

Dátum: 7.1.2021

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
Limbová 2
837 52 Bratislava 52

ID návrhu 20885

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka
Vajnorská 100/B
831 04 Bratislava
Slovakia

Tel: +421 2 5810 1211
Fax: +421 2 5810 1277

The Branch has been registered in
Commercial register of District court of
Bratislava I, section Po, file no. 1655/B.

ID No.: 444 85 387
Tax ID: 4020 237 210
VAT ID: SK4020 237 210

Bank acc.: 2920122720/1100
IBAN: SK93 1100 0000 0029 2012 2720
SWIFT: TATRSKBX

MUDr. Hana Spitzerová
Corporate Affairs Director
Mobil: 0911 812 535
Email: [hana.spitzerova@boehringer-
ingelheim.com](mailto:hana.spitzerova@boehringer-ingelheim.com)

Vec: Pripomienky k podkladom prvostupňového rozhodnutia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ID konania 20885)

Dňa 31.12.2020 Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „**Ministerstvo**“) zverejnilo na svojom webovom sídle oznámenie o začatí konania z podnetu Ministerstva (ďalej len „**Oznámenie**“), z ktorého vyplýva, že Ministerstvo ako príslušný orgán podľa § 20 ods. 1 a v súlade s § 74 ods. 3 a § 76 ods. 2 zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „**Zákon**“) začalo konanie vo veci zmeny charakteristik referenčnej skupiny liekov zaradených v zozname kategorizovaných liekov, ID konania: 20885 (ďalej len „**Konanie**“), predmetom ktorého je zmena indikačných obmedzení nasledovných referenčných skupín:

- **B01AE07 Dabigatranetexilát, p.o., 110 mg a 150 mg**
- **B01AF01 Rivaroxabán, p.o., 15 mg a 20 mg**
- **B01AF02 Apixabán, p.o., 2,5 mg a 5 mg**
- **B01AF03 Edoxabán, p.o., 30 mg a 60 mg**

Spoločnosť Boehringer Ingelheim International GmbH, so sídlom Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim nad Rýnom, Nemecko, HRB 21063 zastúpená splnomocneným zástupcom spoločnosťou Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG so sídlom Dr. Boehringer - Gasse 5 – 11, Viedeň 1121, Rakúsko, zapísanou v Obchodnom registri vedenom Obchodným súdom (Handelsgericht) vo Viedni, Rakúsko, IČO (FN): 312077m, konajúcou v Slovenskej republike prostredníctvom organizačnej zložky **Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, organizačná zložka** so sídlom Vajnorská 100/B, 831 04 Bratislava, Slovenská republika, IČO: 44 485 387, je účastníkom konania vedeného pod ID 20885 (ďalej len „**účastník konania**“), a to ako držiteľ registrácie liekov zaradených v nasledovných referenčných skupinách, ktoré sú predmetom Konania Ministerstva:

- **B01AE07 Dabigatranetexilát p.o. 110 mg** (ďalej len „**dabigatran 110 mg**“ alebo „**Pradaxa 110 mg**“) a
- **B01AE07 Dabigatranetexilát p.o. 150 mg** (ďalej len „**dabigatran 150 mg**“ alebo „**Pradaxa 150 mg**“).

S ohľadom na vyššie uvedené skutočnosti účastník konania týmto podáva v zmysle § 79 odsek 4 Zákona **nasledovné pripomienky a vyjadrenia** k podkladom prvostupňového rozhodnutia Ministerstva v Konaní:

**I.
PRIPOMIENKY A VYJADRENIA
K PODKLADOM PRVOSTUPŇOVÉHO ROZHODNUTIA**

Ministerstvo navrhuje v Konaní zmenu charakteristík referenčnej skupiny - zmenu indikačných obmedzení - pre dabigatran 110 mg a dabigatran 150 mg v nasledovnom znení:

„Hradená liečba sa môže indikovať:

1. Na prevenciu žilových tromboembolických príhod u pacientov po elektívnej aloplastike bedrového alebo kolenného kĺbu;
2. Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni s aspoň jedným z nasledovných rizikových faktorov:
 - a) prekonaná mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak alebo systémová embolizácia (SEE),
 - b) ejekčná frakcia ľavej komory < 40%,
 - c) symptomatické srdcové zlyhanie ≥ 2 podľa NYHA,
 - d) vek ≥ 75 rokov alebo
 - e) vek ≥ 65 rokov s jedným z nasledovných ochorení: diabetes mellitus, ochorenie koronárnych artérií alebo hypertenzia.

Pri indikáciách podľa písmen b) až e) sa vyžaduje súčasné splnenie aspoň jednej z týchto podmienok:

1. chronická liečba warfarínom nie je dostatočne kontrolovaná v terapeutickom rozmedzí INR 2-3, t.j. dve merania zo šiestich nie sú v takto uvedenom terapeutickom rozmedzí,
 2. za prvé tri mesiace od začatia liečby warfarínom sa nedosiahne terapeutické rozmedzie INR 2-3 alebo
 3. liečba warfarínom je kontraindikovaná.
3. Na liečbu hlbokoj žilovej trombózy a prevenciu rekurencie hlbokoj žilovej trombózy a pľúcnej embólie u pacientov s proximálnou (lokalizovaná vo vena poplitea a proximálnejšie) hlbokou žilovou trombózou, ktorá musí byť objektívne potvrdená (duplexným ultrazvukovým alebo venografickým vyšetrením).

Doba uhrádzanej liečby je limitovaná na maximálne:

- a) 3 mesiace v prípade prvej vyprovokovanej hlbokoj žilovej trombózy **alebo pľúcnej embólie**,
- b) 6 mesiacov v prípade idiopatickej hlbokoj žilovej trombózy **alebo pľúcnej embólie**,
- c) 12 mesiacov v prípade opakovanej recidivujúcej hlbokoj žilovej trombózy **alebo pľúcnej embólie**.

Pri indikácii podľa písmena c) sa vyžaduje súčasné splnenie aspoň jednej z týchto podmienok:

1. chronická liečba warfarínom nie je dostatočne kontrolovaná v terapeutickom rozmedzí INR 2-3, t.j. dve merania zo šiestich nie sú v takto uvedenom terapeutickom rozmedzí,
2. recidíva hlbokoj žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie napriek liečbe warfarínom,
3. liečba warfarínom je kontraindikovaná.

Liečba je hradenou (na úrovni najlacnejšieho lieku na ŠDL v danej referenčnej skupine) v prípade, že pacient spĺňa popri horeuvedených aspoň jednu z podmienok:

- a) **prekonan mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo systémovú embolizáciu (SEE), alebo**
- b) **vek ≥ 75 rokov ak pacient nemá súčasne ochorenie GITu v anamnéze, alebo**
- c) **po potrebe iniciálneho parenterálneho podávania antikoagulancia dlhšie ako 2 dni pri liečbe žilovej trombózy a pľúcnej embólie, alebo**
- d) **alergia alebo dokázaná intolerancia na rivaroxaban“**

Tieto pripomienky a vyjadrenia spolu s podkladmi účastníka konania predkladá k nasledovnej časti navrhovanej zmeny indikačného obmedzenia týkajúcej sa referenčných skupín Dabigatran 110 mg a Dabigatran 150 mg podľa Oznámenia:

„Liečba je hradenou (na úrovni najlacnejšieho lieku na ŠDL v danej referenčnej skupine) v prípade, že pacient spĺňa popri horeuvedených aspoň jednu z podmienok:

- a) prekonal mozgovú prírodu, tranzitórny ischemický atak alebo systémovú embolizáciu (SEE), alebo*
- b) vek ≥ 75 rokov ak pacient nemá súčasne ochorenie GITu v anamnéze, alebo*
- c) po potrebe iniciálneho parenterálneho podávania antikoagulancia dlhšie ako 2 dni pri liečbe žilovej trombózy a pľúcnej embólie, alebo*
- d) alergia alebo dokázaná intolerancia na rivaroxaban“*

(ďalej len “dotknutá časť navrhovanej zmeny indikačného obmedzenia“).

Konkrétne pripomienky a vyjadrenia účastníka konania v predmetnej veci si účastník konania dovoľuje uviesť nižšie, a to:

- v bode 1. týchto pripomienok pre Dabigatran 110 mg a
- v bode 2. týchto pripomienok pre Dabigatran 150 mg.

1. Pripomienky a vyjadrenia účastníka konania k návrhu zmeny indikačného obmedzenia pre Dabigatran 110 mg

Pre dabigatran 110 mg navrhujeme zosúladiť návrh indikačného obmedzenia s apixabánom a edoxabánom u pacientov s fibriláciou predsiení (FP) a prevenciou ischemickej cievnej mozgovej príhody (ICMP) v zmysle účinnosti a bezpečnosti vrátane možných gastrointestinálnych (GIT) krvácaní a komplikácii, resp. krvácania z nasledovných dôvodov:

- Randomizované klinické štúdie a údaje z klinickej praxe preukázali porovnateľné výsledky bezpečnosti a účinnosti pre dabigatran 110 mg, apixabán a edoxabán, čo sa taktiež odzrkadlilo v odporúčaníach medzinárodných odborných spoločností.

Vzhľadom na dáta z klinických štúdií (Evidence based medicine – EBM), odborné odporúčania a dáta z reálnej praxe navrhujeme, aby Ministerstvo zmenilo dotknutú časť navrhovanej zmeny indikačného obmedzenia pre **dabigatran 110 mg** nasledovne:

Liečba je plne hradenou (na úrovni najlacnejšieho lieku na ŠDL v danej referenčnej skupine) v prípade, že pacient spĺňa popri horeuvedených aspoň jednu z nasledovných podmienok:

- a) prekonal mozgovú prírodu, tranzitórny ischemický atak alebo systémovú embolizáciu (SEE), alebo**
- b) má vyššie riziko krvácania (vyjadrené v prípade fibrilácie predsiení škálou HAS-BLED ≥ 3), alebo anamnézu závažného krvácania alebo**
- c) vek ≥ 75 rokov, alebo**
- d) po potrebe iniciálneho parenterálneho podávania antikoagulancia dlhšie ako 2 dni pri liečbe žilovej trombózy a pľúcnej embólie, alebo**
- e) alergia alebo dokázaná intolerancia na rivaroxaban**

Bližšie odôvodnenie návrhu účastníka konania podľa tohto bodu 1. týchto pripomienok účastník konania uvádza v bodoch A) a B) nižšie.

A) Výskyt veľkého krvácania NOAK v randomizovaných klinických štúdiách (ďalej len „RKŠ“) u pacientov s fibriláciou predsiení (ďalej len „FP“)

Výsledky jednotlivých registračných RKŠ v indikácii sekundárnej prevencie cievej mozgovej príhody pri fibrilácii predsiení (SPAF, stroke prevention in atrial fibrillation) preukázali, že dabigatran v dávke 110 mg dvakrát denne, apixabán a edoxabán potvrdili v príslušných RKŠ signifikantnú redukciu veľkého krvácania v porovnaní so štandardnou liečbou warfarínom (Tab. 1)¹.

Tab. 1 Výskyt veľkého krvácania NOAK vs warfarín v RKŠ

Výskyt veľkého krvácania		
NOAK (RKŠ)	RR/HR vs. warfarín	Hodnota p
Apixaban 5/2,5 mg (ARISTOTLE)	0.69 , 0.60–0.80	p<0,0001
Rivaroxaban 20/15 mg (ROCKET-AF)	1.04 ; 0.90-2.30	P=0,58
Dabigatran 110 mg (RE-LY)	0.80 , 0.70–0.93	p=0,003
Dabigatran 150 mg (RE-LY)	0.94 , 0.82–1.08	P=0,41
Edoxaban 60/30 mg (ENGAGE AF-TIMI 48)	0.80 , 0.71–0.91	p<0,0001

Výsledky RKŠ potvrdili, že aj pacienti, ktorí sú vo zvýšenom riziku krvácania majú k dispozícii bezpečnú antikoagulačnú liečbu. Pre stratifikáciu rizika krvácaných komplikácií a identifikáciu je doporučená hodnotiaci škála HAS-BLED (Tab. 2), ktorá je zároveň doporučeným postupom pre identifikáciu pacientov s vysokým rizikom krvácania (HAS-BLED skóre 3 a viac bodov).²

Tab. 2 Hodnotiaci škála HAS-BLED

HAS-BLED rizikové faktory	Body
Hypertenzia	1
porucha renálnych alebo hepatálnych funkcií	1+1
CMP v anamnéze	1
krvácanie v anamnéze	1
labilné hodnoty INR	1
vyšší vek ako 65 rokov	1
lieky a abúzus alkoholu	1+1

Výsledky RKŠ sa premietli do prehľadového dokumentu a odporúčaní v publikácii CHEST journal (Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report) a to v znení³:

„Pre pacientov s FP a vysokým rizikom krvácania (HAS-BLED≥3) zvážte liek s najmenším rizikom krvácania dabigatran 110 mg, apixaban, edoxaban.“

V RKŠ RE-LY bol plnohodnotne študovaný nielen dabigatran 150 mg ale tiež dávka dabigatran 110 mg, redukovaná dávka „nových“ orálnych antikoagulancií (ďalej len „NOAK“), ktorá bola ako jediná študovaná na neselektívnej populácii pacientov s FP v RKŠ v indikácii SPAF⁴:

Táto skutočnosť sa premietla v roku 2018 do odborného dokumentu - praktickej príručky užívania NOAK u pacientov s fibriláciou predsiení, Európskej asociácie pre srdcové arytmie (The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

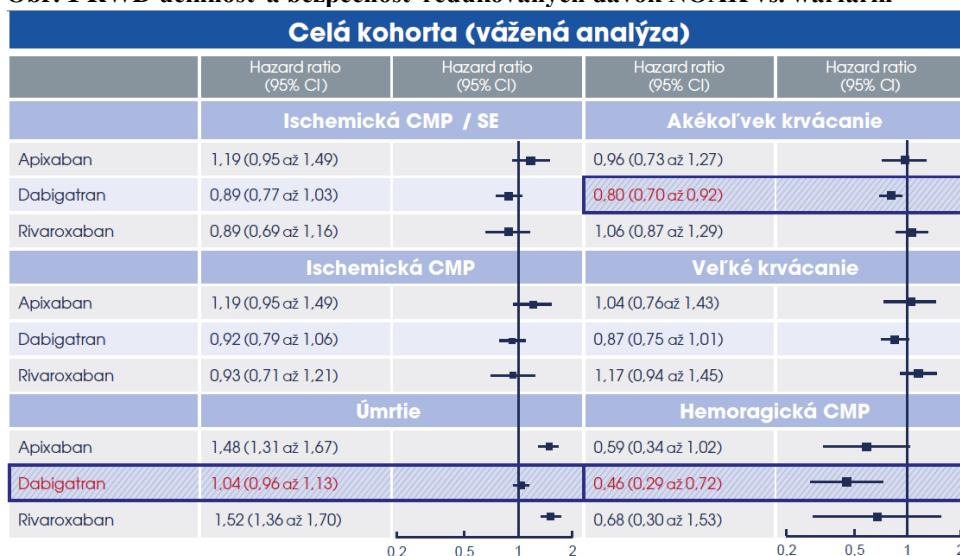
in patients with atrial fibrillation). Výber NOAK na základe liekových interakcií (bez žiadnej alebo pri jednej liekovej interakcii s vplyvom na plazmatickú koncentráciu NOAKu) a rizika krvácania ⁵:

„V prípade nemodifikovateľného rizika krvácania je potrebné zvažovať dabigatran 110 mg. Redukcia dávky apixabánu a rivaroxabánu sa neodporúča - účinnosť redukovanej dávky nebola dokázaná v štúdiách u neselektovanej populácie pacientov“

Bezpečnosť dabigatranu 110 mg bola tiež potvrdená aj nezávislými údajmi z reálnej klinickej praxe (RWD) a to najmä práca Nielsen a kolektív z roku 2017⁶. Cieľom práce Nielsen a kol. bolo analyzovať vzorku pacientov s nevalvulárnou FP, u ktorých bola iniciovaná antikoagulačná liečba VKA alebo NOAK v redukovanej dávke v období od 8/2011 do 2/2016. Dáta o skupine 55 644 pacientov pochádzajú z celonárodných databáz Dánskeho kráľovstva, ktoré je počtom obyvateľstva pribuzné Slovensku. Viaceré paralelne fungujúce registre už niekoľko desaťročí zhromažďujú údaje o každom občanovi Dánska. V tejto celonárodnej štúdií s vyvážením podmienenej pravdepodobnosti, s režimami s redukovanou dávkou perorálnych non - vitamin K dependentných antikoagulancií, bol apixabán v dávke 2,5 mg 2-krát denne v porovnaní s warfarínom spojený s trendom k vyššiemu výskytu ischemickej CMP 1.08 (0.85–1.38), zatiaľ čo pri použití rivaroxabánu 15 mg 1 krát denne 0.93 (0.71–1.21) a dabigatranu 110 mg 2 krát denne 0.92 (0.79–1.06) bol trend k nižšiemu výskytu tromboembolizmu. Výsledky neboli štatisticky významne odlišné.

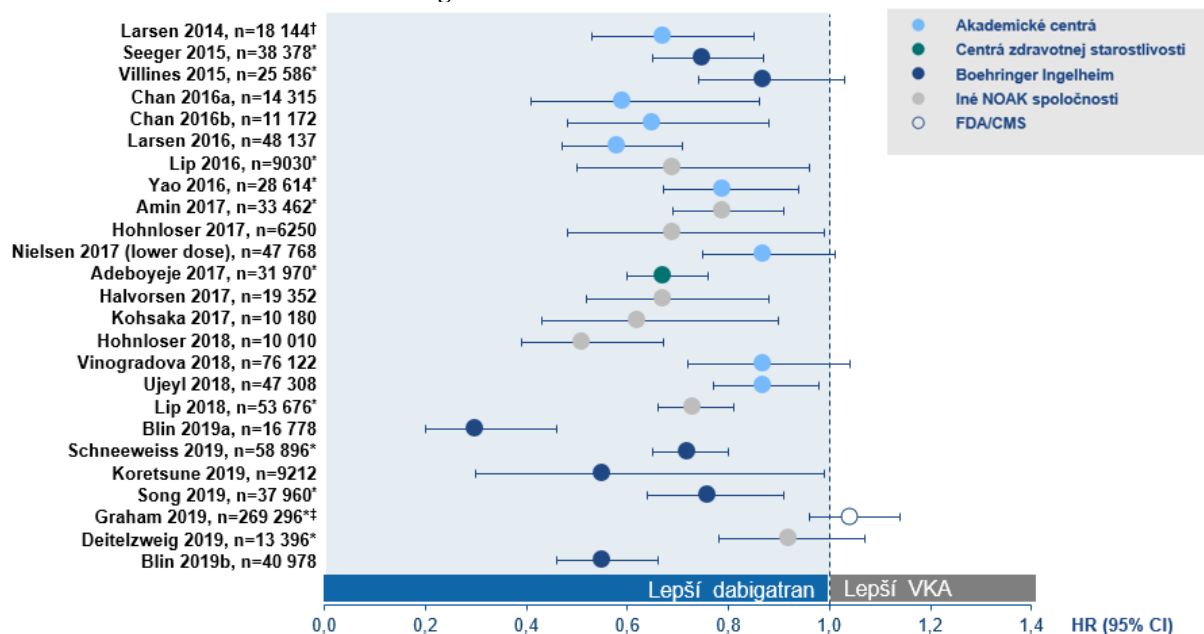
Výskyt krvácania (základného ukazovateľa bezpečnosti) bol v porovnaní s warfarínom štatisticky významne nižší len pri dabigatrane 0,80 (70-0,92), ale pri apixabáne 0,96 (0,73 - 1,27) a rivaroxabáne 1,06 (0,87 - 1,29) bol porovnateľný Obr. 1⁶.

Obr. 1 RWD účinnosť a bezpečnosť redukovaných dávok NOAK vs. warfarín



Údaje z reálnej praxe sú dôležité pre potvrdenie bezpečnostného profilu, ktorý sa preukázal v randomizovaných klinických štúdiách jednotlivých NOAK, ako aj napríklad zmieňovaná štúdia v Konani⁷. Dabigatran ako prvý NOAK schválený u pacientov s fibriláciou predsiení v indikácii SPAF potvrdzuje svoj bezpečnostný profil nielen v jednej konkrétnej štúdií, ale konzistentne v mnohých nezávislých štúdiách údajov z reálnej klinickej praxe už viac než 10 rokov.

Len v priebehu rokov 2014-2019 bolo v rôznych analýzach reálnej klinickej praxe sledovaných takmer milión pacientov. Ich výsledky konzistentne potvrdzujú bezpečnosť dabigatranu (Obr. 2).⁸⁻³²

Obr. 2 Riziko veľkého krvácania dabigatran vs. warfarín


Neslúži pre priame porovnanie, Metodologické kritériá pre analýzu zahŕňajú: dizajn nového užívateľa; dostupné upravené porovnania, napr. podmienenej pravdepodobnosti; pomer rizika pri veľkom krvácaní; primeraná veľkosť vzorky $\geq 3\,000$ pacientov; a analýzy publikované od roku 2014 do roku 2019. Možno použiť aj iné obmedzenia. * US dostupné sily dabigatranu 150 mg/75 mg BID (D150/75, †VKA-naivná vrstva, D150; ‡Veľké extrakraniálne krvácanie.

Na základe výsledkov RKŠ, ktoré potvrdila aj reálna klinická prax a tiež odporúčania medzinárodných odborných spoločností účastník konania konštatuje, že nie je žiadny medicínsky dôvod pre vylúčenie liečby dabigatranom 110 mg u pacientov s vysokým rizikom krvácania (HAS-BLED ≥ 3), a preto navrhuje zjednotiť znenie indikačného obmedzenia pre NOAK-y apixabán, edoxabán a dabigatran 110 mg pre rizikových pacientov s HAS-BLED skóre 3 viac bodov, a teda účastník konania navrhuje nahradiť znenie bodu b) dotknutej časti navrhovanej zmeny indikačného obmedzenia textom v nasledovnom znení:

b) má vyššie riziko krvácania (vyjadrené v prípade fibrilácie predsiení škálou HAS-BLED ≥ 3), alebo anamnézu závažného krvácania alebo

B) Výskyt veľkého GIT krvácania NOAK v RKŠ pri FP

Výsledky jednotlivých RKŠ pri FP preukázali, že len dabigatran v dávke 110 mg dvakrát denne, RR 1.04 (0.82–1.33); P=0.74 a apixabán HR 0.89 (0.70–1.15); P=0.37 majú porovnateľný výskyt gastrointestinálneho krvácania (Tab. 3) ¹.

Tab. 3 Výskyt veľkého GIT krvácania NOAK vs warfarín v RKŠ

Výskyt veľkého GIT krvácania		
NOAK (RKŠ)	RR/HR vs. warfarín	Hodnota p
Apixaban 5/2,5 mg (ARISTOTLE)	0.89 , 0.70–1.15	p=0,37
Rivaroxaban 20/15 mg (ROCKET-AF)	1.61 ; 1.30-1.99	p<0,001
Dabigatran 110 mg (RE-LY)	1.04 , 0.82–1.33	p=0,74
Dabigatran 150 mg (RE-LY)	1.48 , 1.19–1.86	p<0,001
Edoxaban 60/30 mg (ENGAGE AF-TIMI 48)	1.23 , 1.02–1.50	p=0,03

V prospech dabigatranu 110 mg v rizikových podskupinách pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení hovoria odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC 2016)¹. V prípade liečby NOAK, **dabigatran 110 mg 2-krát denne a apixabán 5 mg 2-krát denne** sú odporúčané u pacientov s vysokým rizikom gastrointestinálneho krvácania¹.

Tieto výsledky RKŠ a tiež výsledky z dánskych observačných registrov s dabigatranom sa premietli do prehľadového dokumentu úrovne “expert opinion”, z roku 2017, ktoré u pacientov s fibriláciou predsiení a vysokým rizikom GIT krvácania navrhujú ako prvú voľbu antikoagulačnej liečby - **apixabán 5 mg 2-krát denne a dabigatran 110 mg 2-krát denne**.³³

Tiež sa premietli do odporúčaní v publikácii CHEST journal (Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report) a to v rovnakom znení³:

„Pre pacientov s FP, ktorí majú vysoké riziko gastrointestinálneho krvácania navrhujeme dabigatran 110 mg alebo apixabán.“

Tieto výsledky tiež potvrdzujú výsledky prospektívneho multicentrického registra GLORIA AF, ktoré sú zahrnuté v aktuálnom SPC lieku Pradaxa a to ešte nižší výskyt gastrointestinálneho krvácanie ako v post hoc analýze štúdie RE-LY (0,60 príhod na 100 paciento-rokov vs. 1,29 príhod na 100 paciento-rokov)^{34,35}.

Na základe výsledkov randomizovaných klinických štúdií, údajov z reálnej klinickej praxe a odporúčaní odborných spoločností, ktoré klasifikujú dabigatran 110 mg ako najbezpečnejšiu voľbu u pacientov s vysokým rizikom GIT krvácania, účastník konania navrhuje zmenu v indikačnom obmedzení (ďalej aj ako „IO“) - odstránenie podmienky viazanej na neprítomnosť GIT ochorenia u pacientov vo veku nad 75 rokov a zjednotenie znenia IO pre NOAK-y apixabán, edoxabán a dabigatran 110 mg, a teda účastník konania navrhuje nahradiť znenie bodu c) dotknutej časti navrhovanej zmeny indikačného obmedzenia textom v nasledovnom znení:

c) vek \geq 75 rokov, alebo

2. Pripomienky a vyjadrenia účastníka konania k návrhu zmeny indikačného obmedzenia pre Dabigatran 150 mg

Pre dabigatran 150 mg navrhujeme zmeniť navrhované indikačné obmedzenie s ohľadom na účinnosť pri prevencii ICMF u pacientov s FP a výskytu GIT hemoragických komplikácií.

Vzhľadom na dáta z klinických štúdií (Evidence based medicine – EBM), odborné odporúčania a dáta z reálnej praxe navrhujeme, aby Ministerstvo zmenilo dotknutú časť navrhovanej zmeny indikačného obmedzenia pre **dabigatran 150 mg** nasledovne:

Liečba je plne hradenou (na úrovni najlacnejšieho lieku na ŠDL v danej referenčnej skupine) v prípade, že pacient spĺňa popri horeuvedených aspoň jednu z nasledovných podmienok:

- prekonal mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo systémovú embolizáciu (SEE), alebo**
- vysoké riziko arteriálneho tromboembolizmu definované CHADS-VASc \geq 2 u mužov a \geq 3 u žien alebo**
- vek \geq 75 rokov bez anamnézy vredovej choroby žalúdka alebo dvanástnika, bez anamnézy závažného GIT krvácania alebo**
- po potrebe iničiálneho parenterálneho podávania antikoagulancia dlhšie ako 2 dni pri liečbe žilovej trombózy a pľúcnej embólie, alebo**
- alergia alebo dokázaná intolerancia na rivaroxaban**

Bližšie odôvodnenie návrhu účastníka konania podľa tohto bodu 2. týchto pripomienok účastník konania uvádza v bodoch A) a B) nižšie.

A) Účinnosť dabigatranu na prevenciu ICMP u pacientov s FP

Výsledky série veľkých klinických štúdií s randomizovaným podávaním dabigatranu, rivaroxabánu, apixabánu a edoxabánu v porovnaní s warfarínom preukázali významnú superioritu NOAK voči warfarínu predovšetkým vo výraznom znížení výskytu intrakraniálneho krvácania a taktiež dabigatran v dávke 150 mg, apixabán a edoxabán významnú redukciu v kompozitnom ukazovateli účinnosť – celkový výskyt cievnej mozgovej príhody/systémovej embolizácie (CMP/SE)¹.

Cievna mozgová príhoda (CMP) vzniká najčastejšie v dôsledku zníženia krvného prietoku v ohraničenej oblasti mozgu, spôsobeného uzáverom zásobujúcej artérie krvnou zrazeninou. Táto tzv. ischemická náhla cievna mozgová príhoda predstavuje okolo 80 % všetkých CMP.³⁶

Novšie údaje z dánskych registrov uvádzajú približne 92% cievnych mozgových príhod je ischemických a 8% hemoragickej etiológie.³⁷ Dôležitým faktom v prevencii CMP u pacientov s FP je skutočnosť, že podľa Framinghamskej štúdie nevalvulárna FP zvyšuje 5 až 6 - násobne riziko ischemickej CMP a viac ako 20-30% všetkých cievnych mozgových príhod je v dôsledku FP³⁸.

Keďže ischemická cievna mozgová je najzávažnejšou a najčastejšou tromboembolickou komplikáciou fibrilácie predsiení, výskyt ischemickej cievnej mozgovej príhody bol tiež relevantným ukazovateľom účinnosti jednotlivých NOAK v príslušných RKŠ v indikácii SPAF.¹

Dabigatran v dávke 150 mg 2-krát denne ako jediný NOAK dokázal superioritu – významnú redukciu výskytu nielen hemoragickej, ale súčasne ischemickej cievnej mozgovej príhody v porovnaní s liečbou warfarínom RR 0,76 (0,59–0,97)P = 0,03, ostatné NOAK v prevencii ischemických CMP boli porovnateľné s liečbou warfarínom (Tab. 4)¹.

Tab. 4 Výskyt ischemickej CMP NOAK vs. Warfarín v RKŠ

Výskyt ischemickej CMP		
NOAK (RKŠ)	RR/HR vs. warfarín	Hodnota p
Apixaban 5/2,5 mg (ARISTOTLE)	0.92, 0.74–1.13	p=0,42
Rivaroxaban 20/15 mg (ROCKET-AF)	0.94; 0.75–1.17	p=0,58
Dabigatran 110 mg (RE-LY)	1.10, 0.88–1.37	p=0,42
Dabigatran 150 mg (RE-LY)	0.76, 0.59–0.97	p=0,03
Edoxaban 60/30 mg (ENGAGE AF-TIMI 48)	1.00, 0.83–1.19	p=0,97

Tieto výsledky RKŠ sa premietli do odborných odporúčaní a prehľadového dokumentu v publikácii CHEST journal (Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report)³.

Tieto odborné odporúčania navrhujú pre pacientov s FP a rekurentnou cievnu mozgovou príhodou/systémovou embolizáciou/transitórnym ischemickým atakom aj napriek dobrej kontrole antikoagulácie warfarínom (TTR ≥ 70%) liek so superioritou v účinnosti v prevencii ischemickej