



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: APIXABANUM

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

Data depunerii dosarului	10.08.2015
Numărul dosarului	30750

PUNCTAJ: 70



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Apixabanum

1.2.1. DC: Eliquis 2,5 mg

1.2.2. DC: Eliquis 5mg

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: nouă

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

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

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	330,6 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	5,51 RON

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

Indicație terapeutică	Doza zilnică minima, 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.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Publicat în data de 18 ianuarie 2012 pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale, raportul de evaluare a medicamentului cu DCI apixabanum și denumirea comercială Eliquis prezintă următoarea concluzie: apixabanum 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 apixabanum 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 pe 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 embolii pulmonare non-fatale sau ca tromboembolii venoase profunde proximale și distale, asimptomatice, evidențiate prin flebografie bilaterală, sau simptomatice și confirmate

Obiective secundare:

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



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

*evenimentele tromboembolice venoase majore au fost definite ca tromboembolii venoase profunde proximale simptomatice sau asimptomatice sau ca embolii pulmonare non-fatale

- compararea efectelor medicamentelor investigate asupra oricărui eveniment menționat în obiectivele primare și secundare, considerate separat
- compararea efectelor medicamentelor investigate asupra 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 asupra 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 oral cu apixaban 2X2,5 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
-
-



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- 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 autorităților 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
-
-



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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.

	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:

	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]**	



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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 flebogrofii 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:

	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





MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

***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:

	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		



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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

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 non-majore clinic relevante, 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. Hemoragiile 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%).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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 enoxaparina(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 privind apixabanul alături de recomandări privind administrarea acestuia, 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 plasmatică 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 asociată cu tulburare de coagulare și cu risc hemoragic 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 etexilate 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).





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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

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

Studiul	Vârsta medie (ani)	Greutate(kg)	IMC (kg/m ²)	Durata operației chirurgicale	Clearance creatinină > 60 ml/min	Femei (%)	Antecedente tromboembolice venoase	Antecedente chirurgie 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 hemoragic.

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





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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 hemoragii, 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).

Raportul evidențiază 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 hemoragii majore induse de tratamentele antitrombotice, la pacienții care au beneficiat de artroplastie totală de șold sau genunchi.

2.2. NICE/SMC

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).

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 fondaparinuxul.

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 fondaparinuxului 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.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

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 enoxaparina 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 venogramă 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 venogramele care nu au putut fi interpretate au fost considerate ca fiind nedetectabile de 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 a fost 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.

• 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), sub tratament cu apixaban.

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.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Aceste concluzii ale experților evaluatori au fost desprise 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 compararea indirectă a apixabanului cu rivaroxabanul, dabigatranul și fondaparinuxul, 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 fondaparinuxul, 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 fondaparinuxul.

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 fondaparinuxului.

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).

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. Conform



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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 farmacoconomie.

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 un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb, multicentric, în care s-a comparat apixabanul administrat oral cu enoxaparina, administrată subcutanat, pentru prevenția tromboembolismului venos, la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie unilaterală a șoldului. În cadrul acestui studiu, pacienții au fost randomizați în două grupuri: un grup a primit tratament cu apixaban, administrat oral, în doză de 2,5 mg de 2X/zi (prima doză fiind administrată într-un intervalul de 12h-24h după efectuarea intervenției chirurgicale), iar cel de-al doilea grup de pacienți a primit tratament cu enoxaparină, administrată subcutanat, în doză de 40mg/zi (prima injecție fiind administrată cu 12h înainte de efectuarea intervenției chirurgicale). Tratamentele au fost administrate timp de 32 zile-38 de zile. La sfârșitul tratamentului pacienților li s-a efectuat o venografie bilaterală.

Analiza primară de eficacitate a inclus toți pacienții randomizați la unul dintre cele două grupuri de tratament, care au prezentat un rezultat evaluabil al eficacității medicamentelor investigate (venograma evaluabilă, confirmarea trombozei venoase profunde, sau a embolismului pulmonar, sau deces indiferent de cauză).

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.



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost un obiectiv complex, care a inclus toate evenimentele asimptomatice sau simptomatice de tromboză venoasă profundă, de embolii pulmonare non-fatale, sau decese de orice cauză, apărute în perioada administrării medicamentelor investigate.

