



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DABIGATRANUM ETEXILATUM

INDICAȚIE: *Prevenția accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) ce prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedent de AVC sau atac ischemic tranzitoriu (AIT), vârsta ≥ 75 ani, insuficiență cardiacă (clasa NYHA $\geq II$), diabet zaharat, hipertensiune arterială*

Data depunerii dosarului

18.10.2023

Numărul dosarului

32602

INCLUDERE NECONDIȚIONATĂ





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Dabigatranum Etxilatatum

1.2.1. DC: Dabigatran etexilate Accord 110 mg capsule

1.2.2. DC: Dabigatran etexilate Accord 150 mg capsule

1.3. Cod ATC: B01AE07

1.4. Data primei autorizări: 26 mai 2023

1.5. Deținătorul de APP: ACCORD HEALTHCARE S.L.U. - SPANIA

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare

Forma farmaceutică	Capsulă	
Concentrație	110 mg	150 mg
Calea de administrare	Administrare orală	

1.8. Mărimea ambalajului și preț conform avizelor interne de preț cu valoarea aprobată, eliberate de către Ministerul Sănătății, cu nr. 349714/12.09.2023 (pentru concentrația de 150 mg), respectiv cu nr. 365610/20.09.2023 (pentru concentrația de 110 mg)

Concentrație	110 mg	150 mg
Mărimea ambalajului	60 Capsule, blistere din	60 Capsule, blistere din OPA/AI/PE-PET
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	190,57 lei	188 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	3,17 lei	3,13 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: Prevenția accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) ce prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedent de AVC sau atac ischemic tranzitoriu (AIT), vârsta ≥ 75 ani, insuficiență cardiacă (clasa NYHA \geq II), diabet zaharat, hipertensiune arterială.

Doze și mod de administrare:

Dabigatran etexilate Accord capsule poate fi utilizat la adulți care pot înghiți capsulele întregi.

La pacienți cu vârsta peste 75 ani funcția renală trebuie evaluată pe parcursul tratamentului cu dabigatran etexilat cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, așa cum e necesar în anumite situații clinice unde există suspiciunea că funcția renală poate fi afectată sau deteriorată (de exemplu hipovolemie, deshidratare și în cazul administrării concomitente de anumite medicamente).

	Recomandare privind dozele
Prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu FANV cu unul sau mai mulți factori de risc (prevenția AVC în FA)	300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi
Tratamentul TVP și al EP și prevenția recurenței TVP și a EP la pacienți adulți (TVP/EP)	300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi după tratamentul cu un anticoagulant administrat parenteral timp de cel puțin 5 zile
<u>Se recomandă reducerea dozei</u>	
Pacienți cu vârsta ≥ 80 ani	doza zilnică de 220 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi
Pacienți cărora li se administrează concomitent verapamil	
<u>Se ia în considerare reducerea dozei</u>	
Pacienți cu vârsta 75-80 ani	Doza zilnică de 300 mg sau 220 mg dabigatran etexilat trebuie aleasă pe baza evaluării individuale a riscului tromboembolic și a riscului de sângerare
Pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-50 ml/minut)	
Pacienți cu gastrită, esofagită sau boală de reflux gastro-esofagian	
Alți pacienți cu risc crescut de sângerare	

Pentru TVP/EP recomandarea de utilizare a dozei de 220 mg dabigatran etexilat, prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi, se bazează pe analize de farmacocinetică și farmacodinamică și nu a fost investigată în acest context clinic.

Durata de utilizare:

- Prevenția AVC în FA: Tratamentul trebuie continuat pe termen lung.
- TVP/EP: Durata tratamentului trebuie individualizată, după evaluarea atentă a raportului dintre beneficiul terapeutic și riscul de sângerare. Tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) trebuie justificat de factori de risc tranzitorii (de exemplu intervenții chirurgicale recente, traume, imobilizare), iar tratamentul de lungă durată de factori de risc permanenți sau de TVP sau EP idiopatice.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Pentru modificările de doze la această grupă de pacienți, vezi tabelul de mai sus.

Pacienți cu risc de sângerare: Pacienții cu risc crescut de sângerare trebuie atent monitorizați clinic (urmărindu-se semne de sângerare sau anemie). Ajustarea dozelor trebuie decisă de către medic, urmărindu-se evaluarea potențialului beneficiu sau risc individual, de la pacient la pacient. Un test de coagulare poate fi util la indicarea pacienților cu risc crescut de sângerare cauzat de expunerea excesivă la dabigatran. Atunci când această expunere este identificată la pacienți cu risc crescut de sângerare se recomandă o doză redusă de 220 mg prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi. În momentul apariției unei sângerări relevante din punct de vedere clinic tratamentul trebuie întrerupt.

Insuficiență renală: La pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr<30 ml/min) tratamentul cu dabigatran etexilat este contraindicat. La pacienți cu insuficiență renală ușoară (ClCr≤80 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei. La pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-



50 ml/min), doza recomandată de dabigatran etexilat este, de asemenea, de 300 mg prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi. Cu toate acestea, la pacienți cu risc crescut de sângerare, trebuie avute în vedere administrarea unei doze reduse de 220 mg dabigatran etexilat, prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi. La pacienți cu insuficiență renală se recomandă o monitorizare clinic atentă.

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente de amiodaronă sau chinidină. Se recomandă reducerea dozei la pacienții cărora li se administrează concomitent verapamil.

Copii și adolescenți: Nu există date relevante privind utilizarea dabigatranului etexilat la copii și adolescenți pentru indicația de prevenție a AVC și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV.

PRECIZARE DETM PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, S.C. Accord Healthcare SRL a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Dabigatranum Etexilatum și DC Dabigatran etexilate Accord 110 mg capsule, respectiv Dabigatran etexilate Accord 150 mg capsule, pentru indicația terapeutică „Prevenția accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) ce prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedent de AVC sau atac ischemic tranzitoriu (AIT), vârsta ≥ 75 ani, insuficiență cardiacă (clasa NYHA $\geq II$), diabet zaharat, hipertensiune arterială,, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 9 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României”.

Amintim că medicamentul inovativ are DC Pradaxa 110 mg capsule, respectiv Pradaxa 150 mg capsule.

Criteriile de evaluare solicitate sunt prezentate în tabelul următor.

criteriu		Nr. de puncte
1. Estimarea impactului bugetar		
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	30	Se pot obține maximum 30 de puncte
1.2. Generice care au DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai puțin de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai puțin de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	0	
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat		



PRECIZĂRI DETM PRIVIND MEDICAMENTUL RAMBURSAT CU

DCI DABIGATRANUM ETEXILATUM

Conform H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Dabigatranum etexilatulum este inclus în Sublista B „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință”, la pozițiile 211 și 225. În cele 2 poziții medicamentul Dabigatranum are alocat simbolul „**”, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății. La poziția 225 este inclus și simbolul „Ω”, corespunzător terapiilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Conform O.M.S./C.N.A.S nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, protocolul aprobat pentru DCI Dabigatranum Etexilatulum este următorul:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 28 cod (B01AE-B01AF): ANTICOAGULANTE ORALE NON-ANTI VITAMINA K (NOAC)*)

***) Introdus prin O. nr. 3.241/800/2023 de la data de 28 septembrie 2023.**

I. Indicații:

Indicație	Medicamente din clasa anticoagulantelor orale non-anti vitamina K (NOAC), concentrație	Codificare la prescriere
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc.	Apixabanum 2,5 mg și 5 m Dabigatranum etexilatulum 110 mg și 150 mg Edoxabanum 30 mg și 60 mg Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg	486
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente.	Apixabanum 2,5 mg și 5 mg Edoxabanum 30 mg și 60 mg Rivaroxabanum 15 mg și 20 mg	490
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului.	Apixabanum 2,5 mg Rivaroxabanum 10 mg	633
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului.	Apixabanum 2,5 mg Dabigatranum etexilatulum 110 mg Rivaroxabanum 10 mg	638
Rivaroxabanum, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS), este indicat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice.	Rivaroxabanum 2,5 mg	487

II. Criterii de includere în tratament:

Indicație	Criterii de includere (indiferent de medicamentul recomandat)
<p>Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) și cu unul sau mai mulți factori de risc cum sunt: accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II).</p>	<p>Pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 la bărbați sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuficiența cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejeție VS reduse sau cardiomiopatie hipertrofică) - 1 punct - hipertensiune arterială sau pacientul este sub tratament antihipertensiv - 1 punct - vârstă ≥ 75 de ani - 2 puncte - diabet zaharat (glicemie "a jeun" peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiente orale și/sau insulină) - 1 punct - antecedente de accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor sau tromboembolism - 2 puncte - istoric de boală vasculară (stenoze semnificative ale arterelor coronare la angiografie, antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) - 1 punct - vârstă între 65 - 74 ani - 1 punct - sex feminin - 1 punct <p>NOAC se administrează și la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA₂DS₂-VASC ≥ 1 la bărbați sau ≥ 2 la femei, atunci când beneficiul este considerat mai mare decât riscul de către medicul practician.</p>
<p>Tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți</p>	<p>Pacienții adulți cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută; - embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută; - tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurențelor; - embolie pulmonară, pentru prevenirea recurențelor.
<p>Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului</p>	<p>Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere</p>



Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului	Pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).	<p>1. pacienți cu boală aterosclerotică coronariană: a) vârsta ≥ 65 ani; ȘI b) istoric de infarct miocardic în ultimii 20 de ani SAU boală arterială coronariană multivasculară (simptomatică sau cu istoric de angină stabilă sau instabilă) SAU antecedente de intervenție coronariană percutanată multivasculară SAU antecedente de "bypass" coronarian multivascular; SAU a) vârsta < 65 ani; ȘI b) ateroscleroză sau revascularizare în cel puțin două teritorii vasculare (cum ar fi arterele coronare, cerebrovasculare sau periferice) SAU pacienți care prezintă cel puțin doi dintre următorii factori de risc: fumat, diabet zaharat tip 2, disfuncție renală cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) situată în intervalul 15 - 60 ml/min, insuficiența cardiacă, accident vascular cerebral ischemic non-lacunar în antecedente (la peste o lună).</p> <p>2. pacienți cu boală arterială periferică: - antecedente de revascularizare (chirurgicală sau intervențională) membrele inferioare; SAU - antecedente de amputare din cauza bolii arteriale periferice; SAU - antecedente de claudicație intermitentă cu un indice gleznă/braț $< 0,90$ și/sau stenoză arterială periferică semnificativă ($\geq 50\%$), confirmată prin ultrasonografie/angiografie SAU - antecedente de revascularizare carotidiană (chirurgicală sau intervențională) sau stenoză asimptomatică, semnificativă ($\geq 50\%$), de artera carotida, confirmată prin ultrasonografie/angiografie.</p>

III. Criterii de excludere / întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului:

- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și la pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;



- Nu se recomandă administrarea NOAC în sarcină și alăptare;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții dializați;
- Nu se recomandă administrarea NOAC în caz de sângerare activă sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepția protocoalelor de schimbare de la un anticoagulant la altul sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenționale;
- Administrarea NOAC trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură intervențională cu risc scăzut sau moderat de sângerare, și cu cel puțin 48 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenție/procedură. Nu se recomandă terapia "punte" cu heparină (nefracționată sau cu greutate moleculară mica) după oprirea NOAC;
- Nu se recomandă administrarea NOAC la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară

IV. Contraindicații importante:

- Pacienții purtători de proteze valvulare mecanice și pacienții cu stenoză mitrală moderată sau severă;
- Boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare (incluzând pacienții cu ciroză clasele Child Pugh B și C pentru rivaroxabanum);
- Sarcina și alăptare;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați;
- Sângerare activă, semnificativă din punct de vedere clinic, sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent; neoplasme cu risc crescut de sângerare; traumatisme recente cerebrale sau medulare; intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice; hemoragie intracraniană recentă; varice esofagiene; malformații arteriovenoase; aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale).

