



Uchwała Rady Przejrzystości nr 202
z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia
stanowiska nr 1/2012 z dnia 13 lutego 2012 r.
w zakresie zakwalifikowania leku Brilique (ticagrelor) we wskazaniu:
w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA), w celu
zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych
pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica
bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST
(NSTEMI) lub z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym u pacjentów
leczonych farmakologicznie lub za pomocą przezskórnej interwencji
wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG),
jako świadczenia gwarantowanego

Rada Przejrzystości uzupełnia stanowisko nr 1/2012 z dnia 13 lutego 2012 r. w sprawie zakwalifikowania leku Brilique (ticagrelor) we wskazaniu: w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA), w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG), jako świadczenia gwarantowanego poniższym uzasadnieniem.

Uzasadnienie

Lek Brilique (tikagrelor), dopuszczony do obrotu dwa lata temu, daje niewielkie dodatkowe korzyści kliniczne w porównaniu do leczenia kłopidogrelem. Jego skuteczność została udowodniona w badaniu klinicznym PLATO. Dużą barierą jest obecna cena leku, co powoduje, że ewentualne wprowadzenie go do refundacji wiązałoby się ze zwiększonymi wydatkami dla płatnika ok. 300 milionów złotych rocznie.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie wydania stanowiska Rady Przejrzystości dotyczy wniosków o umieszczenie produktu leczniczego Brilique (ticagrelorum), 90 mg, 56 tabletek w Wykazie leków i wyrobów medycznych przepisywanych chorującym na choroby zakaźne lub psychiczne oraz upośledzonym umysłowo, a także chorującym na niektóre choroby przewlekłe, wrodzone lub nabyte. Proponowane wskazanie: „w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA), w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna,



zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG)". Lek miałby być wydawany [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Ostre zespoły wieńcowe (OZW) to grupa schorzeń, których wspólną cechą jest znaczne ograniczenie lub ustanie przepływu w tętnicach wieńcowych. Najczęstszą przyczyną tych zaburzeń krążenia jest zakrzep powstający w miejscu pęknięcia blaszki miażdżycowej. Do OZW zaliczane są: niestabilna choroba wieńcowa (ang. *Unstable Angina*, UA), zawał serca bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (ang. *No ST Elevation Myocardial Infarction*, NSTEMI) oraz zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (ang. *ST Elevation Myocardial Infarction*, STEMI). OZW stanowią poważny problem epidemiologiczny i ekonomiczny. Według szacunków z 2005 r. w Polsce dochodzi do ok. 250 000 przypadków OZW rocznie.

Mniejsze ograniczenia przepływu doprowadzają do rozwinięcia się objawów UA lub NSTEMI, natomiast całkowite ustanie przepływu doprowadza do rozwoju STEMI - konsekwencją tego podziału są różnice w postępowaniu. Podstawową formą leczenia w STEMI jest udrożnienie mechaniczne tętnicy odpowiadającej za zawał, czyli pierwotna przezskórna interwencja wieńcowa (PCI) lub leczenie farmakologiczne - fibrynolityczne. Jako leczenie wspomagające u pacjentów, u których rozważana jest PCI podaje się kwas acetylosalicylowy (ASA) oraz dawkę nasycającą klopidogrelu oraz bolus heparyny niefrakcjonowanej. Postępowanie w NSTEMI lub UA zależy od ryzyka zgonu i powikłań krwotocznych. Leczenie inwazyjne wykonuje się tak jak w przypadku STEMI. W farmakoterapii stosuje się ASA i klopidogrel. Pacjenci poddawani wczesnemu leczeniu inwazyjnemu przyjmują dodatkowo heparynę niefrakcjonowaną. W pierwszych dobach leczenia OZW bez uniesienia odcinka ST zaleca się też podawanie leków beta-adrenolitycznych lub antagonistów wapnia, azotanów i statyn.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Brilique został dopuszczony do obrotu w Polsce w 2010 roku. Brilique zawiera tikagrelor, który jest selektywnym antagonistą receptora adenylozylocyklicznego (ADP), działającym w sposób odwracalny na receptor płytkowy ADP P2Y12. Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC24.

Leczenie rozpoczyna się od pojedynczej dawki nasycającej 180 mg (2 tabletki o mocy 90 mg) i jest kontynuowane w dawce 90 mg dwa razy na dobę. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Brilique powinni codziennie stosować również ASA, jeśli nie jest to indywidualnie przeciwwskazane, w dawce podtrzymującej od 75 do 150 mg. Leczenie powinno trwać do 12 miesięcy.

Produkt Brilique jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniu proponowanym we wniosku o refundację.

Alternatywne świadczenie

Wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów klinicznych wskazują, że wnioskowany lek może w praktyce klinicznej zastępować przede wszystkim klopidogrel (liczne preparaty generyczne), pomimo braku pełnej zgodności wskazań rejestracyjnych. Produkty lecznicze zawierające klopidogrel są finansowane ze środków publicznych, w ramach wykazów leków refundowanych, wydawanych za odpłatnością 30%, w grupie limitowej „23.1, Doustne leki przeciwplatekcyjne – klopidogrel”.

W wybranych wskazaniach tikagrelor może być również rozpatrywany jako opcja dla prasugrelu (produkt leczniczy Efient), lek ten jednak nie jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych i nie jest w Polsce stosowany na większą skalę.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę kliniczną – przegląd systematyczny, w której ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo tikagreloru stosowanego w skojarzeniu z ASA w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych (w tym: STEMI, NSTEMI i UA), w porównaniu z klopidogrelem w skojarzeniu z ASA. Do przeglądu włączono 2 badania z randomizacją (PLATO – badanie III fazy, DISPERSE-2 – badanie II fazy) i 6 opracowań wtórnych.

Głównym źródłem dowodów klinicznych opisanych w analizie wnioskodawcy jest badanie PLATO porównujące tikagrelor z kłopidogrelem u pacjentów z OZW w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Tikagrelor w porównaniu z kłopidogrelem okazał się lepszy w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym, mierzonym za pomocą złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego: zgon z przyczyn naczyniowych, zawał, udar mózgu [9,8% vs 11,7%, HR=0,84 (95% CI: 0,77; 0,92)]. Redukcja ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego była spowodowana przede wszystkim przez znaczące obniżenie ryzyka zawału [5,8% vs 6,9%, HR=0,84 (95% CI: 0,75; 0,95)] oraz zgonu z przyczyn naczyniowych [4,0% vs 5,1%, HR=0,79 (95% CI: 0,69; 0,91)]. Liczba udarów była większa w grupie przyjmujących tikagrelor w porównaniu z kłopidogrelem, ale różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej. Podobne wyniki otrzymano w przypadku analizy w podgrupach. W populacji europejskiej (n = 11 446), analizowanej w badaniu PLATO, w tym polskiej (n=2 666), wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego przedstawiają się podobnie jak dla całej populacji badania.

Agencja zwróciła uwagę na szereg ograniczeń przedstawionych dowodów naukowych, w tym na ograniczoną wartość dowodową porównań opartych na złożonych punktach końcowych (m. in. ze względu na możliwość uwzględniania w tego typu statystykach więcej niż jednego zdarzenia, które wystąpiło u jednego pacjenta) oraz na nieuzasadnione ograniczenie ekstrakcji danych w analizie wnioskodawcy do pacjentów ze STEMI u których planowano PCI; przytoczono również ograniczenia metodologiczne do badania PLATO wskazane w raporcie grupy weryfikującej dane przesłane przez podmioty odpowiedzialne na potrzeby brytyjskiej agencji NICE (Raport ERG z 2011 roku).

W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę nie wskazano dowodów naukowych skuteczności praktycznej wnioskowanego leku.

Bezpieczeństwo stosowania

Głównym parametrem oceny bezpieczeństwa w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę był czas do pierwszego powikłania krwotocznego. W badaniu PLATO częstość ciężkich krwawień (wg definicji przyjętej w tym badaniu) była zbliżona w obu ramionach badania, ale istotnie statystycznie wyższa w grupie tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem. W przypadku krwawień ciężkich i małych ogółem wyniosła odpowiednio 16,1% vs 14,6% [HR= 1,11 (95% CI: 1,03; 1,2), p=0,008], a w przypadku ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG - 4,5% vs 3,8% [HR=1,19 (95% CI: 1,02; 1,38), p=0,03]. Istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych tikagrelorem w porównaniu z grupą kłopidogrelu występowały również duszności, w tym duszności prowadzące do przerwania leczenia.

Wyniki badania II fazy, DISPERSE-2, porównującego tikagrelor z kłopidogrelem u pacjentów z NSTEMI/UA w 12 tygodniowym okresie obserwacji, są zbieżne w zakresie działań niepożądanych z wynikami badania PLATO.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), przy zastosowaniu tikagreloru zamiast kłopidogrelu, w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych z uniesieniem odcinka ST i bez uniesienia odcinka ST, oszacowano na [redacted] - w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Po aktualizacji kosztów kłopidogrelu (oszacowanie własne Agencji, na podstawie modelu dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny) wspomniana wartość ICUR uległa nieznacznemu podwyższeniu – [redacted]. Przytoczona wartość ICUR nie przekracza progu opłacalności w wysokości 3xPKB *per capita*. Wartość ICUR oszacowana w 1-rocznym horyzoncie czasowym wynosi ponad [redacted] i kilkakrotnie przekracza wspomniany próg opłacalności.

W ramach przeprowadzonej oceny raportu Agencja wskazała na liczne ograniczenia przedstawionej analizy ekonomicznej, między innymi wykorzystanie wyników nieopublikowanego badania, jako źródła danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia w modelu, brak uzasadnienia niektórych założeń dotyczących prawdopodobieństw przejść między stanami oraz na brak możliwości pełnej weryfikacji modelu, z uwagi na właściwości przesłanego arkusza kalkulacyjnego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według szacunków wnioskodawcy, w zależności od przewidywanej liczebności populacji objętej leczeniem, docelowe (V rok finansowania) roczne inkrementalne koszty związane z wprowadzeniem refundacji tikagreloru w terapii OZW, oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wyniosą od [REDAKTOWANE] (w wariantcie wskazanym jako najbardziej prawdopodobny: [REDAKTOWANE]). Przyjmując perspektywę pacjentów, wprowadzenie refundacji tikagreloru docelowo może wiązać się z oszczędnościami w wysokości od [REDAKTOWANE].

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Agencja dokonała przeglądu rekomendacji postępowania klinicznego w przedmiotowym wskazaniu, a także rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w innych krajach. Odnaleziono 15 wytycznych postępowania klinicznego oraz 13 rekomendacji finansowych.

W świetle odnalezionych wytycznych klinicznych, tikagrelor stanowi opcję terapeutyczną dla klopidogrelu i prasugrelu. Tym samym kluczowa wydaje się indywidualizacja stosowanej terapii przeciwplatekcyjnej poprzez ocenę ryzyka krwawień oraz niedokrwienia i jego skutków w postaci incydentów sercowo-naczyniowych. Tikagrelor jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów niedokrwienych, niezależnie od wcześniejszego leczenia, włączając w to pacjentów leczonych wcześniej klopidogrelem. Wraz z prasugrelem jest także wskazany u pacjentów, którzy wykazują słaby metabolizm klopidogrelu do formy aktywnej.

Odnalezione rekomendacje finansowe są pozytywne wobec finansowania tikagreloru ze środków publicznych, w leczeniu pacjentów z OZW. Wskazują jednocześnie na wysokie koszty stosowania tikagreloru w porównaniu z terapią klopidogrelem lub prasugrelem, jakkolwiek w niektórych krajach (Irlandia, Australia, Dania, Niemcy) stosunek kosztów do efektów zdrowotnych uznano za akceptowalny. W uzasadnieniach odnalezionych rekomendacji powoływano się również na mocne dowody skuteczności tikagreloru u pacjentów z OZW (MTRAC – Wielka Brytania); w jednej z rekomendacji (IQWiG- Niemcy) dodatkową korzyść tikagreloru oceniono jako znaczną u chorych z NSTEMI i UA, ale nie u chorych ze STEMI.

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

.....
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Tryb wydania opinii

Uzasadnienie dodano na prośbę Ministra Zdrowia z dnia 23.05.2012 r., w trybie uzgodnionym z Ministerstwem Zdrowia.