Obiectivul secundar a fost reprezentat de apariția evenimentelor tromboembolice majore definite ca tromboze venoase profunde proximale asimptomatice sau simptomatice, sau ca embolii pulmonare non-fatale, sau decese datorate tromboemboliilor venoase, apărute în perioada administrării medicamentelor investigate.

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:

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.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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 asupra 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, în privința controlului evenimentelor adverse asociate trombozei venoase profunde și deceselor de orice cauză (conform unei analize comparative indirecte)
- apixabanul este 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.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

4. Date de farmacoconomie

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 fondaparinux (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: „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 un studiu clinic randomizat, dublu-orb, multicentric, care 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 (format din 2798 pacienți) a primit tratament cu apixaban
- un grup (alcătuit din 2699 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).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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

Tratamentele investigate au fost administrate timp de 35 ± 3 zile. Perioada de tratament a continuat cu o perioadă de urmărire de 60 ± 5 zile.

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.

Analiza anumitor parametri 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 se putea aprecia influențarea mortalității de către medicamentele investigate, datorită intervalului de timp mult prea scurt de desfășurare a studiilor și numărului prea mic de pacienți înrolați.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

În privința influențării ratelor de embolii pulmonare 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 ratelor trombozelor venoase profunde simptomatice de către medicamentele investigate, rezultatele meta-analizei au dovedit că apixabanul reduce semnificativ statistic rata acestor evenimente, comparativ cu enoxaparina.

Influențarea calității vieții pacienților de către medicamentele investigate (apixaban și enoxaparină) nu a putut fi apreciată, datorită lipsei datelor din studiile clinice.

În privința influențării ratelor sângerărilor majore și relevante clinic de către medicamentele investigate, în perioada de administrare a acestora, rezultatele meta-analizei nu au fost semnificative statistic.

Aceeași concluzie, se aplică și pentru ratele de sângerare majoră.

În privința influențării ratelor de sângerare relevante clinic de către apixaban și enoxaparină, rezultatele meta-analizei nu au fost semnificative statistic, însă experții institutului german au efectuat o nouă analiză, meta-regresie, care a arătat că pentru pacienții cu vârsta >75 de ani, apixabanul determină reducerea semnificativă statistic a ratelor de sângerare relevante clinic, comparativ cu enoxaparina.

În raportul de evaluare german, se precizează că efectul benefic al apixabanului, a fost obținut numai pentru această categorie de vârstă.

În privința influențării tuturor ratelor de sângerare de către apixaban și enoxaparină, rezultatele celor două studii clinice nu au fost semnificative statistic.

În privința influențării ratelor de sângerare, raportate ca evenimente adverse serioase de către apixaban și enoxaparină, rezultatele celor două studii, considerate separat, au arătat următoarele:





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

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

În privința influențării ratelor tuturor evenimentelor adverse de către medicamentele investigate, rezultatele meta-analizei au arătat că apixabanul, comparativ cu enoxaparina, determină reducerea semnificativă statistic a acestora, inclusiv pentru cazurile de tromboză venoasă profundă raportate ca evenimente adverse.

În privința influențării ratelor tuturor evenimentelor adverse severe de către medicamentele investigate, rezultatele studiului clinic ADVANCE 3, au arătat că apixabanul determină creșterea nesemnificativă statistic a acestor evenimente, comparativ cu enoxaparina, însă asupra evenimentelor de tromboză venoasă profundă raportate ca evenimentelor adverse severe, apixabanul a determinat reducerea nesemnificativă statistic a acestora, comparativ cu enoxaparina.

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 serioase/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



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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 sunt 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:

- ✓ 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.

Menționăm că solicitantul a depus toate aceste rapoarte pe suport de hârtie și pe suport electronic.

3.RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul cu DCI apixabanum este rambursat în 25 țări membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, 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:

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



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

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:

- 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
 - ✓ fondaparinux
 - ✓ 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:
 - ✓ fondaparinux (**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.