V. Tratament: doze recomandate, mod administrare, durată

Indicație	Apixabanum	Dabigatranum etexilatatum	Edoxabanum	Rivaroxabanum
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc	- 5 mg (1 comprimat de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi - 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu cel puțin 2 din următoarele caracteristici: 1) vârsta ≥ 80 de ani; 2) greutate corporală sub 60 kg; 3) creatinina serică ≥ 1.5 mg/dl - Tratament de lungă durată	- 150 mg (1 capsula de 150 mg) administrată oral de două ori pe zi - 110 mg (1 capsula de 110 mg) de două ori pe zi la pacienții cu vârsta peste 80 de ani și cei cărora li se administrează concomitent verapamil - Tratament de lungă durată	- 60 mg (1 comprimat de 60 mg) administrată oral o dată pe zi - 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15- 29 ml/min), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. - Tratament de lungă durată	- 20 mg (1 comprimat de 20 mg), administrată oral o dată pe zi - 15 mg (1 comprimat de 15 mg) o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) - Tratament de lungă durată
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți	- 10 mg (2 comprimate de 5 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 7 zile, urmată din ziua 8 de 5 mg de două ori pe zi timp de minim 3 luni. În caz de TVP sau EP fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului iar doza trebuie scăzută după 6 luni la 2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi.		- 60 mg o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulante parenterale timp de cel puțin 5 zile. - 30 mg o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori: insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15 - 29 ml/min), greutate corporală scăzută ≤ 60 kg, utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P: ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol. Durata tratamentului pentru TVP sau EP, cât și pentru prevenirea TVP / EP recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.	- Pentru tratamentul TVP sau al EP acute, 15 mg (1 comprimat de 15 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, timp de minim 3 luni; - Tratamentul de scurtă durată (de cel puțin 3 luni) este recomandat la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă); - La pacienții cu TVP sau EP fără legătură cu factorii de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului, iar doza este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) o dată pe zi;



				- La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance la creatinina 30-49 ml/min) sau severă (clearance la creatinina 15-29 ml/min) doza este de 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă riscul de sângerare depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 32 de zile	-	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 5 săptămâni
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 32 de zile	-	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 5 săptămâni
Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului	2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) administrată oral de două ori pe zi, inițiată în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 10 până la 14 de zile	- 220 mg o dată pe zi, administrată sub formă de 2 capsule de 110 mg. - Tratamentul trebuie inițiat cu o singură capsulă de 110 mg administrată în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile.	-	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 2 săptămâni
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană sau boală arterială periferică, cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS)				2,5 mg (1 comprimat de 2,5 mg) de două ori pe zi, în asocierea cu acid acetilsalicilic (aspirina) în doză zilnică de 75 - 100 mg - Tratament de lungă durată

VI. Monitorizarea tratamentului:

- La inițierea tratamentului este obligatorie măsurarea clearance-ului creatininei (exclusiv prin formula Cockcroft-Gault). În timpul tratamentului, monitorizarea clearance-ului creatininei se face anual. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani



sau la pacienții cu clearance de creatinină < 60 ml/min, precum și ori de câte ori există o suspiciune clinică de deteriorare a funcției renale, monitorizarea este recomandată de 3 ori pe an.

- Monitorizarea tratamentului se face mai des la pacienții la care riscul hemoragic (apreciat prin scala de risc HAS-BLED) este mai mare.

- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare și întreruperea (temporara sau permanenta) administrării în cazul apariției de hemoragii moderate sau severe.

- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu NOAC.

În situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la NOAC poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență, testele specifice pentru evaluarea activității anticoagulante pot fi utile.

- Administrarea de NOAC în asocieră cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor embolice / aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului.

