



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: APIXABANUM

INDICAȚIE: PREVENIREA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL ȘI A EMBOLIEI SISTEMICE LA PACIENȚI ADULȚI CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ NON-VALVULARĂ CU UNUL SAU MAI MULȚI FACTORI DE RISC, CUM SUNT:

- **ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL SAU ACCIDENT ISCHEMIC TRANZITOR ÎN ANTECEDENTE;**
 - **VÂRSTĂ \geq 75 ANI;**
 - **HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ;**
 - **DIABET ZAHARAT;**
- **INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ SIMPTOMATICĂ (CLASA NYHA \geq II)**

Data depunerii dosarului

14.11.2016

Număr dosar

5786

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Apixabanum
1.2. DC: Eliquis 2,5 mg
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
Concentrația	2,5 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blistere PVC/PVDC/Al x 60 comprimate filmate

- 1.8. Preț (lei) conform CaNaMed martie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	323.24
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	5.387

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Eliquis 2,5mg [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II)	Doza recomandată de apixaban este de 5 mg administrată oral de două ori pe zi.	Tratamentul trebuie continuat pe termen îndelungat.

Reducerea dozei

Doza recomandată de apixaban este de 2,5 mg administrată oral de două ori pe zi la pacienții cu FANV și cu cel puțin două din următoarele caracteristici: vârstă ≥ 80 ani, greutatea corporală ≤ 60 kg sau creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată se aplică următoarea recomandare:

- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV și cu creatinina serică $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoli/l) asociată cu vârstă ≥ 80 ani sau cu greutatea corporală ≤ 60 kg, este necesară o reducere a dozelor, așa cum este descris mai sus. În lipsa altor criterii pentru reducerea dozelor (vârstă, greutate corporală), nu este necesară ajustarea dozelor. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 15-29 ml/min) se aplică următoarea recomandare:

- pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți cu FANV, pacienții trebuie să primească doza mai mică de apixaban, de 2,5 mg de două ori pe zi. Deoarece nu există experiență clinică la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă, apixaban nu este recomandat la acești pacienți.



Insuficiență hepatică: Eliquis este contraindicat la pacienții cu boală hepatică asociată cu o coagulopatie și risc clinic relevant de sângerare. Nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă. Va fi utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A sau B). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu sunt necesare ajustări ale dozelor. Pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice alanin aminotransferază (ALT)/aspartat aminotransferază (AST) >2 x LSVN sau cu valori ale bilirubinei totale $\geq 1,5$ x LSVN au fost excluși din studiile clinice. Ca urmare, Eliquis trebuie utilizat cu prudență la această categorie de pacienți. Înainte de inițierea tratamentului cu Eliquis, trebuie efectuate testele funcției hepatice

Greutate corporală: FANV – Nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite criteriile pentru reducerea dozei.

Vârstnici: FANV – Nu este necesară ajustarea dozelor, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite criteriile pentru reducerea dozei

Cardioversie (FANV): Pacienții pot continua tratamentul cu apixaban pe parcursul efectuării cardioversiei.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Eliquis la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS: Medicamentul Apixabanum de concentrație 2,5 mg a fost evaluat de autoritatea franceză în domeniul tehnologiilor medicale pentru indicația: „Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II),,„

Pe site-ul instituției franceze sunt publicate două rapoarte de evaluare pentru apixabanum cu indicația amintită. Primul raport a fost publicat în data de 22 noiembrie 2013, iar cel de-al doilea în 26 ianuarie 2015, acesta din urmă cuprinzând o reevaluare a beneficiului terapeutic.

Cel de-al doilea raport publicat, este detaliat în cele ce urmează [2].

Medicamente considerate comparatori relevanți pentru Apixabanum în practica clinică din Franța

Medicamentele utilizate în prevenția AVC și a emboliei sistemice în practica clinică din Franța și considerate comparatori relevanți pentru apixabanum, sunt:

- Rivaroxaban-evaluat în 2012 și ulterior în 2014 de autoritatea franceză, cu beneficiu terapeutic important în prevenția AVC și emboliei sistemice la pacienții cu fibrilația atrială non-valvulară și beneficiu adițional nedemonstrat raportat la antagoniștii de vitamină K
- Dabigatran -evaluat în 2012 și ulterior în 2014 de autoritatea franceză, cu beneficiu terapeutic important și respectiv moderat în prevenția AVC și emboliei sistemice la pacienții cu fibrilația atrială non-valvulară și beneficiu adițional nedemonstrat raportat la anticoagulatele orale antivitamină K
- Warfarina
- Acenocumarol
- Fluindionă
- Acid acetilsalicilic (în doze de la 75mg la 325 mg).



Analiza datelor de eficacitate și siguranță

Datele disponibile pentru evaluarea eficacității și siguranței apixabanului în prevenția AVC și emboliei sistemice au provenit din:

- studiul pivot ARISTOTLE și studiul AVERROES
- meta-analiza unor studii randomizate.

❖ Studii clinice randomizate

1. ARISTOTLE

➤ Obiectivul principal de eficacitate:

- demonstrarea superiorității apixabanului administrat în două doze (1cp de 5mg sau 2 cp de 2,5mg/zi) versus warfarina (cu doza ajustată pentru a menține valorile INR între 2 și 3)

➤ Criteriul de evaluare a obiectivului principal de eficacitate:

- rata de producere a AVC (hemoragic sau ischemic) sau a emboliei sistemice

➤ Criterii de includere în studiu:

- vârsta adultă, inclusiv ≥ 80 de ani
- greutate corporală 60 kg
- fibrilație atrială nonvalvulară
- insuficiență renală moderată

➤ Tratamentul:

- ✓ administrare randomizată
- ✓ 2 grupuri de tratament: apixaban (1cp de 5mg sau 2 cp de 2,5mg/zi) versus warfarină

➤ Rezultate:

- au fost randomizați 18201 pacienți (7 din 1034 centre de investigație au fost din Franța)
- durata tratamentului a fost de 20 de luni
- mediana procentului de pacienți tratați cu warfarină care au prezentat valori ale INR între 2 și 3 a fost 66%
- apixabanul a determinat reducerea ratei de AVC și de embolie sistemică comparativ cu warfarina (reducere absolută de 0,33%/an și relativă 21%/an) conform analizei secvențiale ierarhizate
- procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul datorită efectelor adverse a fost de 1,8% în grupul tratat cu apixaban și de 2,6% în grupul tratat cu warfarină
- incidența episoadelor hemoragice majore a fost mai mică în grupul tratat cu apixaban (2,13%/an) comparativ cu rezultatul obținut în grupul care a primit warfarina (3,09%/an), $p < 0,001$
- incidența episoadelor hemoragice gastro-intestinale a fost mai mică sub tratament cu apixaban (0,76%/an) față de incidența din grupul tratat cu warfarina (0,86%/an)
- rata de mortalitate și a riscului absolut au fost reduse (reducerea riscului relativ anual a fost de 11% (HR = 0,89; IC 95 % [0,80 ; 1,00] ; $p = 0,0465$ și a riscului absolut de 0,42 %/an)



- beneficiul clinic net evaluat ca un criteriu combinat care a cuprins rata de AVC, embolie sistemică și sângerare majoră a fost în favoarea apixabanului (3,17%/an) comparativ cu warfarina (4,11%/an), cu o reducere a riscului relativ de 23%/an (IC95% [0,69 ; 0,86]), $p < 0,001$).

2. AVERROES

➤ *Obiectiv principal de eficacitate:*

- demonstrarea superiorității apixabanului versus aspirina în privința prevenției AVC și a emboliei sistemice

➤ *Criteriul de evaluare a obiectivului principal de eficacitate:*

- rata de producere a AVC (hemoragic sau ischemic) sau a emboliei sistemice

➤ *Criterii de includere în studiu:*

- vârsta adultă
- fibrilație atrială nonvalvulară
- neeligibili pentru tratamentul cu antivitamina K

➤ *Tratamentul:*

- ✓ administrare randomizată
- ✓ 2 grupuri de tratament: apixaban versus aspirină (în doze de 81-324 mg/zi)

➤ *Rezultate*:*

- apixabanul a determinat reducerea ratei de AVC și de embolie sistemică comparativ cu aspirina

*datele obținute trebuie privite cu prudență datorită întreruperii premature a studiului, în urma constatării superiorității apixabanului față de aspirină, conform celei de-a doua analize intermediare prevăzute în protocol

Niciun alt studiu randomizat prin care să fie comparat apixabanul cu alte terapii anticoagulante nu a fost depus spre analiză Comisiei de Transparență începând din 12 iunie 2013.

❖ **Analiza subgrupurilor din studiul ARISTOTLE**

Utilizând rezultatele obținute în studiul ARISTOTLE a fost efectuată o analiză post-hoc, în funcție de prezența sau absența bolii coronariene, folosind un model de regresie Cox. Dintre cei 18201 pacienți incluși în studiu, 6,639 pacienți (36,5%) au prezentat boală coronariană. Dintre aceștia, 24,9% au prezentat în antecedente un infarct miocardic, 18,2% au fost supuși unei operații de bypass coronarian, iar 24,9% au fost supuși operației de angioplastie coronariană. Această analiză nu a relevat nicio corelație între efectele tratamentului și prezența sau absența bolii coronariene. Rezultatele studiului sunt prezentate în scop informativ în tabelul următor.



Tabel 1: Rezultatele studiului ARISTOTLE în funcție de prezența sau absența bolii coronariene

	Apixaban	Warfarină	HR (95% CI)	Valoarea p
Criteria de eficacitate:				
AVC sau embolie sistemică	1.15 (121)	1.63 (171)	0.704 (0.558, 0.889)	0.11
	1.47 (91)	1.55 (94)	0.950 (0.712, 1.267)	
AVC	1.06 (112)	1.52 (159)	0.701 (0.550, 0.892)	0.14
	1.40 (87)	1.50 (91)	0.937 (0.699, 1.258)	
Deces indiferent de cauză	3.11 (335)	3.68 (395)	0.847 (0.732, 0.979)	0.28
	4.21 (267)	4.40 (274)	0.958 (0.809, 1.133)	
IMA	0.29 (31)	0.39 (41)	0.755 (0.473, 1.203)	0.45
	0.95 (59)	1.00 (61)	0.947 (0.662, 1.354)	
Revascularizare (PCI/CABG)	0.70 (74)	0.67 (71)	1.040 (0.751, 1.441)	0.47
	1.69 (104)	1.89 (114)	0.890 (0.682, 1.161)	
Criteria de siguranță:				
ISTH sângerare majoră	1.99 (194)	3.12 (297)	0.640 (0.534, 0.766)	0.17
	2.39 (133)	3.05 (165)	0.784 (0.624, 0.985)	
Sângerare Intracerebrală	0.37 (37)	0.85 (82)	0.443 (0.301, 0.654)	0.59
	0.27 (15)	0.73 (40)	0.364 (0.201, 0.659)	

În analiza cazurilor de sângerare majoră din studiul ARISTOTLE, definite conform criteriilor Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (ISTH), au fost luați în considerare toți pacienții care au primit cel puțin o doză de medicament investigat (apixaban sau warfarină), cu o perioadă de colectare a datelor de la prima administrare a medicamentului investigat până la 2 zile de la primirea ultimei doze. Un episod de de sângerare majoră a fost raportat de 327 de pacienți din grupul tratat cu apixaban (2,13% pe an) și de 462 pacienți din grupul cu warfarina (3,09% anual), HR = 0,69, 95% CI [0,60; 0,80], p <0,0001. Cele mai frecvente localizări au fost la nivel gastrointestinal (n = 254), intracranian (n = 174) și în țesuturile moi (hematom, n = 78). Pacienții tratați cu apixaban au prezentat o rată de sângerare intracraniană semnificativ mai mică decât pacienții din grupul care au primit warfarina (HR = 0,42, 95% CI [0,30; 0,58]).

S-a observat o reducere numerică, dar nu semnificativă de sângerări gastro-intestinale, în grupul tratat cu apixaban comparativ cu grupul care a primit warfarina (HR = 0,89; 95% CI [0,70; 1,14]). Consecințele sângerărilor majore extracraniene au fost mai puțin severe în grupul cu apixaban, cu un număr semnificativ mai mic de spitalizări (HR = 0,75, 95% CI [0,61; 0,92]), un număr mai mic de intervenții medicale sau chirurgicale pentru a opri sângerarea (HR = 0,72, 95% CI [0,56; 0,93]), un număr mai mic de transfuzii (HR = 0,71, 95% CI [0,57, 0,89]) și un număr mai mic de ajustări ale terapiei antitrombotice (HR = 0,78, 95% [0,64, 0,95]).



Majoritatea sângerărilor fatale cu durata sub 30 de zile au fost de 2 ori mai puțin numeroase în grupul tratat cu apixaban (36) comparativ cu rezultatul obținut în grupul cu warfarină (71), HR = 0,5; 95% CI [0,33; 0,74]. Nu este specificat tratamentul anticoagulant care a fost administrat în cazul bolilor coronariene sau vasculare.

Meta-analize

O serie de meta-analize prezentate de compania care a depus dosarul spre evaluare (Cameron și colaboratorii, 2014; Ruff și colaboratorii, 2014; Skjoth și colaboratorii, 2014) nu au fost discutate în acest raport din următoarele motive:

- meta-analiza efectuată de Cameron și colaboratorii, publicată în 2014 a inclus studii clinice cu o mare heterogenitate
- meta-analiza efectuată de Ruff și colaboratorii a prezentat comparația dintre anticoagulante cu acțiune directă și warfarina, rezultatele globale fiind dificil de interpretat, deoarece medicamentele comparate nu aparțineau aceleiași clase terapeutice (de exemplu: mecanism de acțiune diferit)
- meta-analiza efectuată de Skjoth a luat în considerare rezultatele studiului ENGAGE AF-TIMI 48, care a comparat edoxaban (anticoagulant nou, anti-X-a, fără autorizație de punere pe piață) cu warfarina, însă comparația indirectă a fost realizată între 3 anticoagulante cu acțiune directă (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) și edoxaban.

Două dintre meta-analizele prezentate de companie, au fost considerate de evaluatorii francezi ca având o bună calitate metodologică și prin urmare au fost analizate: meta-analiza CADTH publicată în 2012 și meta-analiza efectuată de Rasmussen și colaboratorii, publicată în 2012.

Meta-analiza CADTH din 2012^a

În această meta-analiză a fost comparat apixabanul cu două doze de dabigatran (110 mg și 150 mg) și cu rivaroxabanul.

Comparația dintre apixaban și dabigatran 110mg, a fost efectuată luând în considerare rezultatele obținute în întreaga populație din studiile analizate și a evidențiat următoarele:

- ✓ eficacitate similară între cele două medicamente în ceea ce privește prevenția AVC și a emboliei sistemice (OR=1,15, IC95% [0,87; 1,51]) și prevenția sângerărilor majore (OR=1,16, IC95% [0,95; 1,43]).
- ✓ efecte similare în ceea ce privește influențarea mortalității, indiferent de cauză (OR=1,03, IC95% [0,86; 1,22])
- ✓ efecte similare în ceea ce privește riscul apariției sângerărilor majore gastro-intestinale (OR=1,23, IC95% [0,85; 1,78]).
- ✓ efecte similare în ceea ce privește riscul apariției sângerărilor intracraniene (OR=0,71, IC95% [0,41;1,21]).
- ✓ un risc mai mic de producere a infarctului miocardic pentru pacienții tratați cu apixaban (OR=1,50, IC95% [0,99 ; 2,28]).

^a CADTH. Therapeutic review: safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta-Analysis, April 9, 2012. Available at: http://cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf.



Comparația dintre apixaban și dabigatran 150mg a fost de asemenea, efectuată luând în considerare rezultatele obținute în întreaga populație din studiile clinice examinate și a relevat următoarele:

- ✓ eficacitate similară între cele două medicamente în ceea ce privește prevenția AVC și a emboliei sistemice (OR=0,82, IC95% [0,62; 1,1]) și cu o frecvență mai mare a sângerărilor majore în grupul tratat cu dabigatran 150mg (OR=1,35, IC95% [1,11; 1,66]).
- ✓ efecte similare în ceea ce privește influențarea mortalității, indiferent de cauză (OR=1,00, IC95% [0,84; 1,19]),
- ✓ superioritatea apixabanului în ceea ce privește frecvența apariției sângerărilor majore gastro-intestinale, aceste evenimente adverse fiind raportate mai frecvent în grupul tratat cu dabigatran 150 mg (OR=1,65, IC95% [1,16; 2,38]),
- ✓ efecte similare în ceea ce privește riscul apariției sângerărilor intracraniene (OR=0,99, IC95% [0,60; 1,62]).
- ✓ un risc mai mic de producere a infarctului miocardic pentru pacienții tratați cu apixaban (OR=1,47, IC95% [0,97; 2,23]).

Comparația dintre apixaban și rivaroxaban a evidențiat următoarele:

- ✓ eficacitate similară între cele două medicamente în ceea ce privește prevenția AVC și a emboliei sistemice (OR=1,11, IC95% [0,87; 1,42])
- ✓ inferioritatea rivaroxabanului în ceea ce privește criteriul principal de siguranță (OR=1,48 IC95% [1,21; 1,82])
- ✓ efecte similare în ceea ce privește influențarea mortalității, indiferent de cauză (OR=1,04, IC95% [0,89 ; 1,23]), riscul de apariție a sângerărilor intracraniene (OR=1,56 IC95% [0,97; 2,50]) și riscul de apariție a infarctului miocardic ((OR=0,92 IC95% [0,62; 1,35])
- ✓ frecvența mai mare a riscului de apariție a sângerărilor majore gastro-intestinale sub tratament cu rivaroxaban (OR=1,83 IC95% [1,30; 2,57]).

Meta-analiza Rasmussen și colaboratorii din 2012^b

În această meta-analiză comparațiile indirecte au fost efectuate pe sub-grupuri populaționale în funcție de existența antecedentelor de AVC.

În prevenția secundară, apixabanul nu s-a dovedit a fi diferit de rivaroxaban, iar raportat la dabigatran (administrat în doze de 110 mg și 150mg) a prezentat o eficacitate similară și un risc comparabil de apariție a sângerărilor, prezentând însă un risc mai mic de apariție a infarctului miocardic față de dabigatran administrat în doza de 150 mg (hazard ratio= 0,39, IC 95% [0,16 ; 0,95]).

În prevenția primară a AVC, apixabanul s-a dovedit a fi superior dabigatranului cu doza de 110 mg (Hazard ratio=0,59, IC95% [0,36; 0,97]), iar raportat la dabigatran cu doza de 150 mg, apixabanul s-a dovedit a fi inferior sub aspectul ratei de AVC (hazard ratio =1,45, IC95% [1,01; 2,08]), însă superior în privința sângerărilor majore (0,75, IC95% [0,60; 0,94]), gastrointestinale (HR=0,61, IC% [0,42; 0,89]) sau cu alte localizări (HR=0,74, IC95% [0,58; 0,94]).

Între rivaroxaban și apixaban, referitor la eficacitate, nu s-a detectat nicio diferență, dar s-a observat un risc mai mare de sângerare majoră în urma tratamentului cu apixaban (HR=0,61, 95% CI [0,48, 0,78]).

^bRasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjoth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012;345:e7097



Rezultatele studiilor analizate trebuie privite cu prudență datorită diferențelor existente între populațiile incluse în studii, în special în ceea ce privește diferențele dintre scorurile CHADS2 care evaluează riscul de accident vascular cerebral și timpul mediu în care valorile INR au fost în limite acceptabile, în grupul tratat cu warfarină. În plus, studiile ARISTOTLE (studiu pivot cu apixaban) și ROCKET-AF au fost proiectate în regim dublu-orb, în timp ce studiul RELY a fost proiectat în regim deschis pentru alocarea tratamentului (dabigatran sau warfarină), iar criteriile de evaluare (riscul de sângerare) nu au fost identice definite.

Comparația între metodologiile studiilor pivot care au investigat eficacitatea și siguranța anticoagulantelor orale

Comparațiile indirecte disponibile nu au oferit rezultate suficient de precise și fiabile pentru a determina locul dabigatranului în strategia terapeutică curentă.

O comparație a rezultatelor studiilor pivot NACO a fost propusă de solicitant (Coccheri et al, 2012^c), însă riscurile absolute și numărul de pacienți care au necesitat tratament pentru a evita un eveniment advers, nu au fost relevante, riscurile absolute fiind dependente de caracteristicile pacienților incluși (diferențe între trei studii pivot). Pentru a depăși aceste limitări, s-a propus ca evaluarea, să se bazeze pe nivelele de dovezi ale studiilor care au evaluat dimensiunea efectului exprimată ca risc relativ.

În tabelul următor sunt prezentate rezultatele obținute.

Tabel 2: Comparația rezultatelor studiilor clinice RELY, ROCKET-AF și ARISTOTLE

Medicament	Design studiu	AVC/Embolie sistemică	Sângerare majoră	Mortalitate indiferent de cauză	Beneficiu clinic net
Dabigatran 110 mg	Deschis	Non-inferioritate 0.91 [0.74-1.11]	Superioritate 0.80 [0.69-0.93]	0,9 [0.80-1.03]	0,9 [0.80-1.02]
Dabigatran 150mg	Deschis	Superioritate 0.66 [0.53-0.82]	Non-inferioritate 0.93 [0.81-1.07]	0,88 [0.77-1.00]	0,91 [0.82-1.00]
Rivaroxaban	Dublu-orb	Non-inferioritate 0.88 [0.75-1.03]	Fără superioritate 1.04 [0.90-1.20]	0,85 [0.70-1.02]	NA
Apixaban	Dublu-orb	Superioritate 0.66 [0.53-0.82]	Superioritate 0.69 [0.60-0.80]	Superioritate 0.89 [0.80-0.998]	0.77 [0.69-0.86]

În comparație cu warfarina, pentru apixaban dovezile de eficacitate și siguranță au fost superioare; într-un studiu dublu-orb, superioritatea a fost stabilită atât pentru obiectivul principal de eficacitate, cât și pentru obiectivul primar de siguranță. În plus, beneficiul clinic net (compozit al celor două anterioare) a fost în favoarea apixabanului și s-a observat superioritatea acestuia asupra mortalității indiferent de cauză, comparativ cu warfarina.

^c Coccheri S, Orlando D. New oral anticoagulation in atrial fibrillation: a reappraisal of trial results looking at absolute figures. Intern Emerg Med 2013;8:115-22



Pentru rivaroxaban, a fost stabilită non-inferioritatea față de warfarină în privința obiectivelor principale de eficacitate și siguranță, conform rezultatelor unui studiu clinic dublu-orb, existând o mică diferență de eficacitate în favoarea warfarinei. Beneficiul net nu a fost evaluat, însă probabilitatea ca acesta să fie favorabil rivaroxabanului este scăzută (în populația evaluată au existat 189 cazuri de AVC/embolie sistemică și 395 sângerări majore în grupul cu rivaroxaban). Alegerea rivaroxabanului în defavoarea warfarinei, nu este indiscutabilă, întrucât nu a putut fi demonstrat nici un beneficiu adițional (pentru rivaroxaban).

Pentru dabigatran, datele au provenit dintr-un studiu deschis și prin urmare a existat un nivel scăzut de dovezi. Doza de 110 dabigatran s-a dovedit a fi non-inferioară în privința eficacității, dar superioară în privința siguranței, fără a prezenta un beneficiu clinic net, iar doza de 150 mg s-a dovedit a fi superioară sub aspectul eficacității, dar non-inferioară sub aspectul siguranței, fără un beneficiu clinic net, însă cu HR = 1,27, CI 95 [0.94 până la 1, 71] pentru riscul de apariție a sindromului coronarian acut.

Profilul de siguranță al apixabanului

- riscuri identificate: hemoragii, creșteri tranzitorii ale markerilor funcției hepatice
- riscuri potențiale: afectare hepatică
- alte reacții adverse legate de administrarea apixabanului sunt detaliate în RCP Eliquis

Alte date privind eficacitatea și siguranța administrării apixabanului

Indicat pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară medicamentul Eliquis a fost comercializat pe teritoriul Franței începând din ianuarie 2014.

Conform datelor THALES, un număr de 2120 de pacienți (65% bărbați) au fost tratați cu Eliquis la sfârșitul lunii martie 2014. Vârsta medie a pacienților a fost de 77,8 ani. Dintre factorii de risc asociați cu fibrilația atrială, cei mai frecvent întâlniți au fost vârsta (≥ 75 ani), hipertensiunea arterială și dislipidemia.

Ca parte a planului de acțiune derulat de către Agenția Națională a Medicamentelor din Franța pentru a monitoriza și evalua profilul de siguranță al anticoagulantelor, rezultatele a două studii farmacoepidemiologice conduse de Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Agenția Națională a Medicamentelor din Franța, au fost publicate în data de 2 iulie 2014 pe site-ul agenției franceze. Medicamentul apixaban fiind recent comercializat în Franța, comparativ cu dabigatran și rivaroxaban, nu a fost inclus în aceste studii.

Un studiu retrospectiv, cu protocol CV185-31914, efectuat pe teritoriul SUA, a prezentat drept obiectiv rata de întrerupere a tratamentului cu apixaban, dabigatran, rivaroxaban sau warfarină, medicamente administrate pacienților cu fibrilație atrială non-valvulară. Pacienții incluși în acest studiu nu au primit terapie anticoagulantă în cursul anului precedent. Vârsta medie a pacienților tratați cu apixaban și procentul pacienților cu vârsta peste 75 de ani au fost mai apropiate de cele a grupului de pacienți care a primit warfarină.



Tabel 3: Caracteristicile pacienților din studiul CV185-319 la inițierea tratamentului cu anticoagulante

		Apixaban N=977		Dabigatran N=3278		Warfarina N=12758		Rivaroxaban N=7583	
	Mediana	70 ± 12		67,5 ± 12		72 ± 12		68 ± 12	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Vârsta (ani)	18-64	350	36	1465	45	3844	30	3336	44
	65-74	246	25	779	24	2975	23	1783	24
	>75	381	39	1034	32	5939	47	2464	32
Sex	bărbați	594	61	2159	66	7535	59	4759	63
	femei	383	39	1119	34	5223	41	2824	37

După ajustarea datelor în funcție de vârstă și sex, s-a observat că procentul pacienților care au întrerupt tratamentul cu apixaban a fost mai mic decât în cazul utilizării celorlalte anticoagulante (apixaban versus warfarina: HR=0.55, CI 95: 0.46 ; 0.66, p<0.001; apixaban versus dabigatran: HR=0.55, CI 95: 0.46 ; 0.66, p<0.001; apixaban versus rivaroxaban: HR=0.68, CI 95: 0.57; 0.82, p<0.001). În mod similar, analiza ajustată a comorbidităților a evidențiat, de asemenea, că procentul de pacienți care au întrerupt tratamentul cu apixaban a fost mai mic comparativ cu celelalte anticoagulante.

Rezultatele obținute trebuie privite cu prudență, întrucât durata de administrare a tratamentelor anticoagulante a fost mică: 61 de zile pentru apixaban, 114 de zile pentru dabigatran, 114 de zile pentru warfarină și 99 de zile pentru rivaroxaban.

Analiza de sensibilitate efectuată după cel puțin 100 de zile de supraveghere a pacienților, nu a relevat nici o diferență între rivaroxaban și celelalte anticoagulante (apixaban versus warfarina: HR=0.68, CI 95: 0.52 ; 0.88, p=0.003; apixaban versus dabigatran: HR=0.67, CI 95: 0.51 ; 0.87, p=0.003; apixaban versus rivaroxaban: HR=0.84, CI 95: 0.65; 1.09, p=0.19).

Prin urmare, datorită duratei de supraveghere prea mici nu pot fi trase concluzii pertinente din rezultatele studiului cu protocol CV185-319.

Comentarii privind dovezile prezentate de solicitant

Design-ul studiului ARISTOTLE este robust (asigurat de regimul dublu-orb de administrare al medicamentelor investigate), garantând validitatea rezultatului: superioritatea demonstrată prin eficacitate cu un impact semnificativ asupra mortalității (criteriu secundar), consolidând credibilitatea rezultatului pe criteriul principal.

Reducerea ratei de AVC hemoragic, inclusă în obiectivul principal (compozit) a contribuit foarte mult la rezultatul global. Reducerea semnificativă a riscului de sângerare major (inclusiv hemoragia intracraniană) a fost de asemenea stabilită la pacienții din acest studiu pivot.

Medicamentul apixaban prezintă mai multe căi de eliminare din organism: excreție renală (27% din clearance-ul total), excreție biliară (directă) și intestinală. Nu există metaboliți activi.

Alte observații cu privire la studiul ARISTOTLE:

1. numărul de pacienți cu stare de sănătate necunoscută la sfârșitul studiului a fost 380 (180 în grupul tratat cu apixaban și 200 în grupul care a primit warfarină): dintre aceștia 69 au fost considerați pacienți pierduți din evidență (35 în grupul cu apixaban iar 34 în grupul cu warfarina -0,4%);



- lipsa de stratificare în funcție de scorul CHADS nu a permis o evaluare fiabilă bazată pe riscul trombotic (în prezent se utilizează scorul CHA2DS2 -Vasc); această informație a fost furnizată într-un articol publicat în revista Lancet 2012 de către Lopes RD et al., intitulat „*Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial*”, Conform datelor publicate în articolul menționat, nu a existat nicio diferență de eficacitate între grupurile de tratament care să fie corelată cu scorul CHA2DS2 -Vasc.
- impactul negativ asupra mortalității determinat de apixaban a fost demonstrat, fiind respectat pragul prestabilit de 0.05 necesar validării rezultatului obținut;
- estimarea non-statistic diferită a impactului asupra mortalității în condițiile: existenței unui bun control al valorilor INR (66% din timp între 2 și 3), având în vedere că mortalitatea a fost un obiectiv secundar, rezultatului omogen pentru toate clasele de control INR, în privința criteriului principal și valorilor INR determinate prin centre și nu individual;
- erori existente în alocarea tratamentului (10% pentru 1 până la 3 luni) la 0,38% din cutiile distribuite;
- existența de incertitudini privind respectarea regimului dublu-orb (sistemul de etichetare a fost diferit, grosimea comprimatelor administrate a fost diferită).

De la evaluarea inițială a medicamentului apixaban pentru aceeași indicație și până la data prezentei reevaluări,

- ✓ noi dovezi de eficacitate nu au fost raportate
- ✓ prin sistemul de farmacovigilență nu au fost raportate noi date
- ✓ rezultatele studiilor observaționale nu sunt disponibile
- ✓ comparațiile indirecte nu au permis să se tragă concluzii ferme în privința diferenței între anticoagulante, dabigatran versus rivaroxaban, datorită metodologiei variate a studiilor clinice și a caracteristicilor diferite a populațiilor de pacienți înrolate în studiile pivot.
- ✓ nu sunt disponibile informații noi privind toleranța medicamentului.

Locul apixabanului în strategia terapeutică de prevenție a AVC și a emboliei sistemice

Terapiile curente utilizate în practica clinică pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice sunt reprezentate de:

- antagoniști de vitamină K
- medicamente non-antivitamină K: apixaban, rivaroxaban și dabigatran.

Medicamentele din prima categorie sunt indicate în prevenția accidentelor tromboembolice, în special a celor produse de fibrilația atrială. Administrarea lor necesită supravegherea regulată a efectului anticoagulant prin determinarea valorilor INR.

Medicamentele din a doua categorie sunt indicate pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc (și un scor CHA2DS2-VASc ≥ 1), cum sunt:

- accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor în antecedente;
- vârstă ≥ 75 ani;
- hipertensiune arterială;
- diabet zaharat;
- insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II).



Administrarea acestora nu necesită supravegherea efectului anticoagulant. În prezent, în practica clinică, nu există mijloace de măsurare a gradului de anticoagulare pe care îl induc. Testele hemostatice nu reflectă nivelul de anticoagulare. Datorită timpului lor de înjumătățire mult mai scurt comparativ cu anticoagulantele din prima categorie, acțiunea lor este mult diminuată când nu este administrată doza recomandată. Nu există nici un antidot în caz de supradozaj cu aceste anticoagulante, riscul de sângerare fiind compensat numai de timpul de înjumătățire scurt al medicamentului.

Antagoniștii de vitamină K sunt anticoagulante de referință. Nu există în prezent nici un argument pentru a înlocui un tratament eficace și bine tolerat cu antivitamină K, cu INR bine echilibrat, cu un nou anticoagulant oral.

Anticoagulantele orale non-antivitamină K reprezintă o alternativă. Ele sunt, de asemenea, susceptibile de a induce sângerare severă.

Alegerea categoriei de anticoagulant va fi făcută de la caz, la caz, luând în considerare vârsta, greutatea, parametrii funcției renale, aderența la tratament și dorința pacientului după prezentarea informațiilor corespunzătoare despre medicamentul care urmează a fi administrat.

Având în vedere lipsa antidotului și imposibilitatea aprecierii gradului de anticoagulare în practica clinică, anticoagulantele orale non-antivitamină K sunt recomandate ca a doua linie terapeutică pentru următoarele categorii de pacienți:

- ✓ pacienții tratați cu antivitamină K, pentru care menținerea INR în zona țintă (între 2 și 3) nu este de obicei asigurată chiar dacă s-ar administra corect medicamentul;
- ✓ pacienții care prezintă contraindicații sau care nu prezintă o tolerabilitate bună la antagoniștii de vitamină K
- ✓ pacienți care refuză administrarea antagoniștilor de vitamină K sau care nu acceptă constrângerile legate de supravegherea INR.

În cazul în care se impune utilizarea unui anticoagulant non antivitamină K, iar alegerea oricăruia dintre cele trei medicamente din această categorie este posibilă (nu există contraindicații cum ar fi insuficiența renală, de exemplu), trebuie avut în vedere că apixabanul (Eliquis) a fost cel mai bine apreciat, comparativ cu warfarina, în ceea ce privește nivelul de evidență (așa cum sugerează recomandările recent actualizate nord-americane).

Concluziile raportului de evaluare emis de către autoritatea competentă franceză

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie cardiacă. Incidența afecțiunii crește odată cu înaintarea în vârstă. Principala cauză de embolie cerebrală, de origine cardiacă este fibrilația atrială care determină producerea a 50% din episoadele de AVC ischemic. Fibrilația atrială non-valvulară influențează prognosticul vital al pacientului fie de la debutul ei fie prin natura complicațiilor asociate. AVC debutat ca o complicație a fibrilației atriale se caracterizează printr-un grad mare de severitate și prin alterarea marcată a calității vieții pacientului.

Anticoagulantele asigură prevenția complicațiilor determinate de fibrilația atrială. Medicamentele antivitamină K și cele non-antivitamină K precum apixaban, rivaroxaban sau dabigatran reprezintă opțiunile terapeutice curente. Apixabanul este considerat un medicament de intenția a II-a terapeutică, care aduce un beneficiu terapeutic important în prevenția complicațiilor fibrilației atriale și un beneficiu adițional minor comparativ cu celelalte alterantive terapeutice. Nivelul de rambursare propus pentru apixaban a fost de 65%.



2.2.NICE: Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Anglia a evaluat medicamentul apixaban cu indicația menționată la punctul 1.9., raportul fiind publicat pe site-ul oficial în februarie 2013 [3]. Conform raportului, tratamentul standard aplicat în Anglia pentru pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită anticoagulare este reprezentat fie de warfarină fie de rivaroxaban sau dabigatran. Dintre aceste opțiuni, cea mai frecvent utilizată în Anglia a fost warfarina. Administrarea acestui medicament a fost asociată cu o multitudine de probleme. Unele dintre ele au fost reprezentate de monitorizarea frecventă a INR, a cărui determinare a fost asociată cu apariția durerii cauzată de recoltarea de sânge, de apariția de cicatrici postrecoltare de sânge și de limitarea acțiunilor întreprinse de pacient, astfel încât s-a apreciat că utilizarea warfarinei are un impact negativ asupra calității vieții pacienților. Alte probleme identificate au fost legate de interacțiunile dintre warfarină și alimente, alcool, sau medicamente care au influențat nefavorabil aderența la tratament. Prin urmare, terapia cu warfarină a determinat anumite limitări, pentru pacienții cu fibrilație atrială, care nu au fost întâlnite în urma administrării apixabanului.

Apixabanul este un inhibitor direct, potent și selectiv al factorului X-a, care previne formarea trombinei și dezvoltarea trombusului. Eficacitatea clinică a apixabanului comparativ cu warfarina a fost urmărită în cadrul studiului clinic ARISTOTLE. Rezultatele acestui studiu (descriș anterior la punctul 2.1.) au fost examinate de experții institutului britanic. Ei au apreciat că pacienții înrolați în ARISTOTLE au prezentat caracteristici care în linii mari au fost considerate aplicabile populației cu fibrilația atrială din Regatul Unit. Conform opiniei specialiștilor clinicieni din Anglia noile anticoagulante comparativ cu warfarina, prezintă ca beneficiu adițional reducerea apariției AVC de tip hemoragic. Această concluzie a derivat și din rezultatele studiului clinic analizat: apixabanul față de warfarină a determinat reducerea ratei de AVC hemoragic (efect semnificativ statistic). În privința reducerii apariției AVC ischemic sau a emboliei sistemice, obiective urmărite în cadrul aceluiași studiu, rezultatele obținute nu au evidențiat diferențe semnificative statistic între tratamentele administrate (apixaban versus warfarină).

Alte observații ale Comitetului de experți ai Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale au fost:

- efectul anticoagulant relativ al medicamentului nu depinde de scorul riscului de AVC existent la inițierea tratamentului (CHADS2) pentru pacienții cu fibrilație atrială,
- media scorului CHADS2 de 2.1 înregistrat la populația din studiul ARISTOTLE reflectă valoarea scorului CHADS2 estimat în populația cu fibrilație atrială care primește tratament anticoagulant în Regatul Unit,
- apixabanul determină comparativ cu warfarina, reducerea ratei de sângerări inclusiv la nivel intracranian (conform rezultatelor studiului ARISTOTLE)
- rata de sângerare gastrointestinală nu a fost diferită semnificativ statistic între cele două grupuri de tratament – apixaban versus warfarină (conform rezultatelor studiului ARISTOTLE),
- pentru situația în care apare sângerare sub tratament anticoagulant cu warfarină, se recomandă administrarea de vitamina K (care va opri sângerarea în câteva ore) sau de concentrat de protrombină (cu efect mai rapid de încetare a sângerării), în timp ce dacă sângerarea apare sub tratament cu apixaban, nu există tratament standard pentru a inversa efectul anticoagulantului, fiind recomandată doar întreruperea administrării apixabanului,
- comparativ cu aspirina, apixabanul reduce rata de AVC și de embolie sistemică însă crește per ansamblu rata de sângerare, dar fără a determina creșterea ratei de sângerare majoră (conform rezultatelor obținute în studiul AVERROES-studiu considerat nepotrivit pentru evaluarea în vederea rambursării, dar ale cărui rezultate au fost menționate în raport),



- referitor la prima meta-analiză depusă de solicitant care a inclus studiile clinice ARISTOTLE, RE-LY și ROCKET-AF s-a considerat că aceasta nu este suficient de robustă pentru a detecta diferențe între rata de AVC și de embolie sistemică determinată de apixaban versus rivaroxaban sau dabigatran (datorită diferențelor între populațiile incluse în studiile clinice analizate și absenței datelor care să confirme sau să infirme dacă severitatea AVC ischemic sau hemoragic este specifică noilor anticoagulante); cea de-a doua meta-analiză prezentată de solicitant nu a fost validată de experții evaluatori,
- comparativ cu warfarina, apixabanul s-a dovedit a fi cost-eficace, cu ICER/QUALY câștigat < £20,000 (utilizând modelul economic Markov),
- nu a fost identificat niciun grup particular de pacienți pentru care apixabanul să fie în mod special eficient.

SMC: Autoritățile competente scoțiene au evaluat tehnic medicamentul cu DCI Apixabanum și au recomandat rambursarea pentru indicația: „Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II)”,^[4]. Raportul de evaluare a fost publicat la data de 11 februarie 2013 pe site-ul oficial al agenției scoțiene. Acesta cuprinde date privind eficacitatea și siguranța administrării apixabanului versus alte medicamente anticoagulante la bolnavii cu fibrilație atrială non-valvulară, date de economie sanitară comparativă, un scurt rezumat al recomandărilor ghidurilor de profil, date privind costurile terapiei cu apixaban versus alte medicamente considerate comparatori relevanți și informații privind impactul bugetar.

Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului apixaban

Datele examinate de experții scoțieni au provenit din 2 studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate, de fază III: ARISTOTLE (apixaban versus warfarina) și AVERROES (apixaban versus aspirină).

La studiul ARISTOTLE au participat 2 categorii de pacienți: pacienții naivi la warfarină și pretratați cu warfarină, procentul pacienților din prima categorie fiind de minim 40%. Doza de warfarină a fost ajustată (la pacienții care au rămas pe brațul cu warfarină) pentru a menține valorile INR între 2 și 3. În studiu s-a permis administrarea aspirinei în doze de ≤ 165 mg. Studiul a fost descris la punctul 2.1.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost ales pentru a demonstra inițial non-inferioritatea apixabanului comparativ cu warfarina, iar în caz de confirmare, testele pentru dovedirea superiorității să poată fi efectuate.

Datele obținute după o perioadă de urmărire, care a fost în medie de 1,8 ani, au evidențiat că rata anuală de AVC sau de embolie sistemică a fost de 1.27% pentru apixaban și de 1.60% pentru warfarină, fiind întrunite criteriile prestabilite pentru demonstrarea non-inferiorității, dar și a superiorității apixabanului versus warfarină.

Detalii privind rezultatele obținute în acest studiu sunt redată în tabelul următor.



Table 4: Rezultatele obținute în privința criteriului principal, a componentelor sale și a altor criterii de evaluare secundare

studiul ARISTOTLE				
	Apixaban (n=9,120)		Warfarin (n=9,081)	
	Nr. de pacienți	Rata anuală	Nr. de pacienți	Rata anuală
Criteriu primar de eficacitate				
AVC sau embolie sistemică	212	1.27%	265	1.60%
HR (95% CI) versus warfarin	0.79 (0.66 to 0.95) p=0.01			
Componentele criteriilor primare de eficacitate:				
AVC (total)	199	1.19%	250	1.51%
HR (95% CI) versus warfarin	0.79 (0.65 to 0.95) p=0.01			
AVC ischemic sau nespecific	162	0.97%	175	1.05%
HR (95% CI) versus warfarin	0.92 (0.74 to 1.13) p=0.42			
AVC hemoragic	40	0.24%	78	0.47%
HR (95% CI) versus warfarin	0.51 (0.35 to 0.75) p<0.001			
Embolie sistemică	15	0.09%	17	0.10%
HR (95% CI) versus warfarin	0.87 (0.44 to 1.75) p=0.70			
Alte obiective secundare				
Deces indiferent de cauză	603	3.52%	669	3.94%
HR (95% CI) versus warfarin	0.89 (0.80 to 0.998) p=0.047			
Beneficiu clinic net: AVC, embolie sistemică sau sângerare majoră	521/9,088	3.17%	666/9,052	4.11%
HR (95% CI) versus warfarin	0.77 (0.69 to 0.86) p<0.001			
Beneficiu clinic net: AVC, embolie sistemică sau sângerare majoră sau deces indiferent de cauză	1,009/9,088	6.13%	1,168/9,052	7.20%
HR (95% CI) versus warfarin	0.85 (0.78 to 0.92) p<0.001			

HR: rata de hazard, CI: interval de confidență; valoarea p pentru demonstrarea superiorității apixabanului comparativ cu warfarina

La studiul AVERROES au participat pacienți care au prezentat eșec la terapia cu antagoniști de vitamină K sau au prezentat contraindicații la acest tratament. Studiul a fost descris la punctul 2.1.

Analiza interimară efectuată după o perioadă de minim 1,1 ani, a arătat beneficiul semnificativ al tratamentului cu apixaban comparativ cu aspirina. Din acest motiv, studiul a fost întrerupt precoce.

Conform analizei în intenție de tratament efectuate, rata anuală de AVC sau de embolie sistemică a fost 1.6% (51/2,808), în grupul tratat cu apixaban și 3.7% (113/2,791) în grupul tratat cu aspirină HR 0.45 (95% CI: 0.32 - 0.62) (p<0.001).

Diferența între grupurile de tratament în privința obiectivului principal a fost reprezentată de reducerea ratei de AVC și în particular a AVC ischemic (1.1% per an versus 3.0% per an, corespunzând la o rată de hazard (HR) de 0.37 [95% CI: 0.25 - 0.55], p<0.001).



Eficacitatea apixabanului a fost superioară aspirinei în privința:

- ratei anuale de AVC total (1.6% versus 3.4% per an: HR 0.46 [95% CI: 0.33 to 0.65]),
- ratei anuale de AVC ischemic (1.1% versus 3.0% per an: HR 0.37 [95% CI: 0.25 to 0.55]),
- ratei anuale de AVC dizabilitant sau fatal (1.0% versus 2.3% per an: HR 0.43 [95% CI: 0.28 to 0.65]),
- ratei anuale de embolie sistemică ((0.1% versus 0.4% per an: HR 0.15 [95% CI: 0.03 to 0.68]).

Prin urmare, obiectivul principal, reprezentat de rata de AVC & embolie sistemică & deces, a fost atins de apixaban, comparativ cu aspirina (4.6% versus 7.2% per an: HR 0.64 [95% CI: 0.51 to 0.78]).

Informații privind siguranța comparativă a medicamentului apixaban

Principalul obiectiv de siguranță urmărit în studiile clinice care au evaluat medicamente antitrombotice a fost riscul de sângerare. În studiul ARISTOTLE, obiectivul principal de siguranță a fost reprezentat de sângerarea majoră, definită în conformitate cu criteriile Societății Internaționale de Tromboză și Hemostază (sângerare acută sau subacută manifestată clinic, însoțită de cel puțin una dintre următoarele: scăderea nivelului hemoglobinei ≥ 2 g/dl, transfuzia ≥ 2 unități de concentrat eritocitar, sângerări care au fost letale sau au apărut la următoarele nivele: intracranian, intraspinal, intraocular, pericardial, intraarticular, intramuscular cu sindrom de compartiment sau retroperitoneal).

Sângerarea majoră a fost urmărită atât la pacienții care au primit cel puțin o doză din medicamentul de studiu cât și la cei care au primit medicamentul investigat pe toată perioada studiului, parametrul fiind urmărit inclusiv la 2 zile de la încetarea tratamentului.

În tabelul de mai jos sunt prezentate rezultatele obținute în privința ratelor de sângerare. Conform tabelului, rata anuală de sângerare majoră a fost semnificativ mai mică în cazul apixabanului în comparație cu warfarina. Fiecare dintre ratele anuale de sângerare: intracraniană, sângerări majore sau clinic relevante și orice sângerare, au fost semnificativ mai mici cu apixaban decât cu warfarina ($p < 0,001$).

Tabel 5: Rezultatele obținute în privința criteriilor de evaluare a profilului de siguranță pentru medicamentele investigate

	studiul ARISTOTLE			
	Apixaban (n=9,088)		Warfarin (n=9,052)	
	Nr. de pacienți	Rata anuală	Nr. de pacienți	Rata anuală
Sângerare majoră	327	2.13%	462	3.09%
HR (95% CI) versus warfarin		0.69 (0.60 to 0.80) $p < 0.001$		
Sângerare intracraniană	52	0.33%	122	0.80%
HR (95% CI) versus warfarin		0.42 (0.30 to 0.58) $p < 0.001$		
Sângerare gastro-intestinală	105	0.76%	119	0.86%
HR (95% CI) versus warfarin		0.89 (0.70 to 1.15) $p = 0.37$		
Sângerare majoră și sângerare clinic relevantă, care nu este majoră	613	4.07%	877	6.01%
HR (95% CI) versus warfarin		0.68 (0.61 to 0.75) $p < 0.001$		
Orice sângerare	2,356	18.1%	3,060	25.8%
HR (95% CI) versus warfarin		0.71 (0.68 to 0.75) $p < 0.001$		

HR: rata de hazard, CI: interval de confidență; valoarea p pentru demonstrarea superiorității apixabanului comparativ cu warfarina



Evenimentele adverse au fost raportate de 81% (7406/9,088) dintre pacienții care au primit apixaban și de 83% (7,521/9,052) dintre pacienții tratați cu warfarină. Incidența altor evenimente adverse raportate a fost similară între grupuri. Evenimente adverse grave au fost raportate de 35% (3,182/9,088) și respectiv de 36% (3,302/9,052) dintre pacienți. Singurele evenimente adverse grave raportate de $\geq 1\%$ pacienți din fiecare grup au fost: fibrilație atrială (3,3% dintre pacienții cu apixaban și 3,2% dintre pacienții tratați cu warfarină) și pneumonie (2,2% dintre pacienții tratați cu apixaban și 2,6% pacienții tratați cu warfarină).

Înteruperea tratamentului datorată unui eveniment advers a fost raportată de 7,6% dintre pacienții cu apixaban și respectiv de 8,4% dintre pacienții tratați cu warfarină.

În studiul AVERROES, sângerările majore (așa cum au fost definite anterior) au fost numeric mai mari în grupul cu apixaban decât în grupul tratat cu aspirină: 1,4% per an comparativ cu 1,2% per an (HR 1,13 [95% CI: 0,74-1,75]). Incidențele sângerărilor intracraniene, gastro-intestinale și a celor care au condus la deces, au fost similare în ambele grupuri de tratament.

Sângerările relevante clinic, care nu au fost majore (3,1% per an în grupul tratat cu apixaban și 2,7% per an în grupul cu aspirină) și sângerările minore (6,3% față de 5,0% pe an în grupurile respective) au fost numeric mai mari în grupul tratat cu apixaban.

Influențarea funcției hepatice a fost similară în ambele grupuri de tratament.

Aprecieri privind eficacitatea clinică a medicamentului apixaban

Studiile pivotale au comparat apixabanul cu warfarina și aspirina utilizând ca obiectiv final compozit rata de accident vascular cerebral și embolia sistemică. Apixabanul a fost superior atât warfarinei, cât și aspirinei, deși diferența absolută în comparație cu warfarina a fost mică (0,33% per an).

Diferența dintre grupuri în obiectivul compozit a fost în primul rând datorată reducerii ratei de accident vascular cerebral, în principal, de accident vascular cerebral hemoragic, prin comparație cu warfarina și respectiv de accident vascular cerebral ischemic în comparație cu aspirina. Deoarece pacienții cu fibrilație atrială prezintă un risc mai mare de accident vascular cerebral, de recurență a acestuia și de deces prin AVC, decât pacienții cu accident vascular cerebral legat de alte cauze, reducerea ratei de accident vascular cerebral este importantă clinic.

În mod particular, apixaban a redus semnificativ incidența decesului din orice cauză, prin comparație cu warfarina.

Studiul ARISTOTLE a exclus pacienții care au avut un accident vascular cerebral recent sau care prezentau un risc crescut de sângerare. Pe perioada de desfășurare a acestui studiu, valorile INR s-au aflat în intervalul terapeutic pentru 62% din timp, la pacienții tratați cu warfarină. Deși acest lucru este similar cu ratele raportate în alte studii și reflectă practica clinică curentă, este recunoscută variația individuală a pacientului.

O analiză a rezultatelor primare în raport cu timpul mediu al intervalului terapeutic din fiecare centru de studiu pentru grupul de pacienți tratat cu warfarină a indicat că beneficiile observate în grupul care a primit apixaban comparativ cu warfarina au fost similare în intervalul controlului valorilor INR.

Administrarea concomitentă a aspirinei (≤ 165 mg pe zi) a fost permisă în studiul ARISTOTLE și la momentul inițial a fost utilizată de aproximativ 31% dintre pacienții din fiecare grup de tratament, ceea ce ar fi putut determina creșterea riscul de sângerare la acești pacienți.

Deși nu a existat nicio diferență între apixaban și warfarină sau aspirină în privința efectelor asupra funcției hepatice în timpul studiilor pivot, efectuarea de studii de siguranță pe termen lung trebuie luată în considerare.



Studiul AVERROES a prezentat o serie de limitări raportate la practica clinică curentă. Acesta a inclus pacienți cu eșec la terapia cu antagoniști de vitamină K sau care nu au fost considerați eligibili pentru acesta. Prin urmare populația studiată a fost mai restrânsă decât populația autorizată pentru apixaban. În practica clinică din Scoția este recomandată aspirina, însă numai pentru pacienții care refuză orice anticoagulant nou, iar pacienții care nu sunt eligibili pentru terapia cu antagoniști de vitamină K vor fi cel mai probabil tratați cu un anticoagulant oral nou.

Doza zilnică de aspirină utilizată este variată începând de la 81 mg la 324 mg.

Studiul a avut o perioadă de monitorizare a eficacității și siguranței mai scurtă decât cea planificată datorită întreruperii precoce din cauza constatării unui beneficiu semnificativ cu apixaban, raportat la aspirină, în urma realizării analizei intermediare planificate.

Spre deosebire de warfarină, pentru apixaban nu există un antidot specific, apixabanul acționând în alt mod la nivelul cascadei de coagulare, iar strategia standard folosită pentru a inversa efectul anticoagulant al warfarinei nu este aplicabilă în cazul sângerării determinate de administrarea apixabanului.

Singura măsură terapeutică recomandată pentru pacienții care prezintă sângerări sub tratament cu apixaban este întreruperea administrării medicamentului.

În rezumatul caracteristicilor produsului Eliquis se recomandă întreruperea administrării apixabanului cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenția chirurgicală sau de procedurile invazive cu risc scăzut de sângerare și cu cel puțin 48 de ore înainte de cele cu risc moderat sau crescut de sângerare.

Warfarina are o limită terapeutică îngustă și necesită monitorizare pentru a menține un INR în intervalul terapeutic dorit. În plus, warfarina este asociată cu multe interacțiuni medicamentoase și alimentare care pot face dificil de controlat tratamentul. Un control inadecvat se asociază cu un risc crescut de accident vascular cerebral la pacienții cu INR scăzut sau cu un risc crescut de sângerare și spitalizare la pacienții cu INR peste intervalul terapeutic.

Prin comparație cu warfarina, apixabanul nu necesită monitorizare terapeutică, reducând riscurile corelate cu un control slab al valorilor INR. Administrarea apixabanului, raportată la warfarină, este asociată cu mai puține interacțiuni medicamentoase. Regimul de dozare al apixabanului este de două ori pe zi, la fel ca cel al dabigatranului, iar rivaroxabanul prezintă un regim de dozare de o administrare pe zi.

Alte date provenite din studii clinice randomizate în care apixabanul să fie comparat cu noile anticoagulante nu au fost depuse. Solicitantul a prezentat însă două metaanalize care au permis compararea indirectă între anticoagulante. Una dintre ele a inclus pacienți eligibili pentru tratamentul cu antagoniști de vitamină K, iar cealaltă a inclus pacienți pentru care acest tratament nu a fost considerat adecvat. Prima meta-analiză a inclus studiile clinice ARISTOTLE (apixaban versus warfarină), RE-LY (dabigatran versus warfarină) și ROCKET-AF (rivaroxaban versus warfarină), iar cea de-a doua a inclus cele 3 studii menționate alături de AVERROES (apixaban versus aspirină). Criteriul principal de eficacitate analizat a fost reprezentat de rata de accident vascular cerebral sau embolie sistemică, iar criteriul principal de siguranță a fost reprezentat de sângerarea majoră. Au existat o serie de diferențe între studiile incluse în aceste meta-analize, incluzând diferențe între media scorurilor CHADS₂, diferențe privind procentul de pacienți înrolați cu antecedente de accident vascular cerebral, TIA sau embolie sistemică, procente diferite de pacienți tratați anterior cu antagoniști de vitamină K și de pacienți care au primit aspirină, diferențe în timpul în care s-a menținut intervalul terapeutic pentru pacienții tratați cu warfarină. Cu toate acestea, rezultatele celor două meta-analize au sugerat că nu există o diferență semnificativă între apixaban și dabigatran și rivaroxaban. Rezultatele



obținute au evidențiat că apixabanul se asociază cu rate semnificativ mai mici de sângerări majore, sângerări gastrointestinale sau alte sângerări comparativ cu dabigatranul și rivaroxabanul.

Rezultatele obținute în cazul pacienților considerați eligibili pentru tratamentul cu antagoniști de vitamină K au fost în concordanță cu rezultatele a două analize de comparații indirecte publicate recent.

Rezultatele obținute în cazul pacienților neeligibili pentru tratamentul cu antagoniști de vitamină K au fost considerate de evaluatorii scoțieni ca fiind mai puțin robuste, având în vedere că analiza a inclus pacienți eligibili pentru tratamentul cu warfarină cât și pacienți neeligibili pentru acest tratament.

Informații comparative de economie sanitară

Solicitantul a prezentat două analize de cost-utilitate prin care a fost evaluat costul administrării de apixaban la două populații de pacienți:

- pacienți pentru care tratamentul cu antagoniști de vitamină K a reprezentat o terapie adecvată (pacienți eligibili pentru tratamentul cu warfarină)
- pacienți pentru care tratamentul cu antagoniști de vitamină K nu a reprezentat o opțiune.

A fost utilizat modelul Markov. Valorile de utilitate folosite în model au provenit din literatura de specialitate.

Rezultatele primei analize au arătat că apixabanul, comparativ cu warfarina, prezintă un cost per QALY de 12,119£, obținut în baza unui cost incremental de 1,877£ și a unui câștig de 0.155 per QALY.

Rezultatele pentru cea de-a doua categorie populațională au arătat că apixabanul versus dabigatran 150mg/110mg, prezintă un cost per QALY de 13,467£, obținut în baza unui cost incremental de 606 £ și al unui câștig per QALY de 0.045.

Deși analiza a prezentat unele limitări, experții scoțieni au considerat că modelul economic a fost demonstrat.

Costurile comparatorilor considerați relevanți pentru apixaban versus apixaban

Costul anual al terapiei cu dabigatran (110 mg sau 150 mg) a fost apreciat la 800£.

Costul anual al terapiei cu rivaroxaban a fost apreciat la 764£.

Costul anual al terapiei cu warfarină a fost apreciat la 4-15£.

Costul anual al terapiei cu aspirină (75-300mg) a fost apreciat la 4-10£.

Costul anual al terapiei cu apixaban (2,5 mg sau 5mg x2/zi) a fost apreciat la 800£.

Informațiile privind impactul bugetar estimat de companie și considerat nerelevant de experții scoțieni și recomandările ghidurilor descrise în raportul institutului scoțian nu au fost detaliate aici.

IQWIG: Pe site-ul oficial al Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania a fost publicat raportul de evaluare tehnică pentru medicamentul apixaban cu indicația menționată la punctul 1.9 [5]. Raportul este datat 27.03.2013 și cuprinde analiza datelor de eficacitate și siguranță a medicamentului apixaban provenite din studiile clinice ARISTOTLE ȘI AVERROES (descrise mai sus), date structurate în funcție de următoarele obiective relevante pentru pacient:

- mortalitate (toate cauzele care au determinat decesul)
- morbiditate (AVC, embolie sistemică, IMA, accident ischemic tranzitor)
- calitatea vieții raportată la starea de sănătate
- evenimente adverse (sângerare, rata evenimentelor adverse, rata evenimentelor adverse grave, rata evenimentelor adverse care au determinat întreruperea tratamentului administrat)
- mortalitate & morbiditate & evenimente adverse (AVC, embolie sistemică, sângerare majoră și mortalitate).



În vederea realizării unei comparații adecvate între apixaban și alte anticoagulante utilizate în practica medicală, experții Comitetului Federal au apreciat că există 2 populații de pacienți:

- ✓ pacienți eligibili pentru a primi tratament cu antagoniști de vitamină K
- ✓ pacienți care nu sunt eligibili pentru administrarea antagoniștilor de vitamină K

pentru care medicamentele comparator potrivite pentru apixaban au fost considerate:

1. warfarina și phenprocoumon-pentru prima categorie de pacienți
2. acid acetilsalicilic-pentru cea de-a doua categorie de pacienți.

În tabelele următoare sunt prezentate rezultatele obținute în studiile clinice ARISTOTLE și AVERROES, grupate în funcție de obiectivele urmărite:

Tabel 6: Populația eligibilă pentru administrarea antagoniștilor de vitamină K

Obiective	Efectul estimat [95% CI] / Procentul de evenimente determinate de apixaban versus warfarină / Valoarea p / Probabilitatea	Estimarea efectului în funcție de categoria de obiective cu limitările impuse de valoarea superioară a intervalului de încredere
Mortalitate		
Deces indiferent de cauză	HR 0.89 [0.80; 1.00] 6.6 % vs. 7.4 % p = 0.047	
Vârsta < 65 ani	HR 1.07 [0.84; 1.35] 5.2 % vs. 4.9 %	Beneficiu terapeutic absent
Vârsta ≥ 65 ani	HR 0.85 [0.72; 0.99] 7.2 % vs. 8.4 % Probabilitatea apreciată ca: "indicație"	Perioada de supraviețuire: 0.95 ≤ Clo < 1 Beneficiu adițional estimat: "minor"
Greutatea corporală ≤ 60 kg	HR 1.11 [0.86; 1.44] 12.0 % vs. 11.1 %	Beneficiu terapeutic absent
Greutatea corporală > 60 kg	HR 0.85 [0.75; 0.96] 5.9 % vs. 6.9 % Probabilitatea apreciată ca: "indicație"	Perioada de supraviețuire 0.95 ≤ Clo < 1 Beneficiu adițional estimat: "minor"
Morbiditate		
AVC (ischemic, hemoragic sau nedefinit)	HR 0.79 [0.65; 0.95] 2.2 % vs. 2.8 % p = 0.012	
Vârsta < 65 ani	HR 1.22 [0.80; 1.85] 1.8 % vs. 1.5 %	Beneficiu terapeutic absent
Vârsta ≥ 65 ani	HR 0.70 [0.57; 0.87] 2.4 % vs. 3.3 %	Simptome severe/complicații tardive 0.75 < Clo < 0.9



	<i>Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"</i>	Beneficiu adițional estimat:"considerabil"
AVC	HR 0.84 [0.58; 1.20] 0.6% vs. 0.7% $p = 0.338$	Beneficiu terapeutic absent
Embolie sistemică	HR 0.87 [0.44; 1.75] 0.2 % vs. 0.2 % $p = 0.702$	Beneficiu terapeutic absent
IMA	HR 0.88 [0.66; 1.17] 1.0 % vs. 1.1 % $p = 0.372$	Beneficiu terapeutic absent
Accident ischemic tranzitor	RR 1.29 [0.91; 1.84] 0.8 % vs. 0.6 % $p = 0.176$	Beneficiu terapeutic absent
Calitatea vieții		
	<i>Date absente</i>	Beneficiu terapeutic absent
Evenimente adverse - sângerarea		
<i>Sângerări majore & sângerări relevante clinic, care nu pot fi încadrate ca fiind majore</i>	HR 0.68 [0.61; 0.753] 6.8% vs. 9.7% $p < 0.001$ <i>Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"</i>	Evenimente adverse severe $0.75 \leq Clo < 0.9$ Impactul evenimentelor adverse minore a fost evaluat drept "considerabil"
<i>Regiunea: Europa</i>	HR 0.74 [0.62; 0.88] 5.9% vs. 7.8% <i>Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"</i>	Evenimente adverse severe $0.75 \leq Clo < 0.9$ Impactul evenimentelor adverse minore a fost evaluat drept "considerabil"
<i>Sângerări majore</i>	HR 0.69 [0.60; 0.80] 3.6% vs. 5.1% $p < 0.001$ <i>Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"</i>	Evenimente adverse severe $0.75 \leq Clo < 0.9$ Impactul evenimentelor adverse minore a fost evaluat drept "considerabil"
<i>Sângerări majore extracraniale</i>	HR 0.79 [0.68; 0.93] 3.0% vs. 3.8% $p < 0.001$ <i>Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"</i>	Evenimente adverse severe $0.9 \leq Clo < 1.0$ Impactul evenimentelor adverse minore a fost evaluat drept "minor"
<i>Sângerări relevante clinic, care nu pot fi încadrate ca fiind majore</i>	HR 0.70 [0.60; 0.804] 3.5% vs. 4.9% $p < 0.001$ <i>Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"</i>	Evenimente adverse care nu pot fi încadrate ca fiind majore $0.8 \leq Clo < 0.9$ Impactul evenimentelor adverse minore a fost evaluat drept "minor"



Alte evenimente adverse analizate		
Evenimente adverse globale, Evenimente adverse serioase globale, Rata de întrerupere a tratamentului datorită evenimentelor adverse	Date neevaluabile	Impactul negativ al evenimentelor adverse minore/majore nu a fost determinat
Mortalitate & Morbiditate & Evenimente adverse		
AVC, embolie sistemică, sângerare majoră sau deces	HR 0.85 [0.78; 0.92] 11.1% vs. 12.9% $p < 0.001$	
Vârsta < 65 ani	HR 1.05 [0.87; 1.26] 8.3% vs. 8.0%	Raportul beneficiu/risc nu poate fi evaluat
Vârsta ≥ 65 ani	HR 0.80 [0.73; 0.88] 12.2% vs. 15.0% Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"	Simptome severe/complicații tardive $0.75 \leq \text{Clo} < 0.9$ Beneficiu adițional estimat: "considerabil"

Clo: limita superioară a intervalului de încredere; HR: rata de hazard

Tabel 5: Populația eligibilă pentru administrarea de acid acetilsalicilic

Obiective	Efectul estimat [95% CI] / Procentul de evenimente determinate de apixaban versus aspirina / Valoarea p / Probabilitatea	Estimarea efectului în funcție de categoria de obiective cu limitările impuse de valoarea superioară a intervalului de încredere
Mortalitate		
Deces indiferent de cauză	HR 0.83 [0.65; 1.08] 4.2% vs. 5.1% $p = 0.161$	Beneficiu terapeutic absent
Vârsta < 65 ani	HR 1.75 [0.88; 3.48] 2.8% vs. 1.6%	Beneficiu terapeutic absent
Vârsta ≥ 65 ani	HR 0.75 [0.57; 0.996] 4.8% vs. 6.6% Probabilitatea a fost apreciată ca: "indiciu"	Perioada de supraviețuire: $0.95 \leq \text{Clo} < 1$ Beneficiu terapeutic adițional a fost estimat: "minor"
Morbiditate		
AVC (ischemic, hemoragic sau nedefinit)	HR 0.49 [0.35; 0.69] 1.9% vs. 3.8% $p < 0.001$ Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"	Simptome severe/complicații tardive $\text{Clo} < 0.75$ și riscul < 5% Beneficiu terapeutic adițional a fost estimat: "considerabil"



<i>Neeligibili pentru tratamentul cu antagoniști de vitamină K (demonstrată)</i>	HR 0.36 [0.20; 0.63] 1.6% vs. 4.5% Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"	Simptome severe/complicații tardive Clo < 0.75 și riscul < 5% Beneficiu terapeutic adițional a fost estimat : "considerabil"
AVC	HR 0.34 [0.20; 0.58] 0.7% vs. 2.0% p < 0.001 Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"	Simptome severe/complicații tardive Clo < 0.75 și riscul < 5% Beneficiu terapeutic adițional a fost estimat : "considerabil"
Embolie sistemică	HR 0.15 [0.04; 0.68] 0.1% vs. 0.5% p = 0.014 Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"	Simptome severe/complicații tardive Clo < 0.75 și riscul < 5% Beneficiu terapeutic adițional a fost estimat : "considerabil"
IMA	HR 0.96 [0.54; 1.70] 0.9% vs. 0.9% p = 0.892	Beneficiu terapeutic absent
Accident ischemic tranzitor	Date indisponibile	Beneficiu terapeutic absent
Calitatea vieții		
	Date indisponibile	Beneficiu terapeutic absent
Evenimente adverse - sângerarea		
<i>Sângerări majore & sângerări relevante clinic, care nu pot fi încadrate ca fiind majore</i>	HR 1.38 [1.05; 1.81] HR ^o 0.72 [0.55; 0.95] 4.8% vs. 3.5% p = 0.019 Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"	Evenimente adverse care nu sunt severe Clo > 0.9 Nu a fost demonstrat niciun impact semnificativ negativ al evenimentelor adverse majore
Scorul CHADS2 ≤ 1	HR 0.95 [0.59; 1.55] 3.3% vs. 3.4%	Nu a fost demonstrat niciun impact semnificativ negativ al evenimentelor adverse minore/majore
Scorul CHADS2 > 1	HR 1.65 [1.18; 2.29] HR ^o 0.61 [0.44; 0.85] 5.7% vs. 3.5% Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"	Evenimente adverse care nu sunt severe 0.80 ≤ Clo < 0.9 Impactul evenimentelor adverse majore a fost considerat "minor"
Sângerări majore	HR 1.54 [0.95; 2.50] 1.6% vs. 1.0% p = 0.080	Nu a fost determinat impactul negativ al evenimentelor adverse minore/majore
Sângerări majore extracraniale	HR 1.92 [1.05; 3.51] HR ^o 0.52 [0.28; 0.95] 1.2% vs. 0.6% p = 0.034	Evenimente adverse severe 0.9 ≤ Clo < 1 Impactul evenimentelor adverse majore a fost considerat "minor"



	<i>Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"</i>	
<i>Scorul CHADS2 ≤ 2</i>	<i>HR 1.00 [0.47; 2.12] 0.7% vs. 0.7%</i>	Nu a fost determinat impactul negativ al evenimentelor adverse minore/majore
<i>Scorul CHADS2 ≥ 3</i>	<i>HR 6.19 [1.82; 21.13] HR^o 0.16 [0.05; 0.55] 2.5% vs. 0.4%</i> <i>Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"</i>	Evenimente adverse severe Clo < 0.75 și risc < 5% Impactul evenimentelor adverse majore a fost apreciat drept "considerabil"
<i>Sângerări relevante clinic, care nu pot fi încadrate ca fiind majore</i>	<i>HR 1.32 [0.95; 1.82] 3.3% vs. 2.5% p = 0.095</i>	Nu a fost determinat impactul negativ al evenimentelor adverse minore/majore
<i>Scorul CHADS2 ≤ 1</i>	<i>HR 0.88 [0.52; 1.48] 2.7% vs. 3.0%</i>	Nu a fost determinat impactul negativ al evenimentelor adverse minore/majore
<i>Scorul CHADS2 > 1</i>	<i>HR 1.68 [1.10; 2.56] HR^o 0.60 [0.39; 0.91] 3.7% vs. 2.2%</i> <i>Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"</i>	Evenimente adverse care nu sunt grave Clo > 0.9 Nu a fost determinat impactul negativ al evenimentelor adverse minore/majore
Alte evenimente adverse analizate		
<i>Evenimente adverse globale, Evenimente adverse serioase globale, Rata de întrerupere a tratamentului datorită evenimentelor adverse</i>	<i>Date neevaluabile</i>	Nu a fost determinat impactul negativ al evenimentelor adverse minore/majore
Mortalitate & Morbiditate & Evenimente adverse		
<i>AVC, embolie sistemică, sângerare majoră sau deces</i>	<i>HR 0.73 [0.60; 0.89] 6.4% vs. 8.7% p = 0.002</i> <i>Probabilitatea a fost apreciată ca: "indicație"</i>	Simptome severe/complicații tardive: 0.80 ≤ Clo < 0.9 Raport beneficiu/risc apreciat drept: "considerabil"

^a= Procentul de evenimente determinate de administrarea apixabanului versus aspirina; Clo: limita superioară a intervalului de încredere; HR: rata de hazard



Concluziile experților institutului german sunt expuse în tabelul următor:

Tabel 6: Apixaban-Beneficiu terapeutic adițional

Populația	Comparatorul relevant	Beneficiul terapeutic
Populația eligibilă pentru tratamentul cu antagoniști de vitamină K	antagoniști de vitamină K (phenprocoumon sau warfarină)	
Vârsta < 65 ani		Beneficiu adițional nedovedit
Vârsta ≥ 65 ani		Există un beneficiu adițional considerabil
Populația eligibilă pentru tratamentul cu acid acetilsalicilic	acid acetilsalicilic	Există un beneficiu adițional considerabil

GB-A: Rezoluția pentru apixaban cu indicația menționată la punctul 1.9. datată 20 iunie 2013 a fost publicată pe site-ul oficial al Comitetului Federal din Germania [6]. Aceasta prezintă rezultatele studiului clinic ARISTOTLE și costurile anuale ale tratamentelor cu apixaban (1,277.50€), warfarină (36.70€- 125.45€) și phenprocoumon (21.70€ - 93.58 €).

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Din informațiile depuse de solicitant reiese că medicamentul apixaban este rambursat în 23 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

Procentul de rambursare al medicamentului amintit în țările enumerate este diferit.

Apixabanul

- este compensat în procent de 100% în Austria, Belgia, Croația, Danemarca, Estonia, Germania, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia
- este rambursat în procent de 75% în Republica Cehă și Grecia
- este compensat în procent de 70% în Ungaria, 69% în Portugalia, 65% în Franța, 50% în Bulgaria și respectiv în procent de 35% în Finlanda.

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN PRIVIND PREVENȚIA AVC LA PACIENȚII CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ

În ghidul clinic editat în 2016 și intitulat „ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS”, tratamentul recomandat pentru prevenția AVC la pacienții cu fibrilație atrială este reprezentat de antagoniștii de vitamină K și anticoagulatele orale non-antagonist de vitamină K [7].

Rezultatele studiilor clinice efectuate au evidențiat că tratamentul cu antagoniști de vitamină K reduce riscul de AVC cu două treimi și riscul de mortalitate cu un sfert comparativ cu aspirina sau chiar cu absența tratamentului antitrombotic. Utilizarea acestei clase de medicamente este limitată de intervalul terapeutic îngust, necesitatea



monitorizării frecvente și necesitatea ajustării regulate a dozelor. Atunci când se asigură un timp suficient în intervalul terapeutic, antagoniștii de vitamină K sunt medicamente eficiente pentru prevenția AVC la pacienții cu fibrilație atrială.

Această clasă de medicamente reprezintă singurul tratament cu siguranță bine stabilită la pacienții cu fibrilație atrială și boală mitrală postreumatică și/sau proteză valvulară mecanică.

Spre deosebire de antagoniștii de vitamină K, care blochează formarea de mulți factori activi de coagulare dependenți de vitamina K (factorii II, VII, IX și X) anticoagulantele orale de generație nouă blochează o singură etapă a coagulării. Acestea din urmă se împart în 2 clase:

- inhibitorii de factor Xa (ex. rivaroxaban, apixaban, edoxaban, etc) și
- inhibitorii direcți de trombină (ex. dabigatran).

Utilizarea anticoagulantelor orale de generație nouă în practica medicală este în deplină creștere. Toate medicamentele din această clasă au un efect predictibil (debut și sfârșit) și nu necesită monitorizarea regulată a intensității efectului anticoagulant.

În prezent, apixabanul este singurul anticoagulant de generație nouă care a fost comparat cu aspirina la pacienții cu fibrilație atrială. Raportat la aspirină, apixabanul a determinat reducerea semnificativă a ratei de AVC și de embolie sistemică cu 55%, fără nici o diferență sau cu o diferență minoră în privința ratelor de sângerare majoră sau intracraniană (conform rezultatelor studiului clinic AVERROES). În studiul ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation*), apixabanul a fost comparat cu warfarina. Administrat în doză de 5 mg de două ori pe zi apixabanul a redus riscul de AVC și de embolie sistemică cu 21% comparativ cu warfarina și a produs o reducere semnificativă statistic cu 31% a sângerărilor majore și cu 11% a mortalității indiferent de cauză (efect semnificativ statistic). Ratele de AVC hemoragic și sângerare intracraniană, dar nu și de AVC ischemic, au fost mai reduse cu apixaban. Ratele de sângerare gastrointestinală au fost similare între cele 2 brațe de tratament.

Comparativ cu warfarina a fost analizat și rivaroxabanul, în cadrul studiului clinic ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*). Administrat în doză de 20mg o dată pe zi, cu ajustare la 15 mg pe zi pentru pacienții cu Clcr estimat de 30-49 ml/min prin formula Cockcroft-Gault, rivaroxabanul s-a dovedit a fi non-inferior warfarinei pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice în analiza intenției de a trata, în timp ce în analiza efectuată sub tratament per protocol a atins superioritatea statistică prin reducerea cu 21% a ratei de AVC sau de embolie sistemică. Raportat la antagonistul de vitamină K, rivaroxabanul a determinat:

- ✓ reducerea semnificativă a ratei de AVC hemoragic și de sângerare intracraniană,
- ✓ creșterea evenimentelor hemoragice gastrointestinale

și nu a influențat scăderea ratelor de mortalitate, AVC ischemic sau de evenimente hemoragice majore.

Edoxabanul a fost, de asemenea, comparat cu warfarina, sub aspectul eficacității și al siguranței. În studiul ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*) edoxabanul a fost administrat în doze de 60 mg o dată pe zi și respectiv de 30 mg o dată pe zi (cu reducerea dozei de edoxaban la pacienții care au prezentat unul din următoarele criterii: ClCr=30-50 ml/min, greutate ≤60kg, administrare concomitentă de verapamil chinidină sau dronedaronă). Rezultatele acestui studiu au evidențiat că edoxabanul în doză de 60 mg o dată pe zi a fost non-inferior warfarinei. În analiza efectuată pe baza rezultatelor obținute la populația aflată sub tratament, edoxabanul administrat în doză de 60 mg o dată pe zi a redus semnificativ rata de AVC sau de embolie sistemică cu 21% și a determinat scăderea semnificativă a ratei de evenimente hemoragice majore cu 20% comparativ cu warfarina, în timp ce utilizarea dozei de 30 mg o dată pe zi edoxaban a fost non-inferioară



warfarinei pentru prevenția AVC și emboliei sistemice și a redus semnificativ rata de evenimente hemoragice majore cu 53%. Raportată la warfarină, rata de deces de cauză cardiovasculară a fost redusă la pacienții randomizați pentru tratament cu edoxaban 60 mg o dată pe zi sau cu edoxaban 30 mg o dată pe zi. Rezultatele acestui studiu au susținut aprobarea dozei mari de apixaban pentru prevenția AVC la pacienții cu fibrilație atrială.

Comparativ cu warfarina a fost evaluat și dabigatranul în studiul RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*). Dabigatranul administrat în doză de 150mg de două ori pe zi a redus rata de AVC și embolie sistemică cu 35% raportat la warfarină, fără o diferență semnificativă în privința evenimentelor hemoragice majore. Administrat în doză de 110 mg de două ori pe zi dabigatranul s-a dovedit a fi non-inferior warfarinei în prevenția AVC și emboliei sistemice, determinând cu 20% mai puține evenimente hemoragice majore. Ambele doze de dabigatran au redus semnificativ rata de AVC hemoragic și sângerare intracraniană. Dabigatran în doza de 150 mg administrat de două ori pe zi, a redus semnificativ rata de AVC ischemic cu 24% și rata de mortalitate de cauză vasculară cu 12%, în timp ce rata de sângerare gastrointestinală a crescut semnificativ cu 50%. S-a înregistrat o creștere numerică ne semnificativă a ratei de infarct miocardic cu ambele doze de dabigatran, dar acest rezultat nu a fost reprodus prin analizele efectuate post-autorizare. Date observaționale obținute postautorizare au reprodus beneficiul dabigatranului față de antagoniștii de vitamină K, evidențiat în studiul RE-LY la pacienții care au fost tratați în principal cu doza mai mare de dabigatran (150 mg de două ori pe zi).

Atât antagoniștii de vitamină K, cât și anticoagulatele de generație nouă sunt eficiente pentru prevenția AVC în fibrilația atrială. O meta-analiză bazată pe grupurile de tratament cu doză mare ale studiilor pivotale cu warfarină versus anticoagulatele de generație nouă, a inclus 42,411 pacienți care au primit un anticoagulant de generație nouă și 29,272 pacienți care au primit warfarină. Anticoagulatele de generație nouă în doze mari, au redus semnificativ rata de AVC sau embolie sistemică cu 19% comparativ cu warfarina (RR=0,81; 95%CI=0,73-0,91; p<0,0001), în principal prin reducerea ratei AVC hemoragic (RR=0,49; 95% CI=0,38-0,64; p<0,0001). Rata mortalității a fost cu 10% mai mică la pacienții randomizați la tratamentul cu noile anticoagulate, (RR=0,90; 95% CI=0,85-0,95; p=0,0003), iar rata sângerărilor intracraniene a fost înjumătățită (RR=0,48; 95%CI=0,39-0,59; p<0,0001), în timp ce rata de evenimente hemoragice gastrointestinale a fost mai mare (RR=1,25; 95%CI=1,01-1,55; p=0,04) comparativ cu rezultatele obținute în grupul de pacienți tratat cu warfarină. Reducerea ratei AVC cu noile anticoagulate a fost consistentă în toate subgrupurile evaluate, în timp ce s-a sugerat o reducere relativ mai mare a sângerărilor cu noile anticoagulate în centrele cu un control suboptimal al INR (p=0,022). Reducerea substanțială a sângerărilor intracraniene cu noile anticoagulate comparativ cu warfarina nu pare a fi legată de calitatea controlului INR.

5. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

În Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată în 4 iulie 2017 sunt listate următoarele anticoagulate orale:

- acenocumarolum
- rivaroxabanum
- dabigatranum.

Indicațiile terapeutice pentru care medicamentele enumerate sunt rambursate sunt prevăzute în Ordinul Ministrului Sănătății Publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări Sociale de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat în 27 iulie 2017.

Acenocumarolul este compensat pentru *tratamentul și profilaxia bolilor tromboembolice*.



Rivaroxabanul este compensat pentru *prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție pentru substituția șoldului sau genunchiului-proteză totală a șoldului sau genunchiului.*

Dabigatranul este compensat pentru *prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului.*

Dintre anticoagulatele orale rambursate doar acenocumarolul este compensat pentru prevenția AVC la pacienții cu fibrilație atrială. În acest context, comparatorul propus de solicitant pentru apixaban a fost acenocumarolul.

Considerăm că acenocumarolul respectă prevederile din O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, referitoare la definiția comparatorului.

Acenocumarolum

Sintrom 4 mg comprimate (Novartis Pharma GMBH - Germania) este condiționat în cutii care conțin 2 blistere AL/ PVC x 10 comprimate și au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 2.98 lei (conform prețului listat în CaNaMed ediția din 13 martie 2017 consolidată în 24 august 2017).

Conform RCP-ului Sintrom 4 mg comprimate, acenocumarolul trebuie administrat în priză unică zilnică. Doza de Sintrom trebuie individualizată.

Dacă valoarea TP/INR înainte de începerea tratamentului se situează în intervalul normal, doza inițială recomandată de Sintrom este între 2 mg pe zi și 4 mg pe zi fără administrarea unei doze de atac.

Tratamentul poate fi început cu doze de atac, de obicei 6 mg în prima zi, urmată de 4 mg în cea de-a doua zi.

Dacă valoarea TP/INR înainte de începerea tratamentului este anormală, tratamentul trebuie început cu precauție. Pacienții vârstnici (≥ 65 ani), pacienții cu boală hepatică sau insuficiență hepatică severă cu congestie hepatică sau pacienții malnutriți pot necesita doze mai mici în timpul inițierii tratamentului și pe perioada de întreținere.

Dozele de întreținere variază între 1 și 8 mg pe zi, în funcție de pacient, boala de bază, indicația clinică și intensitatea dorită a anticoagularii.

Costul tratamentului anual cu acenocumarol, luând în considerare doza inițială și dozele de întreținere de 4mg este 54.236 lei (2.98/20 X 7 X 52).

Apixabanum

Eliquis 2,5 mg este condiționat în cutii cu blistere PVC/PVDC/Al x 60 comprimate filmate și au prețul cu amănuntul maximal cu TVA de 323.24 lei.

Conform RCP-ului Eliquis 2,5 mg, doza recomandată de apixaban este de 5 mg administrată oral de două ori pe zi.

Costul anual al tratamentului cu Eliquis 2,5 mg este 7843.957 lei (323.24/60 X 4 X 7 X 52).

Din compararea costurilor celor două terapii se observă că tratamentul cu Eliquis 2,5 mg are un cost anual mai mare cu 99,3 % decât tratamentul cu Sintrom.



6. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	45
1.2. NICE/SMC – rapoarte publicate cu aviz pozitiv de rambursare fără restricții față de RCP	15	
1.3. IQWIG/G-BA – rapoarte publicate	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 23 state	25	25
3. Costurile terapiei –impact bugetar pozitiv	0	0
TOTAL PUNCTAJ		70 puncte

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI apixabanum de concentrație 2,5 mg, 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 elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI apixabanum de concentrație 2,5 mg indicat pentru: *prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor (AIT) în antecedente; vârstă ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA \geq II).*

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Eliquis 2,5 mg comprimate filmate, versiunea din 22/02/2017
http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, ELIQUIS 2,5 mg, comprimés pelliculés, Avis 17 décembre 2014
3. National Institute for Health and Care Excellence, Apixaban for preventing stroke and systemic embolism in people with nonvalvular atrial fibrillation, Technology appraisal guidance TA 275 published on 27 February 2013 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta275/resources/apixaban-for-preventing-stroke-and-systemic-embolism-in-people-with-nonvalvular-atrial-fibrillation-pdf-82600614137797>
4. Scottish Medicines Consortium, apixaban 2.5mg and 5mg film-coated tablets (Eliquis®) SMC No. (836/13), https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/apixaban_Eliquis_FINAL_January_2013_Amended_060213_for_website.pdf
5. IQWIG Reports – Commission No. A12-20, Apixaban (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V, https://www.iqwig.de/download/A12-20_Apixaban_Extract_of_dossier_assessment.pdf
6. G-BA- Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII – Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a Apixaban (new therapeutic indication) http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-57/Apixaban%20%28new%20therapeutic%20indication%29_ENG.pdf
7. Paulus Kirchhof et al., ESC 2016 Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu