



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

TRATAMENTUL TROMBOZEI VENOASE PROFUNDE (TVP), AL EMBOLIEI PULMONARE (EP),
PREVENIREA TVP ȘI A EP RECURENTE LA ADULȚI

Data depunerii dosarului	03.12.2015
Numărul dosarului	36839

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 minimă, maximă și medie	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și a EP recurente la adulți	Tratamentul TVP acute și al EP – 10 mg oral x 2/zi în primele 7 zile, urmate de 5 mg x 2/zi Prevenirea TVP și a EP recurente – 2,5 mg oral x 2/zi; administrarea dozei de 2,5 mg de două ori pe zi trebuie începută după finalizarea perioadei de tratament de 6 luni cu Eliquis 5 mg de două ori pe zi sau cu un alt anticoagulant	Durata întregului tratament trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul de sângerare



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

Medicamentul cu DCI Apixabanum a fost evaluat tehnic de autoritățile competente din Franța pentru indicația: "*tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și a EP recurente la adulți*".

Datele privind eficacitatea au fost analizate de comisia de experți evaluator din cadrul HAS, în urma informațiilor obținute din studiile clinice depuse.

1. **Studiul AMPLIFY** (de fază III, randomizat, multicentric, dublu orb) a avut ca obiectiv principal demonstrarea **non-inferiorității medicamentului apixaban comparativ cu enoxaparină/warfarină după 6 luni de tratament în funcție de incidența evenimentelor tromboembolice venoase (TVP sau EP non-fatale) sau a deceselor determinate de TVP.**

Criterii de includere:

- declanșarea unui eveniment care nu a fost provocat sau a fost provocat și prezintă risc de recurență,
- TVP simptomatic acută cu indicație de tromboză proximală care implică cel puțin vena poplitee sau o altă venă confirmată imagistic prin ecografie de compresie sau flebografie,
- embolism pulmonar simptomatic acut cu dovezi de tromboză al cărei diagnostic se bazează pe angioscanare, angiografie pulmonară sau scintigrafie pulmonară.

Criterii de excludere:

- declanșarea unui eveniment provocat în absența unui factor de risc persistent de recidivă, după mai puțin de 6 luni de terapie cu anticoagulante anterior producerii celui mai recent eveniment (TVP sau EP),
- trombectomie, introducerea unui filtru în vena cavă sau utilizarea unui agent fibrinolic pentru tratarea evenimentelor tromboembolice venoase,
- existența unui risc de hemoragie care ar putea contraindica tratamentul anticoagulant (cu o heparină cu masa moleculară redusă și antagoniști de vitamină K),
- tratamentul cancerului pe o perioadă de cel puțin 6 luni folosind heparine cu masa moleculară mică,
- patologii, altele decât cele tromboembolice, care necesită un tratament cu anticoagulante antivitamină K pe termen lung,
- hipertensiune arterială persistentă care nu poate fi controlată,
- endocardită infecțioasă,
- antiagregare plachetară dublă cu aspirină > 165mg/zi sau cu un inhibitor puternic al CYP4503A4 în cazul unui tratament de cel puțin 2 zile cu o heparină cu masa moleculară mică sau warfarină.

Grupuri de tratament:

- **apixaban**
-
-



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

-
- apixaban 10 mg per os x 2/zi timp de 7 zile urmate de 5 mg x 2/zi timp de 6 luni,
 - placebo (warfarina) în doze ajustate per os pentru a se obține o valoare a indicelui de protrombină INR= 2 - 3 pentru 6 luni,
 - placebo (enoxaparina) 1mg/kg s.c. 12 ore până când INR \geq 2. Tratamentul a fost administrat cel puțin 5 zile,
 - **enoxaparina/warfarina**
 - warfarina în doze ajustate per os pentru a se obține INR: 2 - 3 pentru 6 luni,
 - enoxaparina 1mg/kg s.c. 12 ore până când INR \geq 2. Tratamentul a fost administrat cel puțin 5 zile,
 - placebo (apixaban) 10 mg per os x 2/zi timp de 7 zile urmate de 5 mg x 2/zi timp de 6 luni

Randomizarea a fost centralizată și stratificarea s-a realizat în funcție de diagnosticul initial (TVP proximală simptomatică unică sau EP simptomatic însoțit sau nu de TVP). Dacă un pacient prezenta TVP simptomatică proximală și EP simptomatică va fi încadrat în stratul EP simptomatic.

Subiecții au fost randomizați într-un raport 1:1 și au primit tratamentul pe o perioadă de 6 luni. Monitorizarea lunară (realizată mai frecvent în perioada de titrare a warfarinei sau atunci când este necesar clinic) a valorilor INR la pacienții tratați cu warfarină și la cei care au primit placebo de warfarină s-a realizat în mod orb.

Medicamente interzise pe perioada tratamentului:

- inhibitori puternici ai citocromului P450 3A4 (azoli antifungici, macrolide, inhibitori de protează),
- aspirină în doze $>$ 165 mg/zi,
- biterapie antiplachetară: utilizarea concomitentă a aspirinei și clopidogrel sau ticlopidină,
- alți agenți antitrombotici (heparine nefracționate- HNF, heparine cu greutate moleculară mică- HGMM, inhibitori direcți ai trombinei, fondaparinux),
- inhibitori ai glicoproteinei IIb/IIIa (abciximab, eptifibatid, tirofiban).

Medicamente care trebuie administrate cu prudență pacienților din studiu deoarece există risc de hemoragii:

- antiinflamatoare non-steroidiene (AINS) mai mult de 3 luni,
- medicamente citotoxice/mielosupresive.

Criteriul principal de eficacitate urmărește incidența evenimentelor tromboembolice venoase (EDEV) recurente și simptomatice (TVP și EP non-fatale) precum și decesele determinate de EDEV timp de 6 luni cât a fost administrat tratamentul. Pacienții au fost analizați în cadrul grupurilor în care au fost randomizați și s-a realizat excluderea din analiză a celor care prezentau date incomplete referitoare la criteriul principal de eficacitate.

