (ACC/AHA/HRA 2014, ESC 2012).

Odnaleziono także 7 dokumentów dotyczących rekomendacji refundacyjnych. Wszystkie rekomendacje są rekomendacjami pozytywnymi z uwagi na korzystny profil skuteczności w prewencyjnym leczeniu przeciwzakrzepowym.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.03.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20546-3/MG/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 110mg, EAN: 5909990641277; Pradaxa (eteksylan dabigatranu), 60 kapsułek, 150mg, EAN: 5909990887460, 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

178/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Pradaxa (eteksylan dabigatranu) (kod EAN: 5909990641277) we wskazaniach: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂ oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 186/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Pradaxa (eteksylan dabigatranu) (kod EAN: 5909990887460) we wskazaniach: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 178/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Pradaxa (eteksylan dabigatranu) (kod EAN: 5909990641277) we wskazaniach: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 186/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Pradaxa (eteksylan dabigatranu) (kod EAN: 5909990887460) we wskazaniach: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂.
3. Raport nr AOTM-OT-4350-12/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku PRADAXA (eteksylan dabigatranu) we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂. Analiza weryfikacyjna.