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

5.DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTELOR

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

Enoxaparina și fondaparina nu pot fi considerate comparatori pentru apixabanum, întrucât nu respectă prevederile OMS 861/2014 și OMS 387/2015, însă aceste medicamente reprezintă standardul actual de tratament aplicat în România, pentru indicația menționată mai sus.

Conform analizei prezentate de compania care a depus dosarul spre evaluare tehnică,

- ✓ apixabanum administrat timp de 32 de zile, comparativ cu enoxaparina (Clexane 4000UI/0,4ml) administrată, timp de 5 săptămâni (incluzând doza preoperatorie), produce economii bugetare de aproximativ 16%
- ✓ apixabanul administrat timp de 38 de zile, comparativ cu enoxaparina (Clexane 4000UI/0,4ml) administrată timp de 5 săptămâni, nu aduce cheltuieli suplimentare la buget
- ✓ apixabanul administrat timp de 32 de zile, comparativ cu fondaparina (Arixtra 2,5/0,5ml) administrată timp de 24 de zile, produce economii la buget de aproximativ 24%
- ✓ apixabanul administrat timp de 38 de zile, comparativ cu fondaparina (Arixtra 2,5/0,5ml) administrată timp de 24 de zile, produce economii la buget de aproximativ 10%.

Pentru efectuarea acestei analize s-au utilizat prețurile medicamentelor din Catalogul Național al Prețurilor pentru Medicamentele de Uz Uman autorizate pentru a fi Puse pe Piață (CANAMED), ediția iunie 2015.

La momentul evaluării dosarului, a fost aprobată ediția septembrie 2015 a CANAMED-ului. Așadar, calculul costurilor terapiilor au fost efectuate luând în calculul ultima ediție aprobată a CANAMED-ului.

Apixabanum

Medicamentele cu denumirile comerciale **Eliquis 2,5mg și Eliquis 5mg (Bristol-Myers Squibb/Pfizer Eeig - Marea Britanie)** sunt comercializate în cutii cu blistere perforate din PVC/PVDC/Al a 60 x 1 comprimat filmat, având prețul cu prețul cu amănuntul maximal cu TVA 330,6 RON.

Conform RCP-ului Eliquis doza recomandată de apixabanum 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.

Costul tratamentului cu **Eliquis 2,5mg, timp de 32 de zile este 352,64 RON.**

Costul tratamentului cu **Eliquis 2,5mg, timp de 38 de zile este 418,76 RON.**

Costul tratamentului cu **Eliquis 5mg, timp de 32 de zile este 176,32 RON.**

Costul tratamentului cu **Eliquis 5mg, timp de 38 de zile este 209,38 RON.**



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Enoxaparinum

Medicamentul cu denumirea comercială **Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (Lab. Aventis-Franța)** se comercializează în cutii cu câte 10 seringi preumplute, fiecare seringă având 0.4ml soluție injectabilă. Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pentru cutia cu 10 seringi preumplute este 116,6 RON.

Conform RCP-ului Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml (Lab. Aventis - Franța), la pacienții cu risc mare de tromboembolie venoasă, cum sunt cei supuși intervenției chirurgicale ortopedice, doza utilizată trebuie să fie de 4000 UI anti-Xa enoxaparină (0,4 ml) o dată pe zi, iar doza inițială trebuie administrată cu aproximativ 12 ore pre-operator.

În chirurgia ortopedică, s-a demonstrat că este benefică prevenția cu o doză de 4000 UI anti-Xa enoxaparină (0,4 ml), o dată pe zi, timp de 4 până la 5 săptămâni după intervenție.

Costul tratamentului cu **Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml**, timp de 4 săptămâni este **338,14 RON**.

Costul tratamentului cu **Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml**, timp de 5 săptămâni este **419,76 RON**.