Obiectivele secundare au vizat:

- recidivele simptomatice ale EDEV și decesele indiferent de cauză,
 - recidivele simptomatice ale EDEV și decesele de origine cardiovasculară,
-
-



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

- TVP simptomatică non-fatală,
- decese datorate ETEV,
- decese de origine cardiovasculară,
- decese survenite din alte cauze.

Au fost monitorizate (timp de 30 de zile de la administrarea ultimei doze de tratament): TVP simptomatică non-fatală, EP simptomatică non-fatală, decese datorate ETEV, decese provocate de cauze cardiovasculare sau alte cauze, infarct de miocard, accident vascular cerebral.

Ipoteza de non-inferioritate pentru obiectivul principal de eficacitate: pragul de non-inferioritate $\delta=1,8$, $\alpha=0,025$. Următoarele teste au fost realizate pentru un risc global bilateral $\alpha=0,05$:

- ✓ dacă non-inferioritatea obiectivului principal a fost demonstrată, a fost testată superioritatea în ceea ce privește incidența hemoragiilor majore,
- ✓ dacă superioritatea privind incidența hemoragiilor majore a fost demonstrată, a fost testată superioritatea referitoare la incidența ETEV sau a deceselor determinate de ETEV,
- ✓ dacă superioritatea privind incidența ETEV sau a deceselor determinate de ETEV a fost demonstrată, s-a testat superioritatea în ceea ce privește hemoragiile majore (HM) și hemoragiile non-majore dar relevante clinic (HNMCP).

Rezultate

- 5395 pacienți au fost incluși în studiul clinic dintre care 2691 în grupul apixaban și 2704 în enoxaparină/warfarină,
- mediana vârstei 58 de ani și 41,3% au fost pacienți de sex feminin; < 65 ani -3491 (64,7%); 65-75 ani 1130 (20,9%) și > 75 ani- 774 (14,3%),
- 6,2% dintre pacienții randomizați prezentau insuficiență renală moderată spre severă ($CrCl \leq 50ml/min$), 27,1% erau obezi (19,3% $IMC > 33 kg/m^2$), 42,3% hipertensivi (PSD mediana 80 mmHg), 24,2% prezentau hipercolesterolemie, 12,4% diabet, 23,7% fumători, 9,7% cu antecedente de cancer, 2,7% neoplasm active, 6,4% imobilitate persistentă sau permanentă și 16,2% antecedente de TVP proximală sau EP,
- 10,1% subiecți au prezentat un eveniment asociat unui factor de risc dobândit în urma unei patologii tromboembolice venoase tranzitorii sau permanente (ETEV provocat) și 89,8% au avut un eveniment în lipsa unui factor de risc aparent de recidivă (ETEV ne-provocat),
- pentru 65,5% (3434/5244; 65,1% apixaban vs 65,9% enoxaparină/warfarină) dintre pacienții incluși în analiza primară de eficacitate evenimentul a fost TVP fără EP și 34,1% (1786/5244; 34,5% vs 33,6%) au prezentat EP fără TVP,
- 86,1% (86,7% vs 85,9%) dintre pacienții randomizați au primit un tratament anticoagulant prealabil.
- aderența la tratament a fost de peste 80% pentru 96,2% dintre pacienții randomizați în grupul apixaban și pentru 95,7% pentru brațul enoxaparina/warfarină,



MINISTERUL SĂNĂȚĂII

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

- proporția de pacienți care au luat medicamente anticoagulante interzise prin protocol a fost mai mare în grupul enoxaparină/warfarină 134/2704 (4,96%) comparativ cu grupul Eliquis 111/2691 (4,12%),
- dintre pacienții tratați 6,4% au primit pe parcursul studiului heparinoide (6,2% Eliquis vs 6,7% enoxaparină/warfarină) și 3,5% anti-vitamina K (3,4% vs 3,7%),
- **a fost demonstrată noninferioritatea** medicamentului apixaban comparativ cu enoxaparina/warfarina conform criteriului principal referitor la incidența ETEV recurente și simptomatice (TVP non-fatale sau EP non-fatale) sau a deceselor influențate de ETEV survenite pe o perioadă de 6 luni de tratament:
 - nr evenimente de interes 59/2609 pentru apixaban comparativ cu 71/2635 enoxaparină/warfarină;
 - rata % (CI 95%) – 2,26 (1,69-2,83) pentru apixaban față de 2,69 (2,08-3,31) enoxaparină/warfarină;
 - RR (CI95%) – 0,8390 (0,5965-1,1802), unde $p < 0,0001$ pentru criteriul de non-inferioritate respectiv $p=0,3128$ pentru criteriul de superioritate,
- **a fost testată superioritatea apixabanului versus enoxaparina/warfarina** în ceea ce privește **hemoragiile majore și s-a constatat o reducere semnificativă statistic** a riscului de hemoragii majore pentru apixaban comparative cu enoxaparina/warfarina (RR=0,3070, CI 95% [0,1728-0,5452], $p < 0,0001$) ceea ce corespunde unei diferențe privind riscul de -1,13,
- rezultatele obținute pentru obiectivele secundare reflectă **beneficiul clinic net favorabil apixabanului** (ETEV/decese produse de ETEV/hemoragii majore: RR =0,6236 [0,4682-0,8306], diferența de risc -1,65% [-2,66;-0,64]; ETEV/infarct de miocard/AVC/deces cardiovascular/hemoragii majore/hemoragii non majore dar pertinente clinic RR=0,5532 [0,4658-0,6569], diferența de risc -5,35% [-6,93;-3,77].

2. Studiul clinic AMPLIFY-EXT multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat versus placebo a cuprins pacienți care au prezentat un eveniment TVP/EP simptomatic, tratați timp de 6-12 luni cu un anticoagulant și randomizați în 3 grupuri cu următoarele scheme de tratament:

- 1) placebo x 2/zi timp de 12 luni și monitorizare pe o perioadă de 30 zile;
- 2) apixaban 2,5mg x 2/zi timp de 12 luni și monitorizare pe o perioadă de 30 zile;
- 3) apixaban 5mg x 2/zi timp de 12 luni și monitorizare pe o perioadă de 30 zile.

Studiul clinic s-a desfășurat în perioada 16 mai 2008 (prima vizită a primului pacient) – 24 august 2012 (ultima vizită a ultimului pacient).

Obiectivul studiului este de a determina dacă cel puțin două doze de apixaban sunt superioare comparativ cu placebo în cazul criteriului combinat ETEV simptomatic, recidivant (TVP sau EP non-fatală) sau deces indiferent de cauză după 12 luni de tratament. la pacienții care prezentau TVP proximală simptomatică sau EP simptomatică și care au fost anterior tratați pe o perioadă de 6-12 luni cu terapie anticoagulantă care nu au prezentat recurențe.

Criterii de includere

- bărbați sau femei de cel puțin 18 ani,



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

-
- declanșarea unui eveniment provocat sau nu dar cu risc de recidivă,
 - declanșarea unui eveniment documentat de tipul:
 - o TVP proximală acută simptomatică cu dovadă de tromboză proximală care cuprinde cel puțin vena poplitee sau o venă mai proximală, confirmată prin imagistică, ecografie de compresie sau flebografie,
 - o EP acut, simptomatic la care diagnosticul se bazează pe angioscanare sau angiografie pulmonară sau scintigrafie pulmonară,
 - pacienți aflați la finalul unui tratament anticoagulant standard cu o durată de 6-12 luni sau care au participat la studiul AMPLIFY,
 - pacienți care nu au prezentat recurență simptomatică documentată în ETEV.

Pacienții au fost randomizați după 7 zile de la ultima doză a tratamentului inițial de 6-12 luni. După administrarea unui antagonist de vitamina K, valoarea INR înregistrată anterior randomizării a fost ≤ 2 . Dacă pacientul a participat la studiul clinic AMPLIFY, înainte de randomizare INR trebuia să fi fost mai mic sau cel mult egal cu 2.

Criterii de neincludere

- evenimentul s-a produs în lipsa unui factor de risc persistent de recidivă,
- durata tratamentului anticoagulant mai mare de 12 luni pentru evenimentele TVP și EP recente,
- pacienți care prezintă patologii în care este indicat un tratament cu antagoniști de vitamina K pe termen lung:
 - valve mecanice,
 - fibrilație atrială cu risc moderat sau crescut de tromboembolism sistemic,
 - episoade multiple de TVP sau EP în absența factorului de risc al recidivei,
- tratament administrat pe o perioadă nedeterminată cu anticoagulante la pacienții diagnosticați cu neoplasm,
- pacienți diagnosticați cu o patologie alta decât cea tromboembolică care a necesitat un tratament cu antagoniști de vitamina K pe termen lung,
- hipertensiune arterială persistentă necontrolată,
- endocardită infecțioasă,
- tratament care necesita administrarea unei doze zilnice de 165 mg de aspirină sau dubla-terapie antiagregantă plachetară (aspirină + clopidogrel sau ticlopidină) sau cu un inhibitor direct al factorului Xa sau inhibitor direct de trombină sau antitrombotic experimental.

Studiul clinic s-a desfășurat în 328 centre din 28 țări aflate pe 5 continente dintre care 18 centre franceze cu 165 pacienți (6,6%).





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

Grupul 1 (n= 840) pacienți randomizați la

- ❖ apixaban 2,5 mg per os x 2/zi,
- ❖ placebo apixaban 5 mg per os x 2/zi

Grupul 2 (n=813) au primit

- ❖ apixaban 5 mg per os x 2/zi,
- ❖ placebo apixaban 2,5 mg per os x 2/zi

Grupul 3 (n=829) au primit

- ❖ apixaban 5 mg per os x 2/zi,
- ❖ placebo apixaban 2,5 mg per os x 2/zi

Rezultate

- 2482 pacienți au reprezentat populația aflată în intenție de tratament: 840 în grupul apixaban 2,5 mg, 813 în grupul 5 mg și 829 în grupul placebo,
- vârsta mediană a fost 58 de ani, 67% aveau cel puțin 65 ani, 19,7%, între 65 și 75 ani și 13,3% peste 75 ani; majoritatea au fost subiecți de sex masculin (57,4%),
- 70,1% dintre pacienți prezentau o funcție renală normală (ClCr>80 ml/min), 21,6%, insuficiență renală (ClCr=51-80ml/min), 5,3% insuficiență renală moderată (ClCr=30-50ml/min) și 0,2% insuficiență renală severă (ClCr≤ 30ml/min),
- în studiul clinic s-a demonstrat că **apixabanul**, administrat în ambele doze, **a determinat o reducere mai mare** comparativ cu placebo **a incidenței recidivei evenimentelor tromboembolice** (TVP non-fatală sau EP non-fatală) și **a deceselor produse indiferent de cauză**, la 12 luni, în cadrul populației aflate în intenție de tratament (RR=7,79%, CI 95% [5,26-10,32], p < 0,0001 pentru doza 2,5 mg apixaban și RR=7,4% CI 95% [4,82-9,97], pentru apixaban 5 mg),
- s-a considerat că doza de 5 mg nu a prezentat un beneficiu suplimentar în ceea ce privește prevenția recidivelor evenimentelor tromboembolice comparativ cu doza de 2,5 mg.

S-a realizat o analiză sistematică a studiilor clinice randomizate care au evaluat medicamentele dabigatran, rivaroxaban și apixaban (anticoagulante cu acțiune directă) prin cercetarea bazelor de date Cochrane, Medline și Embase. Au rezultat 5 studii clinice, caracterizate în tabelul următor.





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

Caracteristicile pacienților incluși în principalele studii
care au analizat anticoagulante orale cu acțiune directă

Tipul pacienților	RE-COVER (N=1273) non-inferioritate dublu orb dabigatran 150mgx2/zi 6 luni	RE-COVER II (N=1280) non-inferioritate dublu orb dabigatran 150mgx2/zi 6 luni	EISTEIN PE (N=2419) non-inferioritate deschis rivaroxaban 15mgx2/zi urmat de 20 mg/zi 3,6,12 luni	EINSTEIN DVT (N=1731) non-inferioritate deschis rivaroxaban 15mgx2/zi urmat de 20 mg/zi 3,6,12 luni	EINSTEIN PE&DVT analiza globală (N=4151)	AMPLIFY (apixaban) (N=2609) non-inferioritate dublu orb apixaban 5mgx2/zi 6 luni
Vârsta (mediana)	55,0±15,8	54,7±16,2	57,9±7,3	55,8±16,4	57±17	57,2±16
Sex feminin (%)	42	39	45,9	44,2	44,5	41,7
Cancer (%)	5	3,9	4,7	6,8	5,6	2,5
Antecedente ETEV (%)	25,7	19,3	18,8	19,4	19,1	17,2
EP (%)	21,2	23,3	-	0,69	-	25,2
TVP (%)	69,1	68,5	-	98,7	-	65
EP+TVP (%)	9,5	8,1	25	-	-	9,4

Rezultatele au evidențiat că **nu există diferențe între cele 3 anticoagulante orale cu acțiune directă** în ceea ce privește **recidivele, decesele** determinate de ETEV și **rata mortalității** indiferent de cauză. Referitor la **hemoragiile majore, nu s-au constatat diferențe** între apixaban și rivaroxaban.

Rezultatele meta-analizei – Riscul relativ (CI 95%)

Obiective	Apixaban vs Dabigatran	Apixaban vs Rivaroxaban	Rivaroxaban vs Dabigatran
Recidivă și deces datorate unui ETEV	0,77 [0,47-1,27]	0,93 [0,6-1,46]	0,82 [0,52-1,31]
Hemoragii majore sau pertinente clinic	0,69 [0,51-0,94]	0,47 [0,36-0,61]	1,48 [1,15-1,89]
Hemoragii majore	0,40 [0,19-0,81]	0,55 [0,27-1,09]	0,73 [0,4-1,31]
Hemoragii non-majore pertinente clinic	0,80 [0,57-1,12]	0,47 [0,36-0,62]	1,70 [1,28-2,25]
Decese indiferent de cauză	0,79 [0,44-1,40]	0,82 [0,5-1,34]	0,97 [0,58-1,60]





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 concluzie s-a demonstrat că nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea, riscul de hemoragii majore și mortalitatea indiferent de cauză între cele 3 medicamente anticoagulante orale cu acțiune directă administrate pacienților diagnosticați cu TVP/EP, pentru o perioadă de 6 luni de tratament.

În baza celor prezentate în raport, Comisia de Transparență a formulat următoarele concluzii și recomandări:

- patologia tromboembolică venoasă este considerată una dintre principalele cauze de mortalitate de origine cardiovasculară (alături de infarctul de miocard și accidental vascular cerebral);
- apixabanum reprezintă o alternativă terapeutică (medicație de a doua intenție) pentru tratamentul și prevenirea recidivelor în tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară,
- apixaban prezintă un **raport beneficiu/risc important** în indicația evaluată,
- alternative terapeutice:
 - ♦ TVP - dalteparinum, enoxaparinum, nadroparinum și tinzaparinum sau o heparină nefracționată,
 - ♦ EP+TVP – enoxaparinum, tinzaparinum; în unele cazuri fondaparinux sau rivaroxabanum,
 - după tratament de cel puțin 6 luni – rivaroxaban sau un antagonist de vitamină K,
 - ♦ EP – în faza acută – o heparină nefracționată urmată de un antagonist de vitamin K, o heparină cu masă moleculară mică, fondaparinux sau rivaroxaban.

Beneficiul terapeutic prezentat de apixaban **este important** în tratamentul și prevenirea TVP/EP, DCI-ul fiind inclus pe lista medicamentelor rambursabile în Franța, procent de compensare 65%.

2.2. NICE/SMC

NICE

Medicamentul cu DCI Apixabanum a fost evaluat tehnic de autoritățile competente din Marea Britanie (raport TA 341 publicat în iunie 2015) pentru indicația "*tratamentul și prevenția secundară a trombozei venoase profunde și/sau a embolismului pulmonar*".

În vederea evaluării eficacității clinice au fost depuse două studii clinice: AMPLIFY și AMPLIFY-EXT.

Studiu	AMPLIFY	AMPLIFY-EXT
Tip	Randomizat, controlat, cu grup paralel, dublu-orb, în regim " <i>triple-dummy</i> ", desfășurat în 28 țări (14 din Europa, nu în Marea Britanie)	Randomizat, controlat, cu grup paralel, controlat cu placebo desfășurat în 28 țări (inclusiv 7 centre în Marea Britanie)
Scop	demonstrarea non-inferiorității apixabanului față de enoxaparină (heparină cu greutate moleculară mică - HGMM) în asociere cu warfarina (antagonist de vitamina K - VKA) pentru VTE recurent, simptomatic, non-fatal sau a deceselor produse de VTE de-a lungul a 6 luni de tratament	demonstrarea superiorității apixabanului în doze de 2,5 mg sau 5 mg x 2/zi comparativ cu placebo pentru TEV recurent, non-fatal sau celelalte cauze de deces la pacienții cu TVP simptomatic proximal sau EP simptomatic după 6-12 luni de tratament anticoagulant pentru această patologie



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

Criteria	pentru demonstrarea non-inferiorității-limita superioară a intervalului CI 95% privind $RR < 1,8$ și a diferenței de risc $< 3,5\%$	Pacienții care au necesitat terapie mai îndelungată cu anticoagulante au fost excluși din studiu
Randomizare	1:1; 65% după TVP; 25% în urma EP și 9% au prezentat TVP și EP Apixaban (n=2691) 10 mg x 2/zi timp de 7 zile urmat de 5 mg x2/zi (până la finalul studiului) Enoxaparină/warfarină (n=2704) 1mg/kg enoxaparină s.c. x 2/zi timp de cel puțin 5 zile și warfarină până la INR 2-3 (moment în care a fost oprită enoxaparina) 90% pacienți au avut TEV considerat neprovocat 2,5% (apixaban) și 2,9% (enoxaparină/warfarină) prezentau cancer activ	1:1:1 65% după TVP și 35% în urma EP - apixaban 2,5 mg x 2/zi (n=840) - apixaban 5 mg x 2/zi (n=813) - placebo (n=829) 92% pacienți au prezentat TEV considerat a fi neprovocat 1,8% (2,5 mg apixaban x 2/zi) și 2,2% (placebo) aveau cancer activ
Durata mediană a tratamentului cu enoxaparină	6,5 zile (valorile intercuartilelor 5-8)	-
Durata tratamentului	6 luni și au fost monitorizați timp de 30 zile la finalul tratamentului	12 luni și au fost monitorizați timp de 30 zile la finalul tratamentului Au fost prezentate numai rezultatele obținute în urma administrării de apixaban în doze de 2,5 mg față de placebo, deoarece aceasta este posologia autorizată dacă anticoagularea cu apixaban continuă mai mult de 6 luni
Vârsta medie (sex)	57 ani (58% bărbați)	57 ani (57% bărbați)
Eșantionul pe care s-a testat eficacitatea	- populația aflată în intenție de tratament pentru care a fost înregistrat rezultatul după 6 luni 2609 pacienți – braț apixaban 2635 pacienți – braț enoxaparină/warfarină	- toate rezultatele privind eficacitatea au fost analizate în populația aflată în intenție de tratament
TEV recurent sau deces datorat TEV	$RR=0,84$, 95%CI (0,6-1,18), $p < 0,001$	1,5% (apixaban) și 2,3% (placebo) au fost pacienți pierduți în timpul monitorizării 3,8% (apixaban) și 11,6% (placebo) au prezentat TEV recurent sau au decedat în 12 luni $RR=0,33$, 95%CI (0,22-0,48), $p < 0,0001$
Hemoragie majoră	0,6% (grup apixaban) vs (1,8% grup enoxaparină/warfarină) $RR=0,31$, 95%CI (0,17-0,55), $p < 0,001$	3% în ambele grupuri Nu s-a înregistrat o diferență semnificativă statistic între cele două brațe deoarece intervalul de încredere referitor la riscul relativ calculat a depășit 1



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

Compania solicitantă nu a identificat studii clinice în care să se compare apixaban cu rivaroxaban sau dabigatran etexilat pentru tratamentul sau prevenția secundară a TEV și a realizat două meta-analize.

Meta-analiza	NMA1	NMA2
Evaluarea terapiei anticoagulante	pentru un eveniment TEV inițial	extinsă, la cei care au primit deja tratament pentru TEV și continuă cu anticoagulantepentru prevenirea secundară
Scop	Estimarea efectului relativ și siguranței tratamentului cu apixaban comparativ cu rivaroxaban și dabigatran etexilat	Compararea efectului medicamentului apixaban cu rivaroxaban sau dabigatran etexilat în prevenția secundară a VTE
Studii clinice incluse	AMPLIFY - apixaban//HGMM, RE-COVER și RE-COVER II (identice ca design) - heparine nefracționate (HNF) sau HGMM/dabigatran etexilat // HNF sau HGMM//warfarină EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE (diferă prin evenimentul produs DVT sau PE) - rivaroxaban (15 mg x 2/zi timp de 21 zile urmat de 20 mg/zi) //HGMM/antagonist vitamina K (warfarină sau acenocumarol)	AMPLIFY-EXT -apixaban 2,5 mg x 2/zi // placebo timp de 12 luni după terapia inițială de 6-12 luni EINSTEIN-EXT -rivaroxaban 20 mg/zi // placebo timp de 6-12 luni după terapia inițială de 6-12 luni RE-SONATE - dabigatran etexilat 150 mg x 2/zi // placebo timp de 6 luni după terapia inițială de 6-18 luni RE-MEDY - dabigatran etexilat 150 mg x 2/zi // warfarină (INR 2-3) timp de 6-36 luni după tratamentul inițial de 3-12 luni LAFIT și PREVENT -warfarin // placebo timp de 24 luni (LAFIT, INR țintă 2-3) respectiv 2,1 ani (PREVENT, INR țintă 1,5-1,9 ani) după un tratament inițial de 3 luni WODIT DVT, WODIT PE -continuarea tratamentului cu VKA // întreruperea tratamentului cu VKA după 3-9 luni după terapia inițială de 3 luni WARFASA, ASPIRE -aspirină 100 mg/zi timp de 2-4 ani după un tratament inițial de 6 săptămâni-18 luni
Rezultate	- nu s-au constatat diferențe între numărul TEV recurente sau decesele cauzate de TEV pentru apixaban față de	- nu s-au constatat diferențe între apixaban față de HGMM/VKA, HGMM/dabigatran etexilat în ceea ce



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

	HGMM/VKA, HGMM/dabigatran etexilat sau rivaroxaban, hemoragiile au fost mai mici în cazul apixaban față de HGMM/VKA, HGMM/dabigatran și rivaroxaban	privește numărul TEV recurente sau decesele cauzate de TEV (CI 95% > 1), apixaban a fost asociat cu mai puține cazuri de TEV recurent sau decese TEV comparativ cu aspirina sau placebo, apixaban a determinat semnificativ mai puține hemoragii majore decât comparatorii (diferențe apropiate față de HGMM/dabigatran etexilat)
--	--	---

Rezultatele nu au fost prezentate de solicitant fiind considerate confidențiale și realizate în scop academic.

În urma analizei datelor prezentate, Comitetul de experți a făcut următoarele precizări referitoare la necesitatea clinică a pacienților, disponibilitatea alternativelor terapeutice, beneficiile prezentate de apixaban, caracterul său inovativ, reacții adverse și dovezi ale eficacității clinice:

- terapia și profilaxia actuală a DVT și EP se fac cu: antagoniști de vitamina K (warfarina), HGMM, rivaroxaban și dabigatran etexilat; aceste scheme de tratament diferă din punct de vedere al monitorizării anticoagulării, utilizării în tratamentul inițial a HGMM, numărului de doze zilnice și reducerii acestora în timp iar fiecare terapie prezintă avantaje și dezavantaje;
- **apixaban** este singurul anticoagulant oral nou pentru care **doza autorizată este mai mică în prevenția secundară comparativ cu tratamentul inițial al VTE**, ceea ce, conform experților evaluatori, poate determina administrarea pe termen lung cu un raport beneficiu/risc favorabil;
- **apixaban** s-a dovedit **mai eficace în tratarea VTE** și a determinat un **număr mai redus de hemoragii** comparativ cu **warfarina**;
- în ghidurile de tratament **apixaban** se află în **același grup cu warfarina, rivaroxaban și dabigatran etexilat**;
- datele clinice nu au fost suficiente pentru a permite diferențierea apixabanului de rivaroxaban și dabigatran etexilat din punct de vedere al hemoragiilor;
- principalele surse după care s-a realizat evaluarea eficacității au fost studiile clinice AMPLIFY și AMPLIFY-EXT; datele au fost limitate pentru pacienții care necesitau mai puțin de 6 luni de tratament și pentru subiecții care după 6 luni prezentau încă risc crescut de VTE recurent; în ciuda acestor limitări, studiile clinice AMPLIFY au fost trialuri pivotale care au stat la baza autorizării și recomandării medicamentului cu DCI Apixabanum; vârsta medie a participanților la studii, deși mai mică decât a pacienților tratați în practica clinică din Marea Britanie pentru TEV, a fost similară cu cea din alte studii clinice cu anticoagulante utilizate pentru tratamentul și prevenția secundară a TEV;



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

-
- **tratamentul cu apixaban administrat timp de 6 luni s-a dovedit mai eficient și mai ieftin** față de **rivaroxaban și dabigatran** (pe termen lung raportul cost/beneficiu a fost în favoarea enoxaparin/warfarin).

În concluzia raportului, apixaban este **recomandat fără restricții** ca opțiune în tratamentul și prevenția trombozei venoase recurente profunde și a embolismului pulmonar la adulți.

SMC

În data 9 martie 2015 a fost publicat de autoritățile competente scoțiene raportul de evaluare tehnică pentru apixaban utilizat în indicația "*tratamentul trombozei venoase profunde și a embolismului pulmonar precum și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți*".

Au fost supuse evaluării două studii clinice randomizate, de fază III, dublu-orb dintre care unul controlat-activ AMPLIFY în care se evaluează tratamentul acut al TVP și EP timp de 6 luni și al doilea controlat prin placebo, AMPLIFY-EXT care evalua tratamentul continuu timp de 12 luni pentru prevenirea recurenței TVP și EP.

În AMPLIFY se cerceta non-inferioritatea apixabanului față de enoxaparin/warfarin pentru tratamentul pacientului adult diagnosticat cu TVP simptomatic, proximal sau EP simptomatic. Posologia urmată timp de 6 luni a fost:

- apixaban 10 mg x 2/zi timp de 7 zile, urmat de 5 mg x 2/zi (n=2691);
- enoxaparina s.c. 1mg/kg x2/zi până la INR ≥ 2 , urmat de warfarină până la INR țintă 2-3 (n=2704).

S-a continuat monitorizarea timp de 30 zile.

Obiectivul principal a fost TVP simptomatic recurent sau decesele cauzate de TVP în populația aflată în intenție de tratament și au fost identificate în 2,3% dintre pacienții grupului apixaban vs 2,7% enoxaparină/warfarină, ceea ce a dus la un risc relativ RR=0,84 (95%CI: 0,6-1,8). Concluzia de non-inferioritate impunea ca limita superioară a 95%CI să fie $< 1,8$ (pentru RR). Diferența dintre riscul apixabanului vs enoxaparină/warfarină a fost -0,4 (95%CI:-1,3-0,4) cuprinsă în limita de non-inferioritate pentru diferența de risc 3,5%. Ambele criterii au fost îndeplinite iar **non-inferioritatea a fost demonstrată**.

În cazul pacienților care prezentau, la includerea în studiu:

- TVP, obiectivul primar de eficacitate a fost identificat la 2,2% dintre cei care au primit apixaban și 2,7% dintre cei cu enoxaparin/warfarin iar RR=0,83 (95%CI: 0,54-1,26), diferența de risc=-0,5% (95%CI:-1,5-0,6),
- EP, obiectivul primar de eficacitate a fost identificat la 2,3% dintre cei care au primit apixaban și 2,6% dintre cei cu enoxaparin/warfarin iar RR=0,9 (95%CI: 0,50-1,61), diferența de risc=-0,3% (95%CI:-1,7-1,2).

În studiul AMPLIFY-EXT s-a testat superioritatea apixaban 2,5 mg și 5 mg vs placebo în cazul TVP recurentă și EP non-fatale sau a decesului produs indiferent de cauză pe o perioadă de 12 luni de prevenție



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

a VTE recurent. Deoarece numai doza 2,5 mg este autorizată pentru prevenția TVP/PE recurent, dovezile clinice au fost prezentate numai pentru aceasta.

Au fost incluși pacienți de cel puțin 18 ani care aveau un diagnostic confirmat de TVP sau EP (cu sau fără TVP), au urmat 6-12 luni terapie standard cu anticoagulante sau au finalizat tratamentul cu apixaban sau enoxaparin și warfarin în studiul AMPLIFY, nu prezentau recurență VTE simptomatică în timpul terapiei anticoagulante și prezentau un echilibru clinic în continuarea tratamentului anticoagulant.

Randomizarea a fost realizată în funcție de diagnosticul inițial de TVP sau EP (cu sau fără TVP) și participarea sau nu în studiul AMPLIFY. Pacienții au primit într-un raport 1:1:1, apixaban 2,5 mg x 2/zi (n=840): apixaban 5 mg x 2/zi (n=813) sau placebo x 2/zi (n=829) timp de 12 luni urmate de o perioadă de monitorizare de 30 zile.

Apixaban 2,5 mg a fost superior față de placebo în 3,8% din cazurile care au primit apixaban și 12% dintre pacienții cu placebo. Analizele de eficacitate au cuprins date referitoare la populația aflată în intenție de tratament colectate timp de 12 luni, în care pacienții care au fost pierduți în timpul monitorizării au fost clasificați ca având deja un punct final primar. Diferența dintre procentele evenimentelor placebo și apixaban 2,5 mg a fost 7,8% (95% CI: 5,5 – 10,3), RR=0,33 (95%CI 0,22-0,48), p < 0,001.

Obiectivele secundare, TEV recurent sau decesele cauzate de TEV au apărut la 1,7% dintre pacienții tratați cu apixaban 2,5 mg și 8,8% pacienții care au primit placebo. TEV recurent simptomatic, deces determinat de TEV, infarct de miocard, accident vascular cerebral, deces datorat patologiei cardiovasculare sau hemoragii majore au apărut la 2,4% dintre pacienții aflați în grupul apixaban 2,5 mg vs 10,4% din grupul placebo.

2.3. IQWIG/G-BA

Medicamentul cu DCI Apixabanum a fost evaluat de autoritățile competente din Germania (raport A14-28) în baza aceleiași studiului clinic principal AMPLIFY (CV185056).

În tabelul de mai jos sunt prezentate principalele rezultate obținute. Rezultate obținute în urma comparației directe apixaban vs enoxaparină/warfarină

Studiu/obiective	Apixaban		Enoxaparină/warfarină		Apixaban vs Enoxaparină/warfarină RR [CI 95%] p
	N	Proporția pacienților care au prezentat evenimente n (%)	N	Proporția pacienților care au prezentat evenimentul n (%)	
Mortalitate					





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

Indiferent de cauză	2608	41 (1,6)	2630	52 (2)	0,8 [0,53-1,19] 0,296
Morbiditate					
Obiectiv compus: TEV (TVP sau EP non-fatal) sau alte cauze de mortalitate	2609	84 (3,2)	2635	104 (3,9)	0,82 [0,61-1,08] 0,155
TVP simptomatic non-fatal	2608	22 (0,8)	2633	35 (1,3)	0,63 [0,37-1,08] 0,09
EP simptomatic non-fatal	2606	27 (1)	2632	25 (0,9)	1,09 [0,63-1,89] 0,746
Reacții adverse					
Obiectiv compus: hemoragie majoră sau normală dar relevantă clinic	2676	115 (4,3)	2689	261 (9,7)	0,44 [0,36-0,55] < 0,001
hemoragie majoră	2676	15 (0,6)	2689	49 (1,8)	0,31 [0,17-0,55] < 0,001
hemoragie relevantă clinic (nonmajoră)	2676	103 (3,8)	2689	215 (8)	0,48 [0,38-0,6] < 0,001
evenimente adverse	2676	1713 (64)	2689	1787 (66,5)	
evenimente adverse severe	2676	343 (12,8)	2689	308 (11,5)	1,11 [0,96-1,29] 0,141
întreruperea tratamentului datorită evenimentelor adverse	2676	109 (4,1)	2689	113 (4,2)	0,97 [0,74-1,25] 0,796

Conform rezultatelor prezentate nu s-a înregistrat beneficiu terapeutic adițional între apixaban și enoxaparină/warfarină în ceea ce privește obiectivele următoare:

- deces indiferent de cauză,
- VTE simptomatic recurent (TVP sau EP nonfatal) ori mortalitate de diferite cauze,





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

-
- TVP simptomatic non-fatal; se pare că apixabanul prezintă un beneficiu clinic adițional față de enoxaparină/warfarină, pentru pacienții cu IMC > 28 kg/m² diagnosticați cu TVP simptomatic non-fatal (conform unor analize de subgrup),
 - EP simptomatică non-fatală; există indicații de scădere a efectului apixabanului pentru pacienții cu IMC ≤ 28 kg/m² diagnosticați cu EP simptomatic non-fatal (nu a fost demonstrat un beneficiu terapeutic adițional pentru apixaban comparativ cu enoxaparină/warfarină pentru pacienții cu IMC > 28 kg/m²).

Beneficiul terapeutic adițional al medicamentului **apixaban este semnificativ statistic superior** față de **enoxaparină/warfarină** din punctul de vedere al reacțiilor adverse:

- hemoragii majore sau non-majore dar relevante clinic (obiectiv compus),
- hemoragii majore,
- hemoragii relevante clinic (non majore).

În raport se menționează că analiza Comitetului Federal Comun din Germania va decide existența unui beneficiu adițional adus de apixabanum, comparativ cu enoxaparina, în tratamentul și prevenția recurenței trombozei venoase profunde și a embolismului pulmonar.

Concluziile raportului tehnic al GBA publicat pe site-ul oficial în 19.02.2015 sunt următoarele:

- există un indiciu de beneficiu terapeutic adițional minor adus de apixaban administrat ca tratament sau profilactic (în primele 6 luni) în TVP și EP, față de heparine cu masă moleculară mică (enoxaparină) și antagoniști de vitamina K,
- apixaban nu aduce un beneficiu terapeutic adițional comparativ cu antagoniști de vitamină K (warfarina) la administrarea pentru profilaxia pe termen lung a TVP și EP recurente (după cele 6 luni inițiale de tratament).

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul cu DCI apixabanum este rambursat în 25 țări membre ale Uniunii Europene: 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

Ghidul NICE publicat în 2012 (CG 144) intitulat „*Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing*„, recomandă următoarele medicamente în patologia tromboembolică venoasă și embolia pulmonară:

- ✓ heparine cu greutate moleculară mică sau fondaparinux,
-
-



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

- ✓ antagoniști ai vitaminei K
- ✓ rivaroxaban.

Ghidul Societății Europene de Cardiologie a fost actualizat în anul 2014 cu prevederi referitoare la administrarea medicamentelor anticoagulante noi orale la pacienții care prezintă risc scăzut sau intermediar de embolism pulmonar. Acestea reprezintă alternative terapeutice pentru heparine injectabile și antagoniști de vitamina K:

- tratament acut – rivaroxaban (IB), dabigatran, endoxaban (IB), terapie trombolitică pentru pacienții care nu prezintă risc crescut de hemoragie (IB),
- tratament anticoagulant administrat timp de cel puțin 3 luni – rivaroxaban, dabigatran, apixaban (IIB).

Colegiul American de Chirurgie Toracică recomandă în ghidul clinic pentru *tratamentul trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare*, publicat în anul 2012:

- medicamente anticoagulante de primă intenție (în TVP sau EP acut)
 - anticoagulante parenterale heparine cu masă moleculară mică (IB) administrate s.c (IIC) sau i.v (IIB),
 - fondaparinux (IB),
 - antagoniști de vitamina K (IB),
 - rivaroxaban (IB),
- terapie trombolitică pentru pacienții care nu prezintă risc crescut de hemoragii (PE cu hipotensiune) – IIC,
- tratament pe termen lung – la pacienții diagnosticați cu DVT sau PE fără cancer
 - antagoniști de vitamina K sunt preferați în locul heparinelor cu masă moleculară mică (IIC),
 - heparinele cu masă moleculară mică sunt recomandate anterior utilizării dabigatranului și rivaroxabanului (IIC),
 - la pacienții diagnosticați cu DVT sau PE și cancer
 - heparine cu masă moleculară mică sunt preferate antagoniștilor de vitamina K (II B),
 - antagoniști de vitamina K sunt utilizați anterior dabigatranului și rivaroxabanului (IIB).

5. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTELOR

Solicitantul a prezentat o analiză comparativă a costurilor terapiilor utilizate în trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și a EP recurente la adulți, cu medicamentele apixabanum și fondaparinux.

Fondaparina nu poate fi considerată drept medicament comparator pentru apixaban, întrucât **nu respectă** prevederile OMS 861/2014 și OMS 387/2015. Menționăm că acest medicament se regăsește în tratamentul standard utilizat în România, pentru indicația menționată mai sus.





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

Deoarece conform RCP-ului comparatorul poate fi administrat 30, cel mult 45 zile, costurile terapilor s-au calculat pentru acest interval.

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 (în indicația evaluată) este

- tratamentul TVP acute și EP - 10 mg x 2/zi în primele 7 zile, urmate de 5 mg x 2/zi.

- prevenirea TVP și a EP recurente - 2,5 mg x 2/zi (după finalizarea perioadei de tratament de 6 luni cu Eliquis 5 mg de două ori pe zi sau cu un alt anticoagulant).

Durata întregului tratament trebuie individualizată după evaluarea atență a beneficiului tratamentului raportat la riscul de sângerare.

Tratamentul TVP acut și EP

- 30 zile

Costul tratamentului cu **Eliquis 2,5mg: 5,51 RON/cpr x 4 x 2 /zi x 7 zile + 5,51 RON/cpr x 2 x2/zi x 23 zile= 308,56 + 506,92=815,48 RON.**

Costul tratamentului cu **Eliquis 5mg: 5,51 RON/cpr x 2 x 2/zi x7 zile + 5,51 RON/cpr x 2/zi x 23 zile= 154,28 + 253,46=407,74 RON.**

- 45 zile

Costul tratamentului cu **Eliquis 2,5mg: 5,51 RON/cpr x 4 x 2 /zi x 7 zile + 5,51 RON/cpr x 2 x2/zi x 38 zile= 308,56 + 837,52=1146,08 RON.**

Costul tratamentului cu **Eliquis 5mg: 5,51 RON/cpr x 2 x 2/zi x7 zile + 5,51 RON/cpr x 2/zi x 38 zile= 154,28 + 418,76=573,04 RON.**

Prevenția TVP și EP recurente

- 30 zile

Costul terapiei cu **Eliquis 2,5mg: 5,51 RON/cpr x 2/zi x 30 zile = 330,6 RON.**

Costul terapiei **Eliquis 5mg: 5,51 RON/cpr x 30 zile= 165,3 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

- 45 zile
 - Costul terapiei cu **Eliquis 2,5mg: 5,51 RON/cpr x 2/zi x 45 zile = 495,9 RON.**
 - Costul terapiei **Eliquis 5mg: 5,51 RON/cpr x 45 zile= 247,95 RON.**

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 (19,41RON/seringă).

Conform RCP-ului Arixtra 2,5mg/0,5ml, doza recomandată de fondaparinux este de 2,5 mg o dată pe zi, administrată prin injecție subcutanată.

Tratamentul trebuie continuat pentru o perioadă minimă de 30 de zile și până la o perioadă maximă de 45 de zile la pacienții cu risc crescut de complicații tromboembolice.

Costul tratamentului cu **Arixtra 2,5mg/0,5ml timp de 30 de zile este 19,41RON/zi x 30 zile= 582,3 RON, iar pentru 45 zile tratament: 873,45 RON.**

Din compararea costurilor celor două terapii (apixabanum/fondaparinux) se constată următoarele:

- ❖ pentru 30 de zile, terapia/prevenția cu Eliquis 5 mg este mai puțin costisitoare comparativ cu Arixtra cu valori cuprinse între 29,98% și 72%; în cazul Eliquis 2,5 mg, tratamentul este mai scump 40% față de Arixtra, dar terapia profilactică are un preț mai mic cu 43%,
- ❖ pentru 45 de zile, terapia/prevenția cu Eliquis 5 mg este mai puțin costisitoare comparativ cu Arixtra cu valori cuprinse între 34,39% și 71%; în cazul Eliquis 2,5 mg, tratamentul este mai scump 23,79% față de Arixtra, dar terapia profilactică are un preț mai mic cu 43%.

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
3. Costurile terapiei – lipsă comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ	70 puncte	



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

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: „tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), prevenirea TVP și a EP recurente la adulți”.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
