



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 135/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r.  
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej  
„Leczenie świeżego zawału serca z zastosowaniem bivalirudyny  
u chorego poddanego angioplastyce wieńcowej” jako świadczenia  
gwarantowanego

*Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie świeżego zawału serca z zastosowaniem bivalirudyny u chorego poddanego angioplastyce wieńcowej” jako świadczenia gwarantowanego.*

**Uzasadnienie**

*Biwalirudyna jest lekiem o udowodnionej skuteczności przeciwzakrzepowej w monoterapii u pacjentów z ostrym zawałem serca, u których wykonuje się angioplastykę wieńcową. Biwalirudyna wywołuje mniej powikłań krwotocznych niż heparyna z inhibitorem receptora GP IIb/IIIa.*

**Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie świeżego zawału serca z zastosowaniem bivalirudyny u chorego poddanego angioplastyce wieńcowej” jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego ze środków publicznych w zakresie leczenia szpitalnego. Przedmiotem zlecenia jest produkt leczniczy Angiox 250 (bivalirudyna) w następujących dawkach i opakowaniach:

- Angiox 250 (bivalirudyna), koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 0,25 g, 10 fiolel., (EAN 5909990008995)
- Angiox 250 (bivalirudyna), koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 0,25 g, 2 fiolel. (EAN 5909990009572).

**Problem zdrowotny**

Populację, będącą przedmiotem niniejszej oceny stanowią pacjenci z rozpoznaniem zawału serca (wg ICD-10: I21) z uniesieniem odcinka ST (STEMI), poddawani pierwotnej przezskórnej angioplastyce wieńcowej (pPCI). STEMI jest zespołem klinicznym, spowodowanym całkowitym ustaniem przepływu krwi przez tętnicę wieńcową, wskutek zakrzepu, doprowadzającym do rozległej martwicy, przejawiającej się wzrostem stężenia jej markerów we krwi i przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Na podstawie danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego (PL-ACS) oszacowano, że w 2008 r. w Polsce zawał serca z uniesieniem odcinka ST był przyczyną 47 086 hospitalizacji. Śmiertelność wewnątrzszpitalna wśród pacjentów ze STEMI, poddanych PCI, wynosi 4,2%. W okresie 6 miesięcy od zabiegu śmiertelność wśród pacjentów ze STEMI, poddanych pPCI, wynosi 8,6%. Rozpoznanie następuje na podstawie zapisu EKG i oznaczenia poziomu markerów martwicy mięśnia sercowego. Celem terapeutycznym jest przywrócenie krążenia wieńcowego poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii reperfuzyjnej - reperfuzji farmakologicznej lub przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Podczas PCI pacjent powinien otrzymywać leczenie antytrombinowe, aby przeciwdziałać wykrzepianiu, jak i zapobiegać dalszemu tworzeniu się zakrzepu podczas procedury. Rokowanie jest przede wszystkim ściśle związane ze stopniem ciężkości



niewydolności serca, będącej zwykle następstwem uszkodzenia mięśnia sercowego. Może ono również wynikać z zaburzeń rytmu lub powikłań mechanicznych. Niewydolność serca w ostrej fazie STEMI wiąże się ze złym rokowaniem, zarówno krótkoterminowym, jak i odległym.

### **Opis ocenianego świadczenia**

Świadczenie „Leczenie świeżego zawału serca z zastosowaniem bivalirudyny u chorego poddanego angioplastyce wieńcowej” obejmuje nie tylko koszty samego leku, ale również jego podania oraz monitorowania terapii. Zgodnie z opisem świadczenia, dołączonym do zlecenia Ministra Zdrowia, będzie ono realizowane u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) i dowodami postępującego niedokrwienia mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

Zakłada się, iż realizacja ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej, w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania bivalirudyny w leczeniu świeżego zawału serca u pacjentów poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej, będzie polegała na realizacji ocenianej procedury w ramach grup JGP E11-E14 z wykorzystaniem, bądź z poszerzeniem procedury 5.53.01.0001469 Leczenie świeżego zawału serca z zastosowaniem antagonisty receptora dla glikoproteiny IIb/IIIa u chorego poddanego angioplastyce wieńcowej, przy obecnie obowiązującym poziomie finansowania 3 276 zł za procedurę NFZ na pacjenta, jak to ma miejsce w przypadku finansowania leczenia z udziałem inhibitorów glikoproteiny IIIa/IIb.

Bivalirudyna to bezpośredni i swoisty inhibitor trombiny znajdującej się we frakcji płynnej, a także związanej ze skrzepem. Bivalirudyna wiąże się zarówno z punktem katalitycznym, jak i z zewnętrznym punktem wiążącym aniony trombiny, powodując zahamowanie jej czynności: rozszczepiania fibrynogenu do monomerów fibryny, aktywacji czynników XIII, V i VIII, pobudzania płytek krwi do agregacji i wytwarzania fibryny. Początkowo bivalirudyna działa jak inhibitor niekompetycyjny trombiny, następnie ulega transformacji do inhibitora kompetycyjnego, umożliwiając początkowo zablokowanym cząsteczkom trombiny wchodzenie w interakcje z substratami krzepnięcia. W przypadku zakwalifikowania pacjenta do przeszłorocznej angioplastyki wieńcowej (PCI), zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Angiox (bivalirudyna), należy podać we wstrzyknięciu 0,75 mg/kg masy ciała, następnie w ciągłym wlewie dożylnym z prędkością 1,75 mg/kg/h przez czas trwania zabiegu i przez 4 godziny po nim.

### **Alternatywne świadczenia**

Z opinii ekspertów klinicznych, jak również wytycznych postępowania klinicznego wynika, że standardowym postępowaniem u chorych ze świeżym zawałem serca wysokiego ryzyka powikłań niedokrwiennych jest zastosowanie heparyny (UFH lub LMWH) w połączeniu z inhibitorami GP IIb/IIIa. Terapie te umieszczone są w katalogu świadczeń do sumowania u pacjentów hospitalizowanych w grupach JGP (jednorodne grupy pacjentów) od E11 do E14, w ramach świadczenia "Leczenie świeżego zawału serca z zastosowaniem antagonisty receptora dla glikoproteiny IIb/IIIa u chorego poddanego angioplastyce wieńcowej" (kod: 5.53.01.0001469) i rozliczane są jako odrębna procedura tj. 99.201 - Inhibitor płytkowego receptora GP IIb/IIIa – abciximab; 99.202 - Inhibitor płytkowego receptora GP IIb/IIIa – eptifibatide; 99.203 - Inhibitor płytkowego receptora GP IIb/IIIa – tirofiban.

Podanie GPI IIb/IIIa zostało wycenione na 63 punkty, bez względu na rodzaj zastosowanego leku i obejmuje zarówno koszt leku, jak również jego podania oraz monitorowania terapii, co odpowiada kwocie 3 276 zł, która jest doliczana do kwoty wynikającej z zaszeregowania do odpowiedniej grupy JGP (E11-E14).

### **Skuteczność kliniczna**

Ocenę efektywności zastosowania bivalirudyny w leczeniu świeżego zawału serca z uniesieniem odcinka ST u pacjentów poddawanych pPCI przeprowadzono w oparciu o ocenę świadczenia opieki zdrowotnej, przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny. W ramach przedstawionej analizy klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny literatury naukowej, mający na celu identyfikację dowodów naukowych, pozwalających na przeprowadzenie porównania bivalirudyny z terapią

z udziałem heparyny niefrakcjonowanej (UFH) w skojarzeniu z inhibitorami glikoproteiny IIb/IIIa (GPI IIb/IIIa) w analizowanej populacji docelowej.

Ocena skuteczności klinicznej została oparta o wyniki jednego wieloośrodkowego badania z randomizacją (HORIZONS-AMI), którego celem była ocena efektywności klinicznej zastosowania bivalirudyny w porównaniu heparyną niefrakcjonowaną (UFH) w terapii skojarzonej z GP IIb/IIIa, u pacjentów ze STEMI, świeżym LBBB lub zawałem ściany tylnej, u których nie stwierdza się przeciwwskazań do zabiegu PCI.

Ocena skuteczności klinicznej wykazała, iż podanie bivalirudyny zamiast UFH + GPI IIb/IIIa w okresie do jednego miesiąca od zabiegu oraz w dłuższym okresie obserwacji (do 1 roku oraz 3 lat) w istotny statystycznie sposób redukuje ryzyko zgonu oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Przewaga bivalirudyny nad terapią UFH + GPI odnośnie do redukcji ryzyka wystąpienia ponownego zawału serca ogółem uwidoczniła się 3-letnim okresie obserwacji (RR = 0,78 [CI 95%: 0,61; 0,996]).

Zastosowanie bivalirudyny podczas zabiegu pierwotnej PCI, w porównaniu z terapią UFH + GPI IIb/IIIa, prowadzi do istotnej statystycznie redukcji ryzyka MACE tj. punkt końcowy, obejmujący wystąpienie co najmniej jednego spośród następujących zdarzeń: zgon, powtórny zawał, rewaskularyzacja tętnicy docelowej z powodu niedokrwienia, udar lub krwawienia o większym nasileniu bez związku z zabiegiem CABG, po 30 dniach (RR = 0,76 [CI 95%: 0,63; 0,92]), jak również po 1 roku (RR = 0,85 [CI 95%: 0,73; 0,98]) od zabiegu PCI. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 3 latach od zabiegu.

W 3-letnim horyzoncie czasowym bivalirudyna w porównaniu z UFH + GPI IIb/IIIa redukuje ryzyko wystąpienia Safety MACE tj. punkt końcowy obejmujący wystąpienie co najmniej jednego spośród następujących zdarzeń: zgon, powtórny zawał, udar lub zakrzepica stentu, natomiast w żadnym z analizowanych okresów obserwacji nie wykazano różnic w odniesieniu do MACE tj. punkt końcowy obejmujący wystąpienie co najmniej jednego spośród następujących zdarzeń: zgon, powtórny zawał, rewaskularyzacja tętnicy docelowej z powodu niedokrwienia lub udar.

### **Skuteczność praktyczna**

Ocena zastosowania bivalirudyny w praktyce klinicznej została oparta na jednym odnalezionym badaniu (publikacja Pinto 2012), porównującym skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania w praktyce klinicznej bivalirudyny lub UFH w połączeniu z GPI IIIa/IIb u pacjentów ze STEMI poddanych pPCI. W badaniu tym w sposób retrospektywny przeanalizowano bazę danych dotyczącą leczenia szpitalnego Premier, w ramach której zbierano dane kliniczne oraz ekonomiczne z ponad 600 szpitali w USA.

Na podstawie analizy danych surowych uzyskanych z rejestru opieki szpitalnej Premier wykazano, iż bivalirudyna w porównaniu z UFH + GPI IIb/IIIa w istotny statystycznie sposób redukuje ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie krwawień prowadzących do konieczności przetoczenia krwi (1,6% vs. 2,6%,  $p < 0,0001$ ), a także klinicznie istotnych krwawień bez względu na konieczność wykonania transfuzji (7,3% vs 9,4%;  $p < 0,0001$ ) oraz transfuzji bez względu na związek z krwawieniem (5,7% vs. 6,8;  $p = 0,0006$ ). W obu grupach porównywalne było ryzyko zgonu bez względu na przyczynę oraz długość hospitalizacji.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Ocena bezpieczeństwa wykazała, iż podanie bivalirudyny zamiast UFH + GPI IIb/IIIa w okresie do jednego miesiąca od zabiegu oraz w dłuższym okresie obserwacji (do 1 roku oraz 3 lat) w istotny statystycznie sposób redukuje ryzyko krwawień, zarówno większych wg definicji HORIZONS-AMI, bez związku z CABG (operacja pomostowania aortalno-wieńcowego), jak i krwawień większych ogółem, krwawień wg definicji TIMI (tromboliza w zawałe mięśnia sercowego), krwawień wg definicji GUSTO (umiarkowanych oraz krwawień zagrażających życiu, poważnych lub umiarkowanych), transfuzji krwi oraz trombotopenii.

## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ocenę stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych wynikających ze stosowania bivalirudyny w leczeniu świeżego zawału serca z uniesieniem docinka ST u pacjentów poddawanych pPCI w porównaniu do UFH + GPI IIb/IIIa przeprowadzono na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych, których celem była ocena ekonomiczna zastosowania bivalirudyny w ocenianym wskazaniu w innych krajach.

Z odnalezionych analiz ekonomicznych wynika, że bivalirudyna stosowana w leczeniu świeżego zawału serca z uniesieniem odcinka ST w przypadku pacjentów poddawanych pPCI w porównaniu z zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej w połączeniu z inhibitorami glikoproteiny IIb/IIIa jest terapią dominującą, zarówno dla horyzontu analizy obejmującego 1 rok, jak w 3 roku od zabiegu pPCI.

## **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3 letnim horyzoncie czasowym (2013-2015) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo, wykonano również analizę z perspektywy świadczeniodawcy. Nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej (pacjenta i płatnika), gdyż pacjent nie ponosi kosztów terapii stosowanych podczas zabiegu PCI.

Dla analizy przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) przyjęto, iż koszty jednostkowe na jednego pacjenta związane z zastosowaniem poszczególnych terapii są identyczne dla leków z grupy GPI IIb/IIIa (inhibitor glikoproteiny IIb/IIIa), jak również dla bivalirudyny i wyniosą, zgodnie z aktualnym stanem finansowania leków z grupy GPI IIb/IIIa, 63 punkty rozliczeniowe NFZ za całość terapii, odpowiadające kwocie 3 276 zł.

Na podstawie przeprowadzonej analizy z perspektywy świadczeniobiorcy, koszty związane ze stosowaniem bivalirudyny są niższe od kosztów abcyksymabu, przy czym bivalirudyna nadal pozostaje droższa od eptyfibatydu oraz tirofibanu, ale mieści się w kwocie refundacji ustalonej obecnie dla preparatów z grupy GPI.

Wielkość populacji docelowej, która zostanie objęta leczeniem w ramach świadczenia Leczenia świeżego zawału serca z udziałem bivalirudyny oraz finansowanych obecnie inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa została oszacowana na poziomie od 12 045 do 12 692 w kolejnych latach analizy. Na podstawie przyjętych założeń oszacowano, że udział w rynku bivalirudyny względem analizowanych komparatorów w scenariuszu nowym wyniesie od 15% do docelowo 30% w kolejnych latach analizy, a wielkość populacji leczonej z zastosowaniem ocenianej technologii medycznej w pierwszym roku od wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ocenianego świadczenia wyniesie 1 807 pacjentów oraz kolejno 2 941 oraz 3 808 pacjentów w drugim i trzecim roku analizy.

W przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny ocenie, wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) analizowano nie tylko przy uwzględnieniu wydatków związanych z realizacją ocenianego świadczenia. Odrębnie oszacowano wydatki inkrementalne, wynikające z wprowadzenia do finansowania ocenianej technologii medycznej, przy uwzględnieniu leczenia powikłań oraz innych zdarzeń klinicznych, występujących u pacjenta w zależności od zastosowanego leczenia farmakologicznego.

Wobec przyjętych założeń analizy wpływu na budżet płatnika (NFZ), koszty scenariusza prognozowanego są identyczne, jak koszty scenariusza aktualnego, w związku z powyższym objęcie refundacją bivalirudyny na zasadach równorzędnych z obecnie stosowanymi substancjami z grupy GPI IIb/IIIa, prawdopodobnie nie spowoduje wzrostu obciążenia budżetu płatnika publicznego (NFZ).

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w ramach scenariusza aktualnego, koszty związane z leczeniem powikłań oraz innych późnych zdarzeń klinicznych u pacjentów leczonych za pomocą GPI IIb/IIIa w 2013 roku wyniosą 7,56 mln zł i w 2015 roku ulegną zwiększeniu do 7,97 mln zł. Przy przyjęciu powyższych założeń, objęcie refundacją bivalirudyny zgodnie ze scenariuszem prognozowanym przyczyni się do nieznacznego zmniejszenia kosztów płatnika publicznego. Szacowane oszczędności płatnika mogą więc wynieść od 84,8 tys. zł. w 2013 roku do ok. 178,8 tys. zł w 2015 roku.

Wyniki oszacowań przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, odnoszące się do wydatków inkrementalnych z perspektywy świadczeniobiorcy, wskazują, że objęcie refundacją preparatu Angiox w ramach wskazanego w opisie świadczenia zakresu finansowania świadczeń, spowoduje oszczędności dla świadczeniodawcy. Wykazane oszczędności wynikają z przejścia udziałów w rynku droższego leku (abcyksymab) przez tańszy (biwalirudyna).

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia**

Wg odnalezionych rekomendacji postępowania klinicznego, odnoszących się do leczenia świeżego zawału serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), leczenie reperfuzyjne za pomocą PCI jest najlepszą opcją terapeutyczną, jeżeli może być wykonane w ciągu 90 minut od diagnozy (lub 12 godzin od wystąpienia objawów). Leczenie farmakologiczne przeciwzakrzepowe jest prowadzone w trakcie zabiegu reperfuzji oraz długotrwale po nim. Stosowanie biwalirudyny jest szczególnie zalecane u pacjentów z dużym ryzykiem krwawień. Biwalirudyna jest też uznawana za korzystniejszą niż leczenie heparyną niefrakcjonowaną w połączeniu z inhibitorami GP IIb/IIIa (abciximab, eptyfibat, tirofibat), także z powodu korzystniejszego profilu bezpieczeństwa, zarówno w STEMI jak i w NSTEMI (badanie Replace-2).

Finansowanie biwalirudyny jest zalecane przez NICE, HAS, SMC i PBAC. Zalecenie uzasadniano przede wszystkim zmniejszeniem ryzyka poważnych krwawień i śmiertelności z różnych powodów, w porównaniu do leczenia heparyną z inhibitorami GP IIb/IIIa. Leczenie biwalirudyną było również tańsze i bardziej efektywne klinicznie, co stanowiło główny czynnik wpływający na wyniki analizy kosztów-efektywności (niższy koszt uzyskania QALY).

### **Dodatkowe uwagi**

Konieczne jest wskazanie miejsca ocenianego świadczenia w klasyfikacji procedur medycznych ICD-9. Obecnie możliwa jest ogólna identyfikacja zastosowania biwalirudyny poprzez procedurę 99.19 Wstrzyknięcie antykoagulantu.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted signature area]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31c ust. z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych, nr AOTM-DS-DKTM-430-24-2011, „Leczenie świeżego zawału serca z zastosowaniem biwalirudyny u chorego poddanego angioplastyce wieńcowej”, Warszawa grudzień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperta przedstawiona na posiedzeniu w dniu 18.12.2012r.