- La pacienții tratați cu edoxabanum pe o perioadă mai lungă de 1 an, se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice.

VII. Prescriptori

Indicație	Prescriptori
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială și cu unul sau mai mulți factori de risc	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, pneumologie, hematologie, oncologie; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului	medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală aterosclerotică coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP), cu risc crescut de evenimente ischemice, administrat concomitent cu acid acetilsalicilic (AAS).	medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

Precizăm că raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Dabigatranum etexilatam și DC Pradaxa 110 mg capsule, respectiv Pradaxa 150 mg capsule, pentru indicația menționată la punctul 1.9 este publicat pe site-ul ANM DMR la secțiunea dedicată evaluării tehnologiilor medicale, putând fi accesat la următorul link:

https://www.anm.ro/_EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/14808_2020_Dabigatran_Pradaxa.pdf



Numărul dosarului, conform raportului publicat este 14808, iar data înregistrării la ANMDMR este 18.09.2020.

Conform documentului publicat, punctajul obținut în urma evaluării este de 77 de puncte.

2. ESTIMAREA IMPACTULUI BUGETAR DETERMINAT DE MEDICAMENTUL GENERIC VERSUS INOVATIV

Conform O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023, la data de **27.12.2023**, medicamentul Pradaxa 150 mg capsule este condiționat în cutie x 6 blistere (Al/ Al) x 10 capsule (60 x 1 blister perforat unidoză), având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 297,70 lei.

Doza recomandată de Pradaxa pentru prevenirea AVC este de 300 mg/zi, echivalentul a 2 capsule de 150 mg /zi.

Costul terapiei pentru 1 an de zile cu Pradaxa este 3.622,01 lei (365 x 2 x 297,70/60).

Având în vedere avizele de preț emise de către Ministerul Sănătății pentru Dabigatran etexilate Accord cât și recomandările privind posologia din RCP Dabigatran etexilate Accord, costul terapiei cu Dabigatran etexilate Accord 150 mg capsule pentru 1 an de zile este 2.284,9 lei (365 X 2X 3,13 lei).

Comparând costurile celor 2 terapii, rezultă un impact bugetar de - **36,91 %**.

Așadar, medicamentul generic Dabigatran etexilate Accord generează mai mult de 30% economii față de medicamentul inovativ aflat în cost-volum.

3. PUNCTAJUL OBȚINUT DE MEDICAMENTUL CU DCI COMPENSATĂ ÎN LISTĂ PE DECIZIA DE INCLUDERE CONDIȚIONATĂ ÎN LISTĂ, ÎN BAZA CĂREIA S-A ÎNCHEIAT UN CONTRACT COST-VOLUM

Conform raportului de evaluare a medicamentului cu DCI Dabigatranum etexilatum și DC Pradaxa 110 mg capsule, respectiv Pradaxa 150 mg capsule, punctajul rezultat în urma evaluării DETM a fost de 77 de puncte.

4. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
Estimarea impactului bugetar	30
Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat	77
TOTAL	107



5. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Dabigatranum Etxilatatum** și DC **Dabigatran etexilate Accord 150 mg capsule**, respectiv **Dabigatran etexilate Accord 110 mg capsule** pentru indicația „*Prevenția accidentelor vasculare cerebrale (AVC) și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) ce prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc cum sunt: antecedente de AVC sau atac ischemic tranzitor (AIT), vârsta ≥ 75 ani, insuficiență cardiacă (clasa NYHA $\geq II$), diabet zaharat, hipertensiune arterială,*” **îtrunește punctajul de includere necondiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.**

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm eliminarea simbolului „ Ω ”, alocat medicamentului cu DCI Dabigatranum Etxilatatum din H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, listat la poziția nr. 225 din cadrul Sublistei B.

Bibliografie:

1. Rezumatul caracteristicilor produsului Dabigatran etexilate Accord
2. Rezumatul caracteristicilor produsului Pradaxa
3. O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023
4. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
5. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
6. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare

Raport finalizat la data de : 10.01.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU