

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Apixabano

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5389846		20 comprimidos revestidos doseados a 2,5 mg		25,96 €
5389853	Eliquis	60 comprimidos revestidos doseados a 2,5 mg	Bristol-Myers	74,25 €
5487418		20 comprimidos revestidos doseados a 5 mg	Squibb/Pfizer	26,80 €
5487434		60 comprimidos revestidos doseados a 5 mg	EEIG	76,59 €

Escalão de comparticipação: Regime Geral – B (69 %);

Data de Comparticipação: 16/06/2014

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim Não

Indicações Terapêuticas à data da avaliação:

[2,5 mg]

Prevenção de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho.

[2,5 mg e 5 mg]

Prevenção de acidente vascular cerebral e embolismo sistémico em doentes adultos com fibrilhação auricular não valvular com um ou mais fatores de risco tais como acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório prévios; idade ≥ 75 anos; hipertensão; diabetes mellitus; insuficiência cardíaca sintomática (Classe NYHA ≥ II)

Classificação Farmacoterapêutica: 4.3.1.4 (Sangue - Anticoagulantes e antitrombóticos - Anticoagulantes - Outros anticoagulantes)

Código ATC: B01AF02

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Artroplastia eletiva da anca ou joelho

Apixabano demonstrou ser não inferior ao dabigatrano. O tratamento com apixabano demonstrou vantagem económica, pois tem um custo inferior ao do tratamento com dabigatrano.

Fibrilhação auricular não valvular

Apixabano demonstrou ser não inferior à varfarina, com eventual maior segurança e conveniência

posológica. O tratamento com apixabano foi considerado custo-efetivo relativamente à varfarina.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>O apixabano é um inibidor potente, oral, reversível, direto e altamente seletivo para o local ativo do fator Xa. Não necessita de antitrombina III para a atividade antitrombótica. O apixabano inibe o fator Xa livre e ligado ao coágulo e a atividade protrombinase. O apixabano não tem efeito direto na agregação plaquetária, mas indiretamente, inibe a agregação plaquetária induzida pela trombina. Ao inibir o fator Xa, o apixabano previne a formação de trombina e o desenvolvimento do trombo.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Adequação das apresentações à posologia</p>	<p>Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.</p>
<p>Enquadramento legal</p>	<p>Alínea d) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio</p> <p>Justificação, se aplicável</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p><u>Artroplastia electiva da anca ou joelho: Dabigatrano</u></p> <p>Potencialmente poderiam ser considerados todos os medicamentos com indicação na profilaxia de tromboembolismo venosos (TEV) em cirurgia electiva de anca e joelho; com exceção dos cumarínicos que, embora indicados na profilaxia do TEV não possuem dados de profilaxia em cirurgia ortopédica.</p> <p>O dabigatrano é inibidor da trombina com mecanismo de acção comparável ao apixabano, que se encontra participado e com perfil de segurança sobreponível; de facto apesar das pequenas diferenças entre o mecanismo de acção do dabigatrano em relação ao apixabano e rivaroxabano, na prática não há diferenças clinicamente. Ao contrário do rivaroxabano: a) a população dos ensaios com dabigatrano aproxima-se mais da do apixabano que a do rivaroxabano, claramente traduzido pela mais similar taxa de eventos hemorrágicos major com a enoxaparina, transversal aos estudos; b) os consumos em DDD de dabigatrano são cerca de 9 vezes maiores que rivaroxabano, traduzindo claramente mais extensa prática clínica; por fim e embora evidentemente menos significativo, c) o dabigatrano apresenta toma diária de duas unidades como o apixabano (o que faz com que haja um risco comparável de falha de toma de comprimidos no tratamento diário).</p>

	<p><u>Fibrilhação auricular não valvular: varfarina</u></p> <p>O VKA mais usado em Portugal, e aquele que é considerado o <i>gold standard</i> dos VKA. O acecumarol é o outro anticoagulante oral VKA disponível em Portugal, mas não é tão usado, não é o <i>gold standard</i> internacional.</p> <p>As heparinas de baixo peso molecular podem ser usadas temporariamente quando há contra-indicação formal para anticoagulação oral com VKA (por exemplo na gravidez), mas não são uma alternativa ao uso continuado, como o são na profilaxia de TEP pós-operatório. Não são usadas na profilaxia de eventos vasculares de forma continuada, nem têm indicação de acordo com a ESC no tratamento crónico.</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p><u>Artroplastia electiva da anca ou joelho</u></p> <p>Trata-se de mais um novo anticoagulante com indicações iniciais na profilaxia da TEP em ambiente pericirúrgico ortopédico. Os 2 estudos principais apresentados que usaram doses terapêuticas europeias de enoxaparina foram os que levaram à AIM por procedimento centralizado.</p> <p>O <i>dossier</i> que acompanha a proposta de comparticipação foi bem preparado, mas escolheu o rivaroxabano como comparador, não explicando porque não considerou o dabigatrano, que parece o comparador mais adequado.</p> <p>É certo que o dabigatrano apresenta pontos de segurança relevantes, nomeadamente a interferência com os inibidores da P-glicoproteína como a amiodarona, quinidina ou verapamil, e populações especiais - doentes com insuficiência renal e hepática, mas tal deve-se ao plano continuado dedesenvolvimento, e ao facto de na outra (nova) indicação do dabigatrano estes medicamentos serem comumente usados (fibrilhação auricular). O conhecimento destes dados de segurança só reduziram o potencial maleficiente do comparador e não são neste momento “problemas” para o comparador. Além disso, o dabigatrano possui de facto outra indicação há algum tempo, o que aumenta o número de expostos e robustece os dados de segurança do comparador. Neste momento o apixabano já possui também as mesmas indicações, pelo que os dados de segurança do medicamento em avaliação são também mais robustos.</p> <p>A questão da eficácia (ausência de PE / mortes por PE no rivaroxabano, e presença no apixabano e dabigatrano) aproxima mais o apixabano do dabigatrano, embora tal possa apenas dever-se ao facto de a dose inicial poder ser administrada mais tarde no caso do apixabano, aumentando o risco de ocorrência de PE nas primeiras horas, como de facto foi identificado e é discutido no EPAR.</p>

Summary of Pulmonary Embolism and Venous Thromboembolism-related Death in Phase 3 TKR Studies: apixaban, rivaroxaban and dabigatran.

	Enoxaparin 40 mg QD		Enoxaparin 30 mg q12h	
	CV185047 (ADVANCE-2)	CV185034 (ADVANCE-1)	CV185047 (ADVANCE-2)	CV185034 (ADVANCE-1)
Apixaban 2.5 mg BID	Enoxaparin	Apixaban	Enoxaparin	Apixaban
PE ^a	0/1529 (0%)	4/1528 (0.26%)	7/1596 (0.44%)	16/1599 (1.00%)
VTE-related Death ^b	0/1529 (0%)	1/1528 (0.07%)	0/1596 (0%)	2/1599 (0.13%)
Rivaroxaban 10 mg QD	RECORD-3		RECORD-4	
	Enoxaparin	Rivaroxaban	Enoxaparin	Rivaroxaban
PE	6/1277 (0.47%)	0/1254 (0%)	11/1564 (0.70%)	5/1584 (0.32%)
VTE-related Death	2/1277 (0.16%)	0/1254 (0%)	3/1564 (0.19%)	1/1584 (0.06%)
Dabigatran (pooled) 220 and 150 mg QD	RE-MODEL		RE-MOBILIZE	
	Enoxaparin	Dabigatran	Enoxaparin	Dabigatran
PE	1/699 (0.14%)	2/1401 (0.14%)	5/876 (0.57%)	7/1739 (0.40%)
VTE-related Death	1/699 (0.14%)	1/1401 (0.07%)	0/876 (0%)	1/1739 (0.06%)

Source: Lassen et al 2008, Eriksson et al 2007, EPAR for Pradaxa, Turpie et al 2009, and Ginsberg et al 2009
 Note: Denominators to calculate percentages are the number of subjects randomized in each treatment group.

a PE includes non-fatal PEs and VTE-related deaths (i.e., deaths for which PE is the cause, PE cannot be excluded as a cause, or unexplained deaths).

b VTE-related death includes deaths for which PE is the cause, PE cannot be excluded as a cause, or unexplained deaths.

Após a análise da contra argumentação do detentor de aim em relação à escolha do comparador dabigatran vs. rivaroxabano, consideramos que a argumentação apresentada não justifica a mudança de escolha de comparador: tanto pela relação benefício / risco (incluindo a segurança mesmo tendo em conta os eventos major, dado que a população dos diferentes estudos aponta claramente para uma maior similitude de população do apixabano com o dabigatran, que com o rivaroxabano), como pela questão do mecanismo de acção básico, visto que o que é considerado como padrão é o efeito terapêutico mais do que o mecanismo molecular *sensu strictu*.

No que respeita à segurança, merece ainda ser destacada a informação da tabela de eventos hemorrágicos dos estudos que conduziram à aprovação, salientando o facto de que o estudo em que houve mais (e mais graves) eventos hemorrágicos, a enoxaparina era administrada em 30 mg BID (EPAR SD):

Table S7: Summary of Bleeding Endpoints During the Treatment Period - Treated Subjects (CV185035, CV185047 and CV185034)

	(CV185035)		(CV185047)		(CV185034)	
	Apixan 2.5 mg BID N=2673	Enoxan 40 mg QD N=2659	Apixan 2.5 mg BID N=1501	Enoxan 40 mg QD N=1508	Apixan 2.5 mg BID N=1596	Enoxan 30 mg QIDn N=1588
MAJOR BLEEDING, N	22	18	9	14	11	22
EVENT RATE (%)	0.82	0.68	0.60	0.93	0.69	1.39
95% CI	(0.54, 1.25)	(0.42, 1.08)	(0.30, 1.16)	(0.54, 1.57)	(0.37, 1.25)	(0.92, 2.11)
DIFF OF EVENT RATES (APIX-ENOX) (%)	0.15		-0.33		-0.61	
95% CI	(-0.33, 0.64)		(-0.85, 0.29)		(-1.45, -0.14)	
TWO-SIDED P-VALUE (%)	0.54		0.3014		0.0533	
CLINICALLY RELEVANT NON-MAJOR BLEEDING, N	109	120	44	58	35	47
EVENT RATE (%)	4.08	4.51	2.93	3.85	2.19	2.96
95% CI	(3.35, 4.90)	(3.75, 5.38)	(2.15, 3.90)	(2.98, 4.95)	(1.55, 3.05)	(2.23, 3.90)
DIFF OF EVENT RATES (APIX-ENOX) (%)	-0.44		-0.91		-0.77	
95% CI	(-1.53, 0.66)		(-2.20, 0.38)		(-1.87, 0.33)	
TWO-SIDED P-VALUE (%)	0.43		0.1668		0.1709	
MAJOR OR CLINICALLY RELEVANT NON-MAJOR BLEEDING, N	129	134	53	72	46	69
EVENT RATE (%)	4.83	5.04	3.53	4.77	2.88	4.28
95% CI	(4.08, 5.71)	(4.27, 5.94)	(2.71, 4.60)	(3.81, 5.98)	(2.16, 3.84)	(3.35, 5.41)
DIFF OF EVENT RATES (APIX-ENOX) (%)	-0.21		-1.24		-1.46	
95% CI	(-1.33, 0.95)		(-2.66, 0.18)		(-2.75, -0.17)	
TWO-SIDED P-VALUE (%)	0.72		0.0381		0.0388	
ANY BLEEDING, N	313	334	104	126	65	108
EVENT RATE (%)	11.71	12.56	6.93	8.36	4.08	6.80
95% CI	(10.55, 12.99)	(11.36, 13.88)	(5.75, 8.34)	(7.06, 9.87)	(4.33, 6.55)	(5.66, 8.16)
DIFF OF EVENT RATES (APIX-ENOX) (%)	-0.85		-1.39		-1.52	
95% CI	(-2.61, 0.90)		(-3.23, 0.51)		(-3.15, 0.10)	
TWO-SIDED P-VALUE (%)	0.34		0.1412		0.0516	

No major bleeding events occurred in the apixaban 2.5 mg BID group or enoxaparin group in the Phase 2 study CV185010.

There was a comparable risk of bleeding during both the treatment and follow-up periods in the two pivotal studies CV185035/ CV185047 between apixaban and enoxaparin administered in the lower dose of 40 mg QD. Regarding major bleeding, in the THR study, major bleeding events were slightly higher in the apixaban group (0.82%) than the enoxaparin group (0.68%), in the TKR study, the opposite trend was observed (apixaban 0.6% and enoxaparin 0.98%). In study CV185034, in which enoxaparin was administered as 30 mg BID, the rates of major bleeding and the rates of the composite endpoint of major plus clinically relevant non-major bleeding were lower for apixaban than enoxaparin. For the major bleeding endpoint the 95% CI for the difference in event rates is <0 but the p-value is > 5%. This is due to the fact that different statistics were used to calculate the 95% CI and the p-value. The Mantel-Haenszel test stratified by type of surgery was used to calculate the p-value. The inverse variance or harmonic means method was used to calculate the 95% CI for the difference in event rates. These methods were pre-specified in the statistical methodology section.

O número de unidades utilizadas após a alta depende obviamente dos dias de internamento. Este assunto foi já discutido para o dabigatrano e rivaroxabano, tendo sido adotados os 10 e 30 dias de tratamento após a alta. Como não há dados robustos que indiquem que com qualquer dos outros (dabigatrano e mesmo rivaroxabano) há diferença no período de internamento, consideramos a mesma abordagem legítima.

O número de doentes a considerar na indicação presente está dependente do número de doentes tratados com artroplastia. O valor previamente definido no parecer de 5-3-13, (avaliação ainda não aceite pelo detentor de AIM) considerava 60000 doentes sujeitos a artroplastia anualmente. Estes valores baseavam-se em dados de consumo do dabigatrano e rivaroxabano. Sabemos agora que a maior parte do número de prescrições não foi efetuada por ortopedistas, e - mais

importante ainda – correspondem a novas prescrições. Estes dados confirmam que a maior parte das prescrições não são usadas na indicação “Prevenção de acontecimentos tromboembólicos venosos (TEV) em doentes adultos que foram submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho”. Deste modo é necessário efetuar uma reapreciação do número de doentes a beneficiar dos novos anticoagulantes nesta indicação. A melhor referência encontrada é a do Portal da Saúde, que refere que no ano de 2008, no sistema de saúde português, foram registados mais de 12.500 episódios. Deste modo consideramos que serão executadas por ano cerca de 15000 artroplastias, e assumindo por excesso que todas serão tratadas profilaticamente com os novos anticoagulantes (o que seguramente não acontece neste momento (vestigial prescrição por ortopedistas), então admitimos que nesta indicação cerca de 5000 doentes poderão vir a ser tratados com apixabano. Assim consideramos que no primeiro ano poderão ser tratados 2500 doentes com apixabano e no segundo ano 5000 doentes com apixabano. O tempo de duração estimado neste tratamento para o cálculo económico deve ser de 20 dias.

Fibrilhação auricular não valvular

Trata-se de um medicamento que tem vantagens em termos de segurança em doentes selecionados. As recomendações internacionais favorecem o uso de VKA (Vitamin K antagonism) em doentes com pelo menos um factor de risco vascular, podendo em alternativa ser usado o ácido acetil salicílico, mas as recomendações referem que os VKA são mais eficazes; por outro lado, para os doentes com 2 ou mais fatores de risco, a recomendação é o uso de VKA. (US: AHA; EU: ESC).

Os ensaios clínicos de não inferioridade não nos permitem confirmar superioridade ou vantagem, nomeadamente em termos de segurança, onde mesmo que haja aparente menor número de reações adversas, o necessário tratar para que ocorra robusta vantagem seria enorme. Assim, mesmo o menor número de eventos hemorrágicos nos ensaios não é garante de ocorrência de vantagem em termos de segurança.

Muitos doentes não podem fazer uso da anticoagulação oral por VKA.

A ESC em 2012 alargou a recomendação da terapêutica anticoagulante de doentes CHADS2 ≥ 1 para os novos anticoagulantes com esta indicação aprovada na Europa (na altura o rivaroxabano e o dabigatrano). Deste modo, o uso de anticoagulação oral não dependente da vitamina K é considerada uma mais-valia.

O requerente refere que “Apesar das recomendações terapêuticas, apenas 30 a 50% dos doentes com pelo menos um fator de risco para a ocorrência de AVC decorrente da FA recebe tratamento com anticoagulante (Ogilvie IM. et al 2010). Os antagonistas da vitamina K são, atualmente, a terapêutica utilizada na prática clínica corrente na prevenção do AVC em doentes com FA. No entanto, os medicamentos deste grupo terapêutico estão associados a um elevado risco de ocorrência de hemorragias e de interações com outros medicamentos e alimentos, e são caracterizados por terem uma janela terapêutica muito estreita (Merli GJ. et al 2008). Os doentes que efetuam tratamento com antagonistas da vitamina K têm o inconveniente de efetuar ajustes na dose e avaliação do INR com alguma frequência (Hylek EM. et al 1996; Merli GJ. et al 2009). Mais de 50% dos doentes tratados com antagonistas da vitamina K não conseguem manter o INR controlado (2-3), o que resulta num aumento do risco de ocorrência do AVC e de hemorragias (Baker WL. et al 2009). Cerca de 30 a 50% dos doentes tratados com antagonistas da vitamina K descontinuam a terapêutica ao fim de um ano (Reynolds MR. et al 2006; Nieuwlaat R. et al 2008; Mazzaglia G. et al 2010).”

Devemos comentar que o estudo de Ogilvie não é específico para a população portuguesa; não obstante, e assumindo que os dados dos médicos sentinela de 2004 eram sobreponíveis aos então publicados na Europa (Eur Heart J 2001; 22: 1852–1923), as populações serão comparáveis (em 2004 apenas 30 a 40% dos doentes que deviam estar anticoagulados, o estavam).

Também o controle do INR dos nossos doentes é um problema constante, seja pela interação medicamentosa da varfarina com outros medicamentos usados no controle dos outros fatores de risco vascular que o doente possui, seja pela dieta. No nosso país há uma variabilidade sazonal significativa no consumo de alimentos frescos como as saladas, que contêm alimentos ricos em vitamina K, e que diminuem a eficácia dos VKA, com necessidade de aumento da dose.

Por outro lado, os sistemas eletrónicos de ajuste posológico mediante a variabilidade dos doentes e a atividade metabólica genética, tem permitido (embora discretamente) melhorar a segurança do uso dos VKA. Estes sistemas já são aplicados desde 2007, e portanto considera-se a análise de Ogilvie atualizada.

O estudo CV185030 denominado ARISTOTLE é um estudo de não inferioridade (não de equivalência ou superioridade) comparado contra um comparador ativo (varfarina) e não contra placebo, na profilaxia dos eventos vasculares – a indicação aprovada por procedimento centralizado. Envolveu 18140 doentes. Devemos referir

que a escolha da metodologia de não inferioridade se encontra de acordo com as orientações da EMA para desenho de estudos conducentes a aprovação de novas indicações. Recordamos que o apixabano tinha já AIM na dose 2,5 mg bid em outras indicações.

O estudo CV185048 (AVERROES) compara apixabano contra aspirina, sendo um estudo de superioridade terapêutica. Apesar de ter sido demonstrada superioridade vs. aspirina nos doentes com contraindicação para VKA, a escolha de aspirina para tratar estes doentes é criticável, na medida em que o clopidogrel pode ser a melhor escolha, pelo menos em parte significativa dos doentes recrutados no estudo. Deste modo a EMA não considerou relevante o estudo de modo a que em doentes com contraindicação para VKA fosse o apixabano o medicamento de primeira escolha.

Globalmente, e em relação à indicação aprovada, o apixabano demonstrou no estudo de não inferioridade, ter melhor resultado na profilaxia de eventos vasculares de qualquer tipo, especialmente AVCs (independentemente de se tratarem de isquémicos ou hemorrágicos) e de AVCs isquémicos, aparentemente com vantagem sobre o dabigatrano, no que respeita à protecção de novos enfartes do miocárdio “In conclusion, apixaban has shown to be a beneficial anti-thrombotic for the prevention of stroke/SE in AF patients, with no extra burden in the bleeding risk compared to VKA. Of note, apixaban treatment was associated with a lower incidence of MI (0.53%/yr) compared to VKA (0.61%), HR =0.88 (95% CI:0.66-1.17). These results compare favourably with dabigatran which was associated with a slightly higher incidence of MI compared to VKA (overall rate in RELY: 0.82, 0.81, and 0.64 % / year for dabigatran 110 mg BID and 150 mg BID and VKA respectively).” EMA, 2012.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	<u>Artroplastia eletiva da anca ou joelho: apixabano vs dabigatrano</u> (DDD) <u>Fibrilhação auricular não valvular: apixabano vs varfarina</u>
Tipo de análise	<u>Artroplastia eletiva da anca ou joelho:</u> minimização de custos <u>Fibrilhação auricular não valvular:</u> análise de custo-efetividade e custo-utilidade
Vantagem económica	<u>Artroplastia eletiva da anca ou joelho:</u> O tratamento com apixabano demonstrou vantagem económica, pois tem um custo inferior ao do tratamento com dabigatrano. <u>Fibrilhação auricular não valvular:</u> Para demonstração da vantagem económica foi

submetido um estudo de avaliação económica (EAEM) nos seguintes termos:

- Tipo de estudo: Custo-efetividade/Custo-utilidade
 - Perspetiva: Social
 - Horizonte temporal: tempo de vida dos doentes
 - Endpoints: Anos de vida ganhos e Anos de vida ajustados pela Qualidade.
- O estudo demonstrou que o medicamento é custo-efetivo.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

A comparticipação deste medicamento foi condicionada através da celebração de um acordo entre o INFARMED, I.P. e o titular da autorização de introdução no mercado, ao abrigo do disposto no art.º 6.º do regime geral das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, aprovado em anexo ao Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio, na sua redação atual, que define as seguintes obrigações:

- Respeitar os limites de encargos máximos a suportar pelo Serviço Nacional de Saúde com este medicamento nos termos deste contrato.
- Providenciar o reembolso do Serviço Nacional de Saúde, nos casos previstos no contrato.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das Características do medicamento Eliquis
2. Gouveia, M; Borges, M. (2013). “Estudo de avaliação económica de Eliquis® (Apixabano) na Prevenção de Acidente Vascular Cerebral em Doentes com Fibrilhação Auricular”. Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e Centro de Estudos Aplicados da Católica Lisbon School of Business and Economics [não publicado].