



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: APIXABANUM

INDICAȚIA: prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie totală a șoldului

Data depunerii dosarului	27.04.2017
Numărul dosarului	2240

PUNCTAJ: 70/100



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Apixabanum

1.2. DC: Eliquis 2,5 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: B01AF02

1.4. Data eliberării APP: 18 mai 2011

1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG-Marea Britanie

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrații	2,5 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x blistere din PVC/PVDC/Al a 60 comprimate filmate

1.8. Preț (lei) conform CaNaMed ediția din 13 martie 2017, consolidată la data de 20 februarie 2018

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Eliquis 2.5 mg	323.24
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	5.387

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Eliquis [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă, maximă și medie	Durata medie a tratamentului conform RCP
Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului.	Doza recomandată de Eliquis este de 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi. Doza inițială trebuie administrată la 12 până la 24 ore după intervenția chirurgicală.	Durata recomandată a tratamentului este de 32 până la 38 zile.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial 2 rapoarte de evaluare a medicamentului apixaban cu denumirea comercială Eliquis, având indicația menționată la punctul 1.9 [2].



Primul raport a fost publicat în data de 18 ianuarie 2012 și prezintă următoarea concluzie: apixabanul aduce un **beneficiu terapeutic important** când este administrat în scopul prevenirii evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului.

Raportul prezintă avizul favorabil rambursării medicamentului în procent de 65% prin sistemul asigurărilor de sănătate francez, pentru indicația menționată mai sus.

Întrucât a fost solicitată evaluarea medicamentului apixaban în indicația „prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului,, sunt prezentate datele de eficacitate și siguranță analizate de către Comisia de Transparență din Franța pentru această indicație.

Studiul clinic cu protocol ADVANCE 3 (sau CV185035)

Scopul studiului:

- demonstrarea non-inferiorității apixabanului comparativ cu enoxaparina în prevenția apariției evenimentelor tromboembolice venoase și deceselor de orice cauză la pacienții adulți
- demonstrarea superiorității apixabanului comparativ cu enoxaparina în prevenția apariției evenimentelor tromboembolice venoase și deceselor de orice cauză la pacienții adulți

Obiectivul principal:

- compararea efectelor medicamentelor investigate asupra evenimentelor tromboembolice venoase totale asociate deceselor de orice cauză determinate în perioada administrării tratamentelor investigate (începând din prima zi în care s-a administrat prima doză de medicament și până în ziua a doua, după încheierea perioadei de administrare a tratamentului investigat)

* evenimentele tromboembolice venoase totale au fost definite ca episoade de embolice pulmonare non-fatale sau ca episoade de tromboembolie venoasă profundă proximală și distală, asimptomatică, evidențiată prin flebografie bilaterală, sau simptomatică și confirmată

Obiective secundare:

- compararea efectelor medicamentelor investigate sub aspectul evenimentelor tromboembolice venoase majore asociate deceselor de cauză tromboembolică apărute în perioada administrării medicamentelor investigate

*evenimentele tromboembolice venoase majore au fost definite ca episoade de tromboembolie venoasă profundă proximală simptomatică sau asimptomatică sau ca episoade de embolie pulmonară non-fatală

- compararea efectelor medicamentelor investigate în privința evenimentelor menționate în obiectivele primare și secundare, considerate separat
- compararea efectelor medicamentelor investigate în privința evenimentelor tromboembolice venoase simptomatice asociate deceselor cauzate de tromboembolism venos, definite prin evenimente tromboembolice profunde simptomatice și emboli pulmonare fatale și non-fatale
- compararea efectelor medicamentelor investigate în privința evenimentelor tromboembolice venoase profunde proximale simptomatice și asimptomatice



Design-ul studiului:

Studiul a fost multicentric și s-a desfășurat în 21 de țări, în 160 de centre de investigație clinică din care 6 au fost în Franța. Studiul s-a derulat în perioada martie 2007-septembrie 2009.

Perioada de screening a fost de maxim 14 zile.

Perioada de randomizare a fost de 1-4 zile.

Studiul a înrolat pacienți adulți ce urmau să fie supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului.

Pacienții înrolați au fost randomizați în două grupuri de tratament:

- un grup a primit tratament cu apixaban
- un grup a primit tratament cu enoxaparină.

Preoperator, cu 9-15 ore, grupul alocat tratamentului cu apixaban a primit placebo, injectabil, iar postoperator, la 12-24 ore după intervenția chirurgicală, tratament cu apixaban 2 X 2,5 mg/ zi + placebo subcutanat (1 injecție).

Preoperator, cu 9-15 ore, grupul alocat tratamentului cu enoxaparină a primit enoxaparină, injectabil, iar postoperator, la 12-24 ore după intervenția chirurgicală, tratament oral cu placebo + enoxaparină subcutanat 40 mg/zi (1 injecție).

Medicamentele investigate au fost administrate timp de 35 ± 3 zile. Perioada de tratament a continuat cu o perioadă de supraveghere de 60 ± 5 zile, în decursul căreia s-au efectuat flebografiile bilaterale ascendente.

Criterii de includere:

- vârsta > 18 ani
- pacienți programați pentru o intervenție chirurgicală de artroplastie unilaterală de șold

Criterii de non-includere:

- pacienți cu risc crescut de hemoragie
- pacienți cu afecțiuni hepato-biliare active sau cu niveluri ale enzimelor hepatice (ASAT sau ALAT) > 2 limita superioară a normalului sau cu nivelul de bilirubină totală > 1,5 limita superioară a normalului
- pacienți care prezintă un clearance al creatininei < 30 ml/min

Ipotezele studiului

Studiul a fost conceput astfel încât:

- pentru obiectivele principale de eficacitate, non-inferioritatea apixabanului să fie demonstrată dacă limita superioară a intervalului de încredere de 95% a riscului relativ este inferioară valorii de 1,25
- pentru obiectivele secundare de eficacitate, non-inferioritatea apixabanului să fie demonstrată dacă limita superioară a intervalului de încredere de 95% a riscului relativ este inferioară valorii de 1,5
- pentru obiectivele principale și secundare de eficacitate, superioritatea apixabanului să fie demonstrată dacă limita superioară a intervalului de încredere de 95% a riscului relativ este inferioară valorii de 1.

*Testele statistice au fost efectuate cu un risc α unilateral de 0.025.



*La solicitarea autorității de sănătate franceze, testele statistice au fost efectuate bilateral cu un risc α de 0.05.

Pentru analiza rezultatelor au fost definite 4 grupuri populaționale:

1. populația pentru analiza primară: pacienți randomizați, operați cărora li s-a efectuat o flebografie sau care au prezentat un eveniment tromboembolic pronunțat sau care au decedat în timpul perioadei de tratament cu medicamentele investigate
2. populația per protocol: pacienți incluși în populația pentru analiza primară, cu excepția celor care au prezentat devieri majore de protocol
3. populația pentru analiza secundară: pacienți incluși în populația pentru analiza primară, alături de pacienți pentru care flebografia efectuată a fost evaluabilă pentru segmentele venoase proximale
4. populația cu toleranță la tratament: pacienți care au primit cel puțin o doză cu medicamentele investigate

Rezultatele studiului

- au fost randomizați 5407 pacienți
- >98% dintre pacienți au primit cel puțin o doză din medicamentele de investigație clinică
- 91,7% dintre pacienții care au primit tratament cu apixaban au finalizat perioada de tratament
- 90,7% dintre pacienții înrolați care au primit tratament cu enoxaparină au încheiat perioada de tratament
- caracteristicile pacienților înrolați au fost similare între cele două grupuri de pacienți: vârsta medie a fost de 61 de ani, 53% au fost femei, 90% au fost pacienți de origine caucaziană, greutatea corporală medie a pacienților randomizați a fost de 79 kg, 32 de pacienți înrolați au fost supraponderali, iar 15% cu obezitate
- 65% dintre pacienți au prezentat o funcție renală normală, iar 29,5% au prezentat o funcție renală ușor alterată

În tabelul următor sunt prezentate populațiile de pacienți incluse în analiza rezultatelor.

Tabel 1: Rezultatele studiului clinic ADVANCE 3 privind populațiile de pacienți analizate

	Apixaban 2,5 mg x 2/zi	Enoxaparină 40 mg x 1/zi
Nr. de pacienți randomizați	2 708	2 699
Populația cu toleranță la tratament, n (%)	2 673 (98.7)	2 659 (98.5)
Populația pentru analiza primară, n (%)	1 949 (72,0)	1 917 (71,0)
Populația pentru analiza secundară, n (%)	2 199 (81,2)	2 195 (81,3)
Populația per protocol, n (%)	1 850 (68,3)	1 829 (67,8)

- timpul mediu între prima doză de enoxaparină administrată preoperator și intervenția chirurgicală a fost de 13,6 ore, în conformitate cu protocolul
- 86,5% dintre pacienții din grupul apixaban și respectiv la 86,2% dintre pacienții din grupul cu enoxaparină, au primit prima doză de medicament la 12-24 de ore postoperator, în medie la 19 ore după intervenția chirurgicală sau a doua zi
- durata medie a tratamentului a fost de 34.0 ± 7.7 zile pentru apixaban și $33,9 \pm 7.8$ zile pentru enoxaparină



- aproximativ 30% dintre toți pacienții randomizați (28% în grupul tratat cu apixaban și 29% în grupul tratat cu enoxaparină) au fost excluși din analiza primară de eficacitate, datorită fie neefectuării flebografiei fie imposibilității de a o efectua

Rezultatele privind obiectivul principal de eficacitate pentru populația per protocol (PP) și populația inclusă în analiza primară (m-ITT) sunt prezentate în tabelul următor:

Tabel 2: Rezultatele studiului clinic ADVANCE 3 privind obiectivul principal

	Populația per protocol		Populația inclusă în analiza primară	
	Apixaban 2,5mgX2/zi	Enoxaparină 40mgX1/zi	Apixaban 2,5mgX2/zi	Enoxaparină 40mgX1/zi
N	1850	1829	1949	1917
Incidența, n (%)	24 (1,30)	68 (3,72)	27 (1,39)	74 (3,86)
IC 95%	[0,87 ; 1,94]	[2,94 ; 4,70]	[0,95 ; 2,02]	[3,08 ; 4,83]
Reducerea riscului relativ, versus enoxaparină	65%		64%	
IC 95%	[46 ; 80]**		[46 ; 78]**	
Test bilateral de non-inferioritate (valoarea p)	-		< 0,0001	
Test bilateral de superioritate (valoarea p)	-		< 0,0001***	
Reducerea riscului absolut, versus enoxaparină	2,42%		2,47%	
IC 95%	[1,44 ; 3,49]		[1,50 ; 3,54]	
NNT*	-		40	

*NNT-numărul de pacienți necesar a fi tratați

**non-inferioritatea era demonstrată dacă limita superioară a intervalului de încredere a riscului relativ de 95% era <1,5 (de exemplu, dacă limita inferioară a reducerii riscului relative era >50%)

***superioritatea era demonstrată dacă limita superioară a intervalului de încredere a riscului relativ de 95% era <1 sau dacă valoarea p a testului de superioritate era <0,05

Rezultatele privind obiectivele secundare de eficacitate reprezentate de asocierea evenimentelor tromboembolice venoase (ETE) majore + decese cauzate de ETE au arătat că procentul de flebografii de la nivelul segmentelor proximale care nu au fost efectuate sau care nu au fost evaluabile, a fost de 20%, în cele două grupuri de tratament.

Rezultatele privind obiectivele secundare de eficacitate pentru populația inclusă în analiza secundară sunt prezentate în tabelul de mai jos:



Table 3: Rezultatele studiului clinic ADVANCE 3 privind obiectivele secundare

	Apixaban 2,5mgX2/zi n=2199	Enoxaparină 40mgX1/zi n=2195
Incidența, n (%)	10 (0,45)	25 (1,14)
IC 95%	[0,24 ; 0,85]	[0,77 ; 1,69]
Reducerea riscului relativ, versus enoxaparină	60 %	
IC 95%	[20 ; 85]**	
Test bilateral de non-inferioritate (valoarea p)	0,0001	
Test bilateral de superioritate (valoarea p)	0,0107***	
Reducerea riscului absolut, versus enoxaparină	0,68 %	
IC 95%	[0,17 ; 1,27]	
Test bilateral de superioritate (valoarea p)	0,0107	
NNT	147	

*NNT-numărul de pacienți necesar a fi tratați

**non-inferioritatea era demonstrată dacă limita superioară a intervalului de încredere a riscului relativ de 95% era <1,5 (de exemplu, dacă limita inferioară a reducerii riscului relative era >50%)

***superioritatea era demonstrată dacă limita superioară a intervalului de încredere a riscului relativ de 95% era <1 sau dacă valoarea p a testului de superioritate era <0,05

Alte obiective secundare de eficacitate urmărite în cadrul studiului cu protocol ADVANCE 3 au fost următoarele:

Table 4: Rezultatele studiului clinic ADVANCE 3 privind alte obiective secundare

	Apixaban 2,5mgX2/zi	Enoxaparină 40mgX1/zi
Evenimente adverse înregistrate pe parcursul perioadei în care s-a administrat tratamentul		
Decese de orice cauză, n/N (a) (%)	3/2 708 (0,11)	1/2 699 (0,04)
Decese cauzate de ETEV, n/N (a) (%)	1/2 708 (0,04)	0/2 699 (0,00)
ETEV simptomatice sau decese cauzate de ETEV, n/N (a) (%)	4/2 708 (0,15)	10/2 699 (0,37)
Evenimente pulmonare (fatale sau non fatale), n/N (a) (%)	3/2 708 (0,11)	5/2 699 (0,19)
Evenimente pulmonare non fatale, n/N (a) (%)	2/2 708 (0,07)	5/2 699 (0,19)



TVP totale, n/N (b) (%)	22/1 944 (1,13)	68/1 911 (3,56)
TVP simptomatice, n/N (a) (%)	1/2 708 (0,04)	5/2 699 (0,19)
TVP proximale simptomatice și asimptomatice, n/N (c) (%)	7/2196 (0,32)	20/2190 (0,91)
Evenimente adverse survenite în perioada de supraveghere		
Decese de orice cauză, n/N (d) (%)	2/2 598 (0,08)	1/2 577 (0,04)
Decese cauzate de ETEV, n/N (d) (%)	0	0
ETEV simptomatice sau decese cauzate de ETEV, n/N (d) (%)	0	6/2 577 (0,23)
Evenimente pulmonare (fatale sau non fatale), n/N (d) (%)	0	4/2 577 (0,16)
Evenimente pulmonare non fatale, n/N (d) (%)	0	4/2 577 (0,16)
TVP simptomatice, n/N (d) (%)	0	3/2 577 (0,12)
TVP proximale simptomatice și asimptomatice, n/N (d) (%)	0	3/2 577 (0,12)

(a) Populație analizată : pacienți randomizați

(b) Populație analizată: pacienți randomizați, operați cu flebografie evaluabilă sau care prezintă un eveniment inclus în obiectivele urmărite în perioada de tratament

(c) Populație analizată: pacienți randomizați, operați cu flebografie proximală bilaterală evaluabilă sau care prezintă un eveniment inclus în obiectivele urmărite în perioada de tratament

(d) Populație analizată: pacienți randomizați incluși în perioada de supraveghere

Evenimentele adverse înregistrate pe parcursul desfășurării studiului clinic cu protocol ADVANCE 3

Tabel 5: Rezultatele studiului clinic ADVANCE 3 privind profilul de siguranță al apixabanului vs. enoxaparina

n (%)	Apixaban 2,5mg x 2/zi	Enoxaparină 40mg x 1/zi
Perioada de tratament		
N	2673	2659
Evenimente adverse	1752 (65,5)	1811 (68,1)
Evenimente adverse care au determinat întreruperea prematură a tratamentului	91 (3,4)	111 (4,2)
Evenimente adverse grave	184 (6,9)	172 (6,5)
Decese	3 (0,1)	2 (<0,1)
Perioada de supraveghere		
N	2599	2576
Evenimente adverse	318 (12,2)	324 (12,6)



Evenimente adverse grave	18 (0,7)	18 (0,7)
Decese	2 (< 0,1)	0

Cele mai frecvente evenimente adverse raportate în cadrul studiului ADVANCE 3 au fost: anemia, hemoragia, contuziile și greață.

Mai puțin de 3% dintre pacienți au prezentat evenimente adverse care au determinat întreruperea prematură a tratamentului.

Sângerările majore sau nu sunt majore, însă sunt relevante clinic, au fost raportate în cadrul perioadei de tratament de către 4,8% dintre pacienții tratați cu apixaban, și respectiv de către 5,0% dintre cei tratați cu enoxaparină. Sângerările au fost în principal observate la nivelul plăgii operatorii și raportate pentru 177 dintre pacienții tratați cu apixaban (6,6%) și pentru 173 dintre pacienții tratați cu enoxaparină (6,5%).

Pe parcursul administrării tratamentului, au fost raportate:

- hemoragii la nivelul tractului gastro-intestinal la 19 pacienți tratați cu apixaban (0,7%) și respective la 5 pacienți tratați cu enoxaparină (0,2%)
- hemartroză la 3 pacienți din grupul tratat cu apixaban (0,1%) și respectiv la 5 pacienți din grupul tratat cu enoxaparină (0,2%).

Nu a fost raportat nici un eveniment advers de tip hemoragic cu evoluție letală pe parcursul administrării medicamentelor investigate.

În perioada de supraveghere a studiului, au fost raportate 2 sângerări majore sau relevante clinic în grupul tratat cu apixaban și 9 sângerări majore sau relevante clinic în grupul tratat cu enoxaparină.

Raportul prezintă și alte date de siguranță legate de administrarea apixabanului, contraindicații și situații care necesită prudență în administrare, informații incluse în RCP-ului Eliquis:

- la pacienții cu clearance-ul creatininei <15 ml / min sau la pacienții dializați, apixaban nu este recomandat (având în vedere lipsa de experiență clinică).
- datele clinice limitate la pacienții cu boală renală severă (clearance-ul creatininei de 15-29 ml / min) indică faptul că apixabanul prezintă concentrații plasmatiche crescute la această populație. Prin urmare, apixaban trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.
- nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu boală renală ușoară sau moderată.
- apixabanul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică și cu tulburări de coagulare, asociate cu un risc de sângerare relevant clinic.
- apixabanul nu este recomandat pentru a fi administrat pacienților cu insuficiență hepatică severă
- apixabanul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child Pugh A sau B); la aceștia nu este necesară ajustarea dozei de apixaban.
- apixabanul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu nivele crescute de transaminaze (ALAT/ASAT > 2 x limita superioară a normalului) sau la cei cu nivele de biliubină totală $\geq 1,5$ x limita superioară a normalului (acești pacienți fiind excluși din studiile clinice).

Întrucât nu au existat studii clinice care să compare direct eficacitatea și siguranța apixabanului, dabigatranului etexilat și rivaroxabanului în prevenția episoadelor tromboembolice venoase la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de înlocuire a șoldului, compania care a depus dosarul spre evaluare a



efectuat o analiză comparativă a rezultatelor provenite din diferite studii clinice în care au fost evaluate aceste 3 medicamente (studiul clinic cu protocol ADVANCE 3, studiul clinic cu protocol RECORD 1, studiul clinic cu protocol ODIXa-HIP10mg, studiul clinic cu protocol RECORD 2, studiul clinic cu protocol RE-NOVATE).

Obiectivele de eficacitate menționate în aceste studii clinice au fost:

- incidența evenimentelor tromboembolice venoase totale și a deceselor de orice cauză: obiectiv ce asociază TVP proximale și distale (detectate sau confirmate prin flebografii), embolii pulmonare non-fatale și decese de orice cauză
- incidența trombozelor venoase profunde totale
- incidența evenimentelor tromboembolice venoase majore sau a deceselor cauzate de un eveniment thromboembolic venos: obiectiv ce asociază TVP proximale (detectate sau confirmate prin flebografii), embolii pulmonare non-fatale și decese cauzate de un eveniment tromboembolic venos.

Obiectivele privind siguranța precizate în cele 5 studii clinice au fost:

- incidența sângerărilor majore
- incidența sângerărilor care nu sunt considerate majore, dar sunt relevante clinic
- incidența sângerărilor mixte: majore și relevante clinic.
- incidența tuturor sângerărilor.

Principalele caracteristici ale pacienților incluși în studiile clinice menționate mai sus, sunt descrise în tabelul de mai jos:

Tabel 6: Studiile clinice analizate

Studiul	Vârsta medie (ani)	Greutate(kg)	IMC (kg/m ²)	Durata operației chirurgicale	Clearance creatinină > 60 ml/min	Femei (%)	Antecedente tromboembolice venoase	Antecedente de intervenție chirurgicală ortopedică
ADVANCE 3	60.8	79.7	28,15	89.4	88%	53	1.6	34.7
RECORD 1	63.2	78.2	27.85	-	-	55.5	2.3	-
ODIXa-HIP 10mg	64	75.6	26.9	-	-	63	-	-
RECORD 2	61.5	74.7	26.95	-	-	53.65	1.2	-
RE-NOVATE	-	79	-	86	(valoarea medie 89 ml/min)	56	3	-

Rezultatele analizei efectuate de către solicitant au relevat că apixabanul nu este inferior rivaroxabanului sau dabigatranului etexilat, în privința eficacității sau a profilului de siguranță.

Rivaroxaban pare a fi mai eficace decât apixabanul, însă prezintă un risc mai mare de sângerare, comparativ cu apixabanul.



În opinia autorităților franceze, rezultatele studiilor clinice prezentate mai sus au evidențiat următoarele:

- ✓ apixabanul a demonstrat un beneficiu clinic modest raportat la enoxaparină, axat în principal pe prevenția evenimentelor tromboembolice venoase asimptomatice.
- ✓ rezultatele comparației indirecte au arătat că apixabanul este la fel de eficace precum este rivaroxabanul și dabigatranul etexilat, în prevenția evenimentelor tromboembolice venoase după artroplastia de șold.
- ✓ incidența unor evenimente adverse, cum ar fi sângerări, anemie și niveluri anormale ale transaminazelor, a fost mai mică sub tratament cu apixaban decât cu enoxaparină
- ✓ riscul de sângerare nu a fost diferit între grupurile tratate cu apixaban sau enoxaparină: sângerare majoră sau relevantă clinic (3,5% cu apixaban vs 4,8% cu enoxaparina). Acestea au fost observate în principal la nivelul plăgii chirurgicale (4,1% vs 5,3%) dar și la nivelul gastro-intestinal (0,4% în fiecare grup).

S-a evidențiat că apixabanul prezintă un impact suplimentar modest comparativ cu terapia standard actuală, în termeni de reducere a morbidității și mortalității determinate de boala tromboembolică venoasă sau de sângerări majore induse de tratamentele antitrombotice, la pacienții care au beneficiat de artroplastie totală de șold sau genunchi.

Cel de-al doilea raport publicat la data de 9 februarie 2018, cuprinde concluziile Comisiei de Transparență referitoare la toate indicațiile aprobate ale medicamentului apixaban care au fost evaluate anterior de experții francezi [3].

Conform acestui raport datat 24 ianuarie 2018, tromboembolismul venos este o afecțiune gravă, cu risc vital (ce determină embolie pulmonară potențială fatală) care poate determina sechele importante (sindrom post-trombotic). Apixabanul este un tratament preventiv, de primă intenție, cu un raport beneficiu /risc considerat important de către experții francezi. Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase există și alte opțiuni terapeutice, cu administrare orală sau injectabilă. Experții francezi au reamintit că apixabanul raportat la enoxaparină, prezintă un beneficiu adițional minor și un beneficiu terapeutic important.

2.2.1 NICE

Raportul de evaluare a medicamentului apixabanum datat ianuarie 2012, a fost publicat pe site-ul *Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie (TA 245)* [4].

Conform acestui raport, apixabanum este recomandat ca opțiune terapeutică pentru prevenția tromboembolismului venos, la pacienți adulți, după artroplastia totală de șold sau genunchi.

Această recomandare s-a făcut în urma analizei comparative a eficacității și eficienței apixabanului, cu enoxaparina, dabigatranul etexilat, rivaroxabanul și fondaparina.

Grupul de experți din cadrul Institutului a analizat 4 studii clinice randomizate și controlate (studiile clinice cu protocoalele: ADVANCE 1, ADVANCE 2, APROPOS și ADVANCE 3) care au comparat eficacitatea apixabanului cu cea a enoxaparinei, 43 de studii clinice cu tratament mixt și 15 studii clinice



randomizate și controlate, care au comparat eficacitatea și siguranța dabigatranului etexilat, a rivaroxabanului sau a fondaparinei cu cea a enoxaparinei.

Întrucât compania care a depus acest dosar pentru evaluarea tehnică în România a solicitat evaluarea apixabanului pentru „prevenția evenimentelor tromboembolice venoase, la adulții, care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului,, sunt prezentate, în continuare, doar datele referitoare la această indicație.

Dintre cele 4 studii clinice randomizate și controlate, doar studiul clinic cu protocol ADVANCE 3 a evaluat eficacitatea și siguranța apixabanului comparativ cu enoxaparina la pacienții supuși intervenției chirurgicale de artroplastie totală a șoldului. Acesta a fost un studiu multicentric, care a înrolat 5407 pacienți care au fost randomizați în două grupuri terapeutice: unul a primit tratament cu apixaban în doză de 2,5 mgX2/zi, timp de 32-38 de zile, iar celălalt a primit tratament cu enoxaparină în doză de 40mg/zi, timp de 32-38 de zile. Apixabanul a fost administrat la 12-24 de ore după intervenția chirurgicală, iar enoxaparina a fost administrată cu 9-15 ore înainte de operație.

Obiectivul primar de eficacitate a fost unul complex, format din următoarele evenimente:

- ✓ Tromboză venoasă profundă simptomatică sau asimptomatică
- ✓ Embolie pulmonară non-fatală
- ✓ Deces din orice cauză, în timpul perioadei de tratament.

Obiectivul principal de siguranță a fost reprezentat de sângerări, apărute în timpul administrării medicamentelor investigate, sau după 2 zile de la terminarea administrării lor.

Analiza primară de eficacitate a inclus:

- toți pacienții randomizați cu flebografie bilaterală evaluabilă, depistați cu tromboembolism venos
- pacienți care au decedat, indiferent de motiv.

Aplicantul care a depus dosarul spre evaluare tehnică a precizat că analiza în intenție de tratament s-a efectuat ținând cont că flebografiile care nu au putut fi interpretate au fost considerate ca investigații care nu au decelat evenimente tromboembolice, ceea ce a subestimat numărul de evenimente tromboembolice venoase apărute în cadrul populației aflată în intenție de tratament.

Conform analizei aplicantului, acest studiu a demonstrat următoarele:

- apixabanul este superior enoxaparinei, în următoarele privințe, diferențele fiind semnificative din punct de vedere statistic:
 - ✓ evenimente tromboembolice venoase și decese de orice cauză (RR 0,36; 95% CI 0,23-0,56)
 - ✓ evenimente tromboembolice venoase majore (RR 0,4; 95% CI 0,19-0,83)
 - ✓ evenimente asociate trombozei venoase profunde.
- sub tratament cu apixaban, riscul relativ de sângerări majore și al tuturor sângerărilor apărute pe parcursul desfășurării studiului a fost de 1,22 (95%CI 0,65-2,26) și respectiv 0,93 (95%CI 0,81-1,08).

Comitetul de experți din cadrul institutului a confirmat că analiza prezentată de aplicant este corectă în privința demonstrării superiorității apixabanului în prevenția tromboembolismului venos, comparativ cu enoxaparina, iar în privința ratelor de sângerare, ei au apreciat că apixabanul prezintă rate de sângerare mai mici, comparativ cu enoxaparina, fără a exista diferențe semnificative statistic între grupurile tratate diferit.



Aceste concluzii ale experților evaluatori au fost desprinse ca urmare a analizării rezultatelor obținute din două studii ADVANCE (ADVANCE 2 și ADVANCE 3) prezentate de solicitant.

Studiul clinic ADVANCE 2 a evaluat eficacitatea și siguranța apixabanului comparativ cu enoxaparina la pacienții supuși intervenției chirurgicale de artroplastie a genunchiului.

În ceea ce privește comparația indirectă a apixabanului cu rivaroxabanul, dabigatranul și fondaparina, analiza prezentată de aplicant a relevat următoarele:

- ✓ diferențe semnificative între apixaban și rivaroxaban nu au fost identificate, în privința evenimentelor tromboembolice venoase și deceselor indiferent de cauză, a tromboemboliilor venoase majore, a emboliilor pulmonare, al tuturor sângerărilor apărute pe parcursul desfășurării studiului sau a sângerărilor majore
- ✓ comparativ cu dabigatranul etexilat, apixabanul a demonstrat reducerea semnificativă statistic a evenimentelor tromboembolice venoase totale, a episoadelor de tromboză venoasă profundă, a deceselor de orice cauză; în privința evenimentelor tromboembolice venoase majore, a emboliilor pulmonare, a sângerărilor majore și a sângerărilor de orice cauză, apixabanul nu a fost superior dabigatranului etexilat
- ✓ comparativ cu fondaparina, apixabanul nu și-a demonstrat superioritatea în privința episoadelor de tromboză venoasă profundă, a emboliilor pulmonare sau a sângerărilor majore; în privința altor obiective, precum evenimente tromboembolice venoase totale, decese de orice cauză, evenimente tromboembolice venoase majore sau sângerări de orice cauză, nu au existat informații suficiente pentru a putea fi efectuată o analiză comparativă a eficacității apixabanului cu fondaparina.

În opinia Comitetului de experți al institutului britanic, pe baza dovezilor prezentate, nu a fost posibilă estimarea eficacității relative a apixabanului comparativ cu cea a rivaroxabanului, dabigatranului etexilat și fondaparina.

În privința comparării eficienței apixabanului cu cea a enoxaparinei, experții evaluatori au concluzionat că tratamentul cu apixaban este mult mai eficace și mai ieftin față de tratamentul cu enoxaparina, iar tratamentul cu rivaroxaban este mai eficient comparativ cu tratamentul cu apixaban, exceptând anumite situații precum perioada mare de administrare de 10 ani sau mai puțin, vârsta înaintată a pacientului (80 de ani), sau asumarea unei diferențe mici de risc relativ pentru obiectivele primare (evenimente tromboembolice venoase totale, decese din orice cauză).

2.2.2. SMC

În data de 12 decembrie 2011 a fost publicat pe site-ul oficial al Consorțiului Scoțian al Medicamentului, raportul tehnic pentru medicamentul cu DCI apixabanum, cu nr. 741/2011 [5]. Conform acestui raport, apixabanul a primit aviz favorabil rambursării prin sistemul asigurărilor sociale pentru indicația: „*prevenția evenimentelor tromboembolice venoase, la adulții, care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului,*”.



Apixabanul este un inhibitor al formei libere a factorului X, al factorului X de la nivelul trombilor, precum și al activității protrombinazei. Spre deosebire de medicamentele ce inhibă indirect factorul Xa în forma sa liberă, apixabanul nu trebuie să interacționeze cu antitrombina III, pentru a determina inhibarea factorului X. Prin acțiunea sa, apixabanul reduce direct nivelul factorilor tisulari care induc formarea trombinei și indirect agregarea plachetară, mediată de trombină.

Pentru acordarea avizului favorabil rambursării acestui medicament în indicația menționată mai sus, experții scoțieni au analizat date de eficacitate comparativă, date de siguranță comparativă, rezumatul datelor de eficacitate clinică precum și date de farmacoeconomie.

Întrucât compania care a depus acest dosar pentru evaluarea tehnică a solicitat evaluarea apixabanului pentru „prevenția evenimentelor tromboembolice venoase, la adulții, care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului,, sunt prezentate, în continuare, doar datele referitoare la această indicație.

1. Date de eficacitate comparativă

Experții scoțieni au analizat datele provenite din studiul clinic cu protocol **ADVANCE 3**. Acesta a fost prezentat la punctele 2.1. și 2.2.1.

Non-inferioritatea apixabanului față de enoxaparină, ca obiectiv primar de eficacitate, a fost evaluată considerând ca marjă de non-inferioritate, limita superioară de 95% a intervalului de încredere.

S-a considerat că dacă non-inferioritatea, ca obiectiv primar de eficacitate, va fi demonstrată, atunci va fi testată non-inferioritatea obiectivului secundar de eficacitate, considerând ca marjă de non-inferioritate, limita superioară de 95% a intervalului de încredere din valoarea riscului relativ $\leq 1,5$.

S-a considerat că, în cazul în care apixabanul îndeplinește criteriile de non-inferioritate menționate mai sus, atunci va fi testată superioritatea apixabanului față de enoxaparină, utilizând testul Pearsons.

Numărul de pacienți randomizați în grupul tratat cu apixaban a fost 2708, iar numărul de pacienți din grupul tratat cu enoxaparină a fost 2699. Analiza primară s-a efectuat luând în calcul 72% dintre pacienții tratați cu apixaban și respectiv 71% dintre pacienții tratați cu enoxaparină.

Rezultatele acestui studiu au arătat că apixabanul este superior enoxaparinei în privința obiectivului primar dar și al obiectivului secundar.

În tabelul următor sunt prezentate sumar rezultatele acestui studiu:

Tabel 7: Rezultatele studiului clinic ADVANCE 3

Obiectiv	Apixaban % (n/N)	Enoxaparină % (n/N)	Riscul relativ (95%CI)	Diferența riscului absolut (95%CI)
Primar: tromboembolii venoase și decese de orice cauză	1,4% (27/1949)	3,9% (74/1917)	0,36 (0,22–0,54)	-2,5% (-3,5%→-1,5)
Secundar: tromboembolism venos major	0,5% (10/2199)	1,1% (25/2195)	0,40 (0,15-0,80)	-0,7% (-1,3%→-0,2)

*CI-interval de încredere



2. Date de siguranță comparativă

Obiectiv primar de siguranță al studiului ADVANCE 3 a fost reprezentat de rata de sângerare, apărută în perioada administrării medicamentelor investigate.

Sângerările au fost clasificate astfel:

- majore
- relevante clinic, dar care nu sunt majore
- minore
- mixte: majore și relevante clinic.

Rezultatele studiului clinic ADVANCE 3 au arătat că, între cele două grupuri de tratament, nu au existat diferențe semnificative în privința ratelor de sângerare majoră, relevantă clinic sau mixtă.

Evenimentele de sângerare majoră au fost observate la 0,8% dintre pacienții tratați cu apixaban și la 0,7% dintre pacienții tratați cu enoxaparină (diferența riscului absolut fiind de 0,1%).

Agenția Europeană a Medicamentului a considerat că profilurile de siguranță ale apixabanului și enoxaparinei, în privința sângerării, sunt similare.

Alte evenimente adverse raportate în cadrul acestui studiu, indiferent de tratamentul alocat, au fost:

- creșterea transaminazelor hepatice
- creșterea bilirubinei
- trombocitopenie.

3. Rezumatul datelor de eficacitate clinică

Din datele prezentate de compania care a depus dosarul spre evaluare tehnică, experții scoțieni au desprins următoarele concluzii:

- apixabanul este superior enoxaparinei, în privința controlului evenimentelor asimptomatice sau simptomatice de tromboză venoasă profundă, de embolii pulmonare non-fatale, sau decese de orice cauză (conform rezultatelor studiului ADVANCE 3)
- profilurile de siguranță ale apixabanului și enoxaparinei, în privința sângerării, sunt similare (au fost raportate < 1% evenimente de sângerare majoră în cadrul ambelor grupuri de tratament -apixaban/enoxaparină→conform rezultatelor studiului ADVANCE 3)
- apixabanul este superior dabigatranului și similar rivaroxabanului în privința controlului evenimentelor adverse asociate trombozei venoase profunde și deceselor de orice cauză (conform unei analize comparative indirecte)
- profilurile de siguranță ale apixabanului, dabigatranului și rivaroxabanului, în privința sângerării, sunt similare (conform unei analize comparative indirecte)
- apixabanul este similar dabigatranului și rivaroxabanului (conform unei metaanalize prezentate de companie și a cărei metodologie a fost validată către experții scoțieni).

Apixabanul, dabigatranul și rivaroxabanul, comparativ cu enoxaparina au avantajul că nu necesită monitorizare permanentă, cu ajustarea dozei. Apixabanul se administrează de 2X/zi, iar dabigatranul și rivaroxabanul se administrează o dată pe zi.



4. Date de farmacoeconomie

Analiza efectuată de către experții din cadrul Consorțiului Scoțian al Medicamentului a relevant următoarele:

- costul terapiei cu apixaban (administrat timp de 32-38 de zile) este inferior costului terapiei cu fondaparina (administrat timp de 33 de zile) și rivaroxaban (administrat timp de 35 de zile)
- costul terapiei cu apixaban (administrat timp de 32-38 de zile) este superior costului terapiei cu dalteparină (administrată timp de 35 de zile), dabigatran (administrat timp de 28-35 de zile), enoxaparină (administrată timp de 7-10 zile), tinzaparină (administrată timp de 7-10 zile) și bemiparină (administrată timp de 7-10 zile).

2.3. IQWIG/G-BA

Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului cu DCI apixabanum. Indicația analizată, în cadrul raportului datat 12.03.2012, a fost [6]: „*Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului,*”.

Raportul prezintă analiza eficacității și siguranței apixabanului, comparativ cu enoxaparina (comparatorul a fost stabilit de către specialiștii în domeniu din cadrul Comitetului Federal Comun), având în vedere rezultatele provenite din două studii:

- ✓ studiul clinic cu protocol ADVANCE 2 (în care au fost înrolați pacienți care urmau să fie supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie de genunchi) și
- ✓ studiul clinic cu protocol ADVANCE 3 (în care au fost înrolați pacienți care urmau să fie supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie de șold).

Întrucât compania care a depus acest dosar pentru evaluarea tehnică a solicitat evaluarea apixabanului pentru „prevenția evenimentelor tromboembolice venoase, la adulții, care au fost supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului,” sunt prezentate, în continuare, doar datele referitoare la această indicație.

Studiul clinic cu protocol ADVANCE 3 a fost descris la punctele 2.1. și 2.2.1.

Studiul clinic cu protocol ADVANCE 2 a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, care a înrolat pacienți adulți ce urmau să fie supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului.

Pacienții înrolați au fost randomizați în două grupuri de tratament:

- un grup (format din 1528 pacienți) a primit tratament cu apixaban
- un grup (alcătuit din 1529 pacienți) a primit tratament cu enoxaparină.

Preoperator, cu 12 ± 3 ore, grupul alocat tratamentului cu apixaban a primit placebo, injectabil, iar postoperator, tratament oral cu apixaban 2X2,5 mg/ zi + placebo subcutanat (1 injecție).

Preoperator, cu 12 ± 3 ore, grupul alocat tratamentului cu enoxaparină a primit enoxaparină, injectabil, iar postoperator, tratament oral cu placebo X2/ zi + enoxaparină subcutanat 40 mg/zi (1 injecție).

Tratamentele investigate au fost administrate timp de 12 ± 2 zile. Perioada de tratament a continuat cu o perioadă de supraveghere de 60 ± 5 zile.



Experții germani au apreciat că riscul de apariție a erorii sistematice bias a fost mic, pentru ambele studii clinice. Ei au efectuat o meta-analiză a celor două studii clinice menționate mai sus, pentru a evalua beneficiul adițional al apixabanului, față de enoxaparină. Acest mod de evaluare a fost diferit de cel prezentat de compania care a depus dosarul spre evaluare.

Evaluarea anumitor parametrii s-a efectuat prin raportare la meta-analiză, iar a celorlalți, prin raportare la fiecare studiu în parte. S-a procedat în felul acesta deoarece în anumite situații au existat diferențe între rezultatele celor două studii.

Parametrii analizați au fost: rata mortalității, rata morbidității (rata emboliilor pulmonare, rata trombozelor venoase profunde simptomatice), influențarea calității vieții, rata sângerărilor, rate ale altor evenimente adverse.

Rezultatele meta-analizei, în ceea ce privește rata mortalității, nu au fost semnificative statistic.

Aceste rezultate nu au confirmat dacă apixabanul prezintă sau nu un beneficiu asupra mortalității.

În opinia experților germani, nici unul dintre cele două studii nu a fost conceput pentru a fi apreciată influențarea ratei de mortalitate prin administrarea medicamentelor investigate, datorită intervalului de timp mult prea scurt de desfășurare a studiilor și numărului prea mic de pacienți înrolați.

În privința influențării ratei de embolie pulmonară de către medicamentele investigate, datorită prezenței heterogenității rezultatelor între cele două studii clinice ($p < 0,2$), evaluarea parametrilor s-a făcut prin raportare la fiecare studiu în parte.

Astfel,

- rezultatele studiului ADVANCE 2 au arătat că apixabanul prezintă o creștere semnificativ din punct de vedere statistic a ratei de embolii pulmonare, comparativ cu enoxaparina.
- rezultatele studiului ADVANCE 3 au arătat că enoxaparina, comparativ cu apixabanul, determină creșterea nesemnificativă din punct de vedere statistic a ratei de embolii pulmonare.

Așadar, pentru pacienții supuși intervenției chirurgicale de înlocuire totală a șoldului, în privința influențării ratei emboliilor pulmonare, apixabanul nu a demonstrat un beneficiu terapeutic suplimentar, comparativ cu enoxaparina.

În privința influențării ratei de tromboză venoasă profundă simptomatică de către medicamentele investigate, rezultatele meta-analizei au evidențiat că apixabanul reduce semnificativ statistic rata acestor evenimente, comparativ cu enoxaparina.

Influențarea calității vieții pacienților prin administrarea de apixaban și enoxaparină nu a putut fi apreciată, datorită lipsei datelor din studiile clinice.

Ratele de sângerare majoră și relevantă clinic nu au fost influențate semnificativ statistic de medicamentele investigate.

Rata de sângerare relevantă clinic nu a fost influențată semnificativ statistic de apixaban sau enoxaparină, însă analiza de meta-regresie efectuată de experții institutului german a arătat că pentru pacienții cu vârsta >75 de ani, apixabanul determină reducerea semnificativ statistică a ratei de sângerare



relevantă clinic, comparativ cu enoxaparina. Prin urmare efectul benefic al apixabanului, a fost obținut numai pentru această categorie de vârstă.

Rezultatele celor două studii clinice analizate au evidențiat că toate ratele de sângerare nu au fost semnificativ statistic influențate de apixaban și enoxaparină.

În privința influențării ratei de sângerare, raportată ca eveniment adverse sever, prin administrarea de apixaban și enoxaparină, rezultatele celor două studii evaluate, considerate separat, au arătat următoarele:

- apixabanul determină creșterea semnificativă statistic a evenimentelor adverse severe de tipul sângerărilor, comparativ cu enoxaparina (studiul clinic ADVANCE 3)
- enoxaparina determină creșterea ne semnificativă statistic a evenimentelor adverse serioase de tipul sângerărilor, comparativ cu apixabanul (studiul clinic ADVANCE 2).

Concluziile experților institutului german au fost următoarele:

- ✓ apixabanul nu prezintă un beneficiu terapeutic suplimentar față de enoxaparină în privința deceselor de orice cauză (0,19% decese înregistrate în grupul tratat cu apixaban vs. 0,07% decese înregistrate în grupul tratat cu enoxaparină; $p=0,132$)
- ✓ apixabanul nu prezintă un beneficiu terapeutic adițional comparativ cu enoxaparina în privința ratei emboliilor pulmonare (0,11% embolii pulmonare înregistrate în grupul tratat cu apixaban vs. 0,33% embolii pulmonare înregistrate în grupul tratat cu enoxaparină; $p=0,091$)
- ✓ apixabanul prezintă un beneficiu terapeutic adițional minor comparativ cu enoxaparina în privința ratelor trombozelor venoase profunde simptomatice (0,14% episoade de tromboză venoasă profundă simptomatică înregistrate în grupul tratat cu apixaban vs. 0,38% episoade de tromboză venoasă profundă simptomatică înregistrate în grupul tratat cu enoxaparină; $p=0,033$); pentru categoria evenimentelor severe/complicații tardive s-au obținut următoarele valori pentru limita superioară a intervalului de încredere: $0,90 < CI_0 < 1,00$, ceea ce a demonstrat existența unui beneficiu terapeutic adițional minor adus de apixaban, comparativ cu enoxaparina
- ✓ în privința influențării calității vieții, nu au existat date care să confirme sau să infirme existența unui beneficiu terapeutic adițional pentru apixaban sau enoxaparină
- ✓ apixabanul nu prezintă un beneficiu terapeutic adițional comparativ cu enoxaparina în privința ratelor evenimentelor adverse de tipul sângerărilor majore sau relevante clinic
- ✓ apixabanul nu prezintă un beneficiu terapeutic adițional comparativ cu enoxaparina în privința ratelor evenimentelor adverse, a ratelor evenimentelor adverse severe ($RR=1,06$, 6,88% evenimente adverse severe înregistrate în grupul tratat cu apixaban vs. 6,47% evenimente adverse severe înregistrate în grupul tratat cu enoxaparină; $p=0,547$) sau a ratelor întreruperilor de tratament datorită apariției evenimentelor adverse ($RR=0,84$; 3,14% întreruperi de tratament datorită apariției evenimentelor adverse înregistrate în grupul tratat cu apixaban vs. 3,72% întreruperi de tratament datorită apariției evenimentelor adverse înregistrate în grupul tratat cu enoxaparină; $p=0,143$).

În acest raport se precizează că analiza Comitetului Federal Comun din Germania va fi hotărâtoare în aprecierea existenței unui beneficiu adițional adus de apixabanum, comparativ cu enoxaparina, în



prevenția evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului.

Concluziile raportului tehnic al **Comitetului Federal Comun din Germania** publicat pe site-ul oficial și datat 7 iunie 2012, sunt următoarele[7]:

- ✓ există un indiciu de beneficiu terapeutic adițional minor adus de apixaban administrat ca tratament preventiv al evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului, comparativ cu enoxaparina
- ✓ costul tratamentului cu apixaban este superior costului tratamentului cu enoxaparina.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul cu DCI apixabanum este rambursat în 23 de state membre ale Uniunii Europene, conform informațiilor furnizate de solicitant. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND PREVENȚIA EVENIMENTELOR TROMBOEMBOLICE VENOASE LA PACIENȚII ADULȚI CARE SAU FOST SUPUȘI UNEI INTERVENȚII CHIRURGICALE DE ARTROPLASTIE A ȘOLDULUI

Ghidul NICE publicat în 2015 și intitulat „*Venous thromboembolism: orthopaedic surgery*”, recomandă următoarele medicamente **ca terapie de primă linie** în prevenția evenimentelor tromboembolice la pacienții care urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie de șold [8]:

- ✓ dabigatran
- ✓ fondaparina
- ✓ heparine cu greutate moleculară mică
- ✓ rivaroxaban.

Apixabanul este considerat ca alternativă terapeutică pentru prevenția evenimentelor tromboembolice la pacienții care urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie de șold.

În articolul intitulat „*Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*”, publicat în revista „Chest”, în 2012, sunt prevăzute următoarele recomandări privind prevenția evenimentelor tromboembolice la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice de artroplastie totală de șold [9]:

- în scop profilactic, se recomandă administrarea următoarelor medicamente timp de minimum 10 - 14 zile (grad 1B), sau utilizarea unui dispozitiv de compresie pneumatică intermitentă (grad 1C):
 - ✓ heparină cu greutate moleculară mică
 - ✓ fondaparina
 - ✓ apixaban
 - ✓ dabigatran
 - ✓ rivaroxaban
 - ✓ heparină nefracționată în doză mică



- ✓ antagoniști de vitamină K
- ✓ aspirină.
- dintre medicamentele menționate mai sus, indiferent dacă se utilizează concomitent dispozitivul de compresie pneumatică intermitentă și indiferent de durata tratamentului, se recomandă administrarea **heparinelor cu greutate moleculară mică, ca terapie de primă intenție în prevenția evenimentelor tromboembolice venoase;**
- dintre medicamentele amintite mai sus, sunt considerate terapii de linia a doua, următoarele:
 - ✓ fondaparina (**Grad 2B**)
 - ✓ apixaban (**Grad 2B**)
 - ✓ dabigatran (**Grad 2B**)
 - ✓ rivaroxaban (**Grad 2B**)
 - ✓ heparină nefracționată în doză mică (**Grad 2B**)
 - ✓ antagoniști de vitamina K (**Grad 2C**)
 - ✓ sau aspirină (**Grad 2C**)
- apixabanul, dabigatranul și rivaroxabanul nu au putut fi considerate terapii de primă intenție în prevenția evenimentelor tromboembolice venoase, datorită lipsei datelor privind siguranța pe termen lung.

5. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTELOR

Solicitantul a prezentat o analiză a costurilor terapiilor utilizate în prevenția evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului, cu următoarele medicamente: apixaban, enoxaparină și fondaparină.

Enoxaparină și fondaparina nu pot fi considerate comparatori pentru apixaban, întrucât nu respectă prevederile OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Însă unul dintre medicamentele antitrombotice rambursate, care îndeplinește toate cerințele prevăzute în legislație cu privire la alegerea comparatorului este rivaroxabanul. Atât rivaroxabanul cât și apixabanul sunt inhibitori direcți ai factorului Xa.

Rivaroxabanum (DC: XARELTO)

Indicația terapeutică pentru care rivaroxabanul, comprimate de 10 mg este compensat, este:

„Prevenirea tromboemboliei venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substitutia șoldului (proteză totală a șoldului),„

Conform RCP Xarelto 10 mg comprimate filmate,

„doza recomandată este de 10 mg rivaroxaban administrată pe cale orală, o dată pe zi. Doza inițială trebuie administrată la 6 – 10 ore după intervenția chirurgicală, cu condiția ca hemostaza să fie restabilită. Durata tratamentului depinde de riscul tromboembolic venos al fiecărui pacient; acest risc este determinat de tipul intervenției ortopedice. Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la nivelul șoldului, se recomandă ca durata tratamentului să fie de 5 săptămâni.“



În Catalogul Național al Prețurilor Medicamentelor, ediția din 13 martie 2017, consolidată la data de 20 februarie 2018, sunt prezentate următoarele informații privind medicamentul cu DCI rivaroxabanum și DC Xarelto, comprimate de 10 mg:

- Xarelto 10 mg (Bayer Pharma AG – Germania) este condiționat în cutie x blistere PP/Al x 10 comprimate filmate, având prețul cu amanuntul maximal cu TVA 116.21 lei (cost 1 cp=11.621 lei)
- Xarelto 10 mg (Bayer Pharma AG – Germania) este condiționat în cutie x blistere PP/ Al x 30 comprimate filmate, având prețul cu amanuntul maximal cu TVA 330.60 lei (cost 1 cp=11.02 lei).

Costul terapiei cu rivaroxaban pentru 5 săptămâni este 385.7 lei (11.02X7X5).

Apixabanum (DC: ELIQUIS)

1. Costul terapiei cu apixaban 2.5mg pentru 32 de zile este 344.78 lei (323.24/60 X2x 32).

Din compararea costurilor terapiei cu Eliquis 2.5mg versus terapia cu Xarelto 10mg rezultă că apixabanul produce un impact bugetar negativ, diferența fiind de 10.61% în favoarea apixabanului.

2. Costul terapiei cu apixaban 2.5mg pentru 38 de zile este 409.44 lei (323.24/60 X2X38).

Din compararea costurilor terapiei cu Eliquis 2.5mg versus terapia cu Xarelto 10mg rezultă că apixabanul produce un impact bugetar pozitiv, diferența fiind de 6.15% în favoarea rivaroxabanului.

6. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
HAS – Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE/SMC – recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWIG/GBA – sunt publicate rapoartele de evaluare	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 23 țări	25	25
4. Costurile terapiei		
Eliquis 2.5mg, administrat timp de 32 de zile	30	30
Eliquis 2.5mg, administrat timp de 38 de zile	0	0
TOTAL PUNCTAJ	100	
<i>pentru: Eliquis 2.5mg, administrat timp de 32 de zile</i>		
TOTAL PUNCTAJ	70	
<i>pentru Eliquis 2.5mg, administrat timp de 38 de zile</i>		

7. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, în condițiile prezentate mai jos, medicamentul cu DCI apixabanum întrunește punctajul de admitere 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”:

- apixaban 2,5mg, administrat timp de 32 de zile.

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI apixabanum **întrunește punctajul de admitere condiționată** 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*” dacă este administrat în concentrație de 2,5mg timp de 38 de zile.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocoalelor terapeutice astfel încât medicamentul cu DCI apixabanum să fie inclus în schemele terapeutice pentru indicația: „*prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie totală a șoldului,*”.

9. PRECIZĂRI DETM

Acest raport a fost revizuit ca răspuns la solicitările primite din partea Ministerului Sănătății cu nr. 1968 din data de 14.01.2019 și 1460 în data de 11.02.2019, și din partea Casei Naționale de Asigurări de Sănătate cu adresele nr. 845 din data de 28.01.2019 și respectiv 10.04.2019, respectiv 845C din data de 01.02.2019 și 03.04.2019.

10. Referințe bibliografice:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Eliquis 2,5 mg și 5mg comprimate filmate versiunea publicată în 06/12/2017 http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Avis 18 janvier 2012, ELIQUIS 2,5 mg, comprimés pelliculés, CT11097/18.01.2012, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/eliquis_18012012_avis_ct11097.pdf
3. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Avis 24 janvier 2018, ELIQUIS 2,5 mg, comprimés pelliculés, CT 1569916066/24.01.2018, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/eliquis_avis_ct1569916066.pdf
4. National Institute for Health and Care Excellence Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults, Technology appraisal guidance Published: 25 January 2012, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta245/resources/apixaban-for-the-prevention-of-venous-thromboembolism-after-total-hip-or-knee-replacement-in-adults-pdf-82600432739269>
5. Scottish Medicines Consortium Drug ID:741/11, Apixaban 2.5mg film-coated tablet (Eliquis®) SMC No. (741/11) https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban_Eliquis_FINAL_November_2011_for_website.pdf
6. IQWiG Reports - Commission No. A11-30, Apixaban – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

-
7. Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII – Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a Apixaban, from 7 June 2012, http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-5/Apixaban1%2B2_ENG.pdf
 8. NICE Guidelines 2015, Venous thromboembolism: orthopaedic surgery
 9. Chest, 2012, Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu



MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

