



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: antecedente de AVC sau atac ischemic tranzitor (AIT), vârsta ≥ 75 ani, insuficiență cardiacă (clasa NYHA $\geq II$), diabet zaharat, hipertensiune arterială*

Data depunerii dosarului

09.02.2023

Numărul dosarului

4261

INCLUDERE NECONDIȚIONATĂ





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Dabigatranum Etxilatam

1.2.1. DC: Telexer 110 mg capsule

1.2.2. DC: Telexer 150 mg capsule

1.3. Cod ATC: B01AE07

1.4. Data primei autorizări: noiembrie 2022

1.5. Deținătorul de APP: Gedeon Richter România S.A, România

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	capsule
Concentrație	110 mg; 150 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. OPA/Al/PE cu desicant/Al x 60 caps.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru cutie cu blist. OPA/Al/PE cu desicant/Al x 60 caps.	190,57 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	3,17 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Telexer

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
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	300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de două ori pe zi	Durata medie a tratamentului nu este menționată în RCP. Durata tratamentului trebuie individualizată, pe baza evaluării raportului risc-beneficiu.



Alte informații din RCP Telexer:

Dozele recomandate de dabigatran etexilat indicate în AVC în FA, TVP și EP sunt prezentate în tabelul următor.

Recomandări privind dozele pentru AVC în FA, TVP și EP

	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	

PRECIZARE DETM PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE APLICATE

Deținătorul autorizației de punere pe piață pentru medicamentul Telexer a solicitat evaluarea dosarului medicamentului cu DCI Dabigatranum etexilatum prin aplicarea criteriilor menționate în tabelul nr. 9 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare. Amintim că acestea sunt 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/genericele acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinesc/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României.

Criteriile menționate în tabelul nr. 9 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat sunt prezentate în tabelul următor.



Tabel nr. 1: Criteriile tabelului nr. 9 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare

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 CERTIFICATUL SUPLIMENTAR DE PROTECȚIE CARE ACOPERĂ MEDICAMENTUL CU DCI DABIGATRANUM ETEXILATUM ȘI DC PRADAXA 75 mg CAPSULE, PRADAXA 110 mg CAPSULE ȘI PRADAXA 150 mg CAPSULE

Conform publicației intitulată „*Buletinul Oficial de Proprietate Industrială*”, secțiunea „*Brevete de Invenție*”, nr. 12/20111, compania Boehringer Ingelheim a obținut în România Certificatul Suplimentar de Protecție (CSP) nr. c 2008 010 pentru medicamentul dabigatran etexilat și sărurile acestuia, în special dabigatran etexilat mesilat, acordat în baza Regulamentului (CEE) nr. 1768/92 al Consiliului.

Aceste informații sunt accesibile la următorul link: https://osim.ro/wp-content/uploads/Publicatii-OSIM/BOPI-Inventii/2011/bopi_inv_12_2011.pdf.

Prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 110422 în data de 12.05.2023, DETM a luat la cunoștință că certificatul de protecție suplimentară aferent medicamentului inovator dabigatran etexilat asigură protecția pentru acest medicament până la data de 16.08.2023.

Precizăm că medicamentul inovator dabigatran etexilat are DC Pradaxa 75 mg capsule, Pradaxa 110mg capsule și Pradaxa 150 mg capsule.

Având în vedere aspectele menționate, DETM amintește că forma mesilat a medicamentului dabigatran este menționată în RCP Telexer 110 mg capsule și RCP Telexer 150 mg capsule, conform documentelor electronice disponibile pe site-ul ANMDMR la secțiunea Nomenclator și accesibile la următoarele link-uri:

https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_14761_14.11.22.pdf

https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_14762_14.11.22.pdf.



Prin urmare, conform informațiilor furnizate de către compania Boehringer Ingelheim, produsul generic Telexer intră în sfera de protecție a CSP c 2008 010 până la data de 16.08.2023.

Având în vedere următoarele aspecte:

1. adresa CNAS cu nr. P7299/16.08.2023, înregistrată la ANMDMR cu nr. 118220 în data de 17.08.2023 prin care se solicită inițierea procedurii de evaluare a medicamentului cu DCI Dabigatranum etexilatam, medicament inclus în Listă în baza unui contract cost-volum;

2. adresa DETM cu solicitări către compania Boehringer Ingelheim privind medicamentul inovativ cu DCI Dabigatranum etexilatam și drepturile care decurg din brevetul acordat de către Oficiul de Stat pentru invenții și Mărci pentru medicamentul inovativ Pradaxa, adresă cu nr. de înregistrare la ANMDMR 117582E în data de 08.08.2023, la care DETM până la data finalizării acestui raport nu a primit niciun răspuns,

DETM a demarat procedura de evaluare a dosarului medicamentului Telexer pe care a finalizat-o la data de 23.08.2023.

PRECIZĂRI DETM PRIVIND MEDICAMENTUL RAMBURSAT CU DCI

DABIGATRANUM ETEXILATUM

Conform H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Dabigatranum etexilatam 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 Etexilatam este următorul:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 59 cod (B01AE07): DCI DABIGATRANUM ETEXILATUM

I. Indicații:

1. Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului. Această indicație se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).



2. Prevenirea accidentelor vasculare cerebrale și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente, insuficiență cardiacă (NYHA \geq II), hipertensiunea arterială, vârsta \geq 75 ani, diabet zaharat. Această indicație se codifică la prescriere prin codul 486 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) - indicație ce face obiectul unui contract cost-volum

II. Criterii de includere:

Indicația 1: Toți pacienții care sunt eligibili a suferi o artroplastie de genunchi și care nu se încadrează în vreunul din criteriile de excludere.