Din compararea costurilor celor două terapii (apixabanum/enoxaparina) se constată că, pentru pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală de înlocuire totală de șold

- ✓ **costul tratamentului cu Eliquis 2,5mg, administrat timp de 32 de zile este cu 4,11% mai mare** comparativ cu prețul tratamentului cu Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, timp de 4 săptămâni
- ✓ **costul tratamentului cu Eliquis 2,5mg, administrat timp de 38 de zile este cu 19,25% mai mare** comparativ cu prețul tratamentului cu Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, timp de 4 săptămâni
- ✓ **costul tratamentului cu Eliquis 2,5mg, administrat timp de 32 de zile este cu 15,99% mai mic** comparativ cu prețul tratamentului cu Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, timp de 5 săptămâni
- ✓ **costul tratamentului cu Eliquis 2,5mg, administrat timp de 38 de zile este cu 0,24% mai mic** comparativ cu prețul tratamentului cu Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, timp de 5 săptămâni
- ✓ **costul tratamentului cu Eliquis 5mg, timp de 32 de zile este mai mic cu 47,86%** comparativ cu prețul tratamentului cu Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, timp de 4 săptămâni
- ✓ **costul tratamentului cu Eliquis 5mg, timp de 38 de zile este mai mic cu 38,07%** comparativ cu prețul tratamentului cu Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, timp de 4 săptămâni
- ✓ **costul tratamentului cu Eliquis 5mg, timp de 32 de zile este mai mic cu 57,99%** comparativ cu prețul tratamentului cu Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, timp de 5 săptămâni
- ✓ **costul tratamentului cu Eliquis 5mg, timp de 38 de zile este mai mic cu 50,11%** comparativ cu prețul tratamentului cu Clexane 4000 UI anti-Xa/0,4 ml, timp de 5 săptămâni



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Fondaparinux

Medicamentul cu denumirea comercială **Arixtra 2,5mg/0,5ml (Aspen Pharma Trading Limited – Irlanda Și Glaxo Group Ltd - Marea Britanie)** se comercializează în cutii cu câte 10 seringi preumplute din sticlă, a câte 0,5ml soluție injectabilă, având prețul cu amănuntul maximal cu TVA 194,09 RON.

Conform RCP-ului Arixtra 2,5mg/0,5ml, pentru pacienți supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore, doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată postoperator printr-o injecție subcutanată. Prima doză trebuie administrată la 6 ore după închiderea plăgii chirurgicale, cu condiția să fi fost efectuată hemostaza eficientă.

Tratamentul trebuie continuat până când riscul de tromboembolism venos scade, de obicei până când pacientul începe să se deplaseze, cel puțin 5 până la 9 zile de la operație. Din experiența clinică, la pacienții la care s-a practicat o intervenție chirurgicală pentru fractură de șold, riscul de ETV persistă mai mult de 9 zile după operație. La acești pacienți, folosirea profilaxiei prelungite cu fondaparinux trebuie luată în considerare pentru o perioadă suplimentară de până la 24 de zile.

Costul tratamentului cu **Arixtra 2,5mg/0,5ml timp de 24 de săptămâni este 465,816 RON.**

Din compararea costurilor celor două terapii (apixabanum/fondaparinux) se constată că, pentru pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală de înlocuire totală de șold,

✓ **costul tratamentului cu Eliquis 2,5mg, administrat timp de 32 de zile este mai mic cu 24,29 % comparativ cu prețul tratamentului cu Arixtra 2,5mg/0,5ml timp de 24 de săptămâni**

✓ **costul tratamentului cu Eliquis 2,5mg, administrat timp de 38 de zile este mai mic cu 10,10 % comparativ cu prețul tratamentului cu Arixtra 2,5mg/0,5ml timp de 24 de săptămâni**

✓ **costul tratamentului cu Eliquis 5mg, timp de 32 de zile este mai mic cu 62,15% comparativ cu prețul tratamentului cu Arixtra 2,5mg/0,5ml timp de 24 de săptămâni**

✓ **costul tratamentului cu Eliquis 5mg, timp de 38 de zile este mai mic cu 55,05% comparativ cu prețul tratamentului cu Arixtra 2,5mg/0,5ml timp de 24 de săptămâni.**

6.PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT1	15	45
1.2.NICE/SMC- sunt publicate rapoartele de evaluare tehnică cu aviz favorabil rambursării	15	
1.3 IQWIG/G-BA- sunt publicate rapoartele de evaluare tehnică	15	
2. Statutul de compensare al DCI apixabanum în statele membre ale UE-25 țări	25	25



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

3. Costurile terapiei	0	0
TOTAL PUNCTAJ	70 puncte	

7. CONCLUZII

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.

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,,*

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