Indicația 2: - Pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente, insuficiență cardiacă (NYHA \geq II), hipertensiunea arterială, vârsta \geq 75 ani, diabet zaharat

III. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă;
- pacienți cu insuficiență renală severă (clearance la creatinină mai mic de 30 ml/min);
- sângerări active, semnificative din punct de vedere clinic;
- pacienți cu insuficiență hepatică, cu transaminazele mai mari de cel puțin 2 ori decât limita normală;
- greutate corporală mai mică de 50 kg sau mai mare de 110 kg, la dozele recomandate;
- copii și adolescenți;
- sarcina și alăptarea;
- leziuni sau afecțiuni ce constituie un factor de risc important pentru sângerări majore. Acestea pot include: ulcerații gastrointestinale curente sau recente, prezența unei formațiuni tumorale maligne cu risc crescut de sângerare, leziuni recente la nivelul creierului sau a măduvei vertebrale, intervenții chirurgicale cerebrale, spinale sau oftalmologice recente, hemoragii intracraniene recente, varice esofagiene prezente sau suspectate, malformații arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intraspinale sau intracerebrale;
- tratamentul concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu heparine nefracționate (HNF), heparine cu masa moleculară mică, derivați heparinici, anticoagulante orale, cu excepția cazului specific în care se modifică tratamentul anticoagulant sau atunci când HNF sunt administrate în dozele necesare pentru a menține funcțional cateterul venos central sau cateterul arterial;
- tratament concomitent cu ketoconazol, ciclosporină, itraconazol, dronedaronă, tacrolimus, ritonavir;
- proteză valvulară cardiacă mecanică ce necesită tratament cu anticoagulante;
- administrare concomitentă de inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei (SSRIs) sau inhibitori de recaptare a serotonin-norepinefrinei (SNRIs);
- administrare concomitentă de rifampicină, carbamazepină sau fenitoină.



IV. Tratament:

Doze:

1) Pentru indicația 1

Doza recomandată este de 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.

Durata tratamentului: 10 zile

Se diminuează dozele la 75 mg, administrate la 1 - 4 ore de la finalizarea operației, apoi 150 mg/zi, 2 comprimate de 75 mg, timp de 10 zile la:

- pacienți cu insuficiență renală moderată (ClCr 30 - 50 ml/min.);
- pacienți cu vârsta de peste 75 ani;
- pacienți ce primesc concomitent tratament cu verapamil, amiodaronă, chinidină.

2) Pentru indicația 2

Doza recomandată este de 300 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 150 mg de 2 ori pe zi.

La pacienți cu vârsta peste 80 de ani și cei cărora li se administrează concomitent verapamil, doza zilnică este de 220 mg dabigatran etexilat prin administrarea unei capsule de 110 mg de două ori pe zi.

La pacienții cu vârstă între 75 și 80 ani, cei cu insuficiență renală moderată (ClCr 30 - 50 ml/min), cei cu gastrită, esofagită, boală de reflux gastroesofagian, sau risc crescut de sângerare, doza zilnică de 300 mg sau 220 mg dabigatran etexilat trebuie aleasă pe baza evaluării individuale a riscului tromboembolic și a riscului de sângerare.

Durata tratamentului: Tratamentul trebuie continuat pe termen lung.

Monitorizarea tratamentului:

- evaluarea clearance-ului la creatinină. Când se suspectează o alterare a acestuia dintr-un motiv oarecare (deshidratare, hipovolemie, asocieri medicamentoase ș.a.);
- se vor urmări cu atenție eventualele semne de sângerare pe toată durata terapiei (valorile hemoglobinei și hematocritului).

V. Modificarea schemei de tratament anticoagulant pentru indicația 2

1) De la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral: Se recomandă păstrarea unui interval de 12 ore între administrarea ultimei doze și schimbarea de la tratamentul cu dabigatran etexilat la un anticoagulant parenteral

2) De la tratamentul cu un anticoagulant parenteral la dabigatran etexilat: Tratamentul cu anticoagulant parenteral trebuie întrerupt iar administrarea dabigatranului etexilat trebuie începută cu 0 - 2 ore anterior momentului administrării următoarei doze de tratament alternativ sau în momentul întreruperii acestuia în cazul tratamentelor continue (de exemplu heparină nefracționată (HNF) administrată intravenos)



3) De la tratamentul cu dabigatran etexilat la antagoniști ai vitaminei K (AVK): Momentul începerii tratamentului cu AVK trebuie ajustat pe baza valorilor ClCr, după cum urmează:

- la un ClCr \geq 50 ml/minut, administrarea AVK trebuie începută cu 3 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat

- la un ClCr între 30 și 50 ml/min administrarea AVK trebuie începută cu 2 zile înainte de întreruperea tratamentului cu dabigatran etexilat

VI. Criterii de oprire a tratamentului

Atunci când apar sângerări, cu anemie și implicit scăderea hemoglobinei

VII. Prescriptori

Pentru indicația 1 : medici din specialitatea ortopedie și traumatologie.

Pentru indicația 2: 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 etexilatum și DC Pradaxa 110 mg capsule, respectiv Pradaxa 150 mg capsule, pentru indicația menționată la punctul 1.9 este publicat pe site-ul ANMDMR 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 23.08.2023, 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).

Costul terapiei cu Telexer pentru 1 an de zile este 2318,60 lei (365 X 2X 190,57/60).

Impactul bugetar este - **35,98 %**.

Așadar, medicamentul generic Telexer generează mai mult de 30% economii față de medicamentul 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 etexilatam 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 Etexilatam și DC Telexer 150 mg capsule, Telexer 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,, **înrunește 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 Etexilatam 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 Telexer
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 : 23.08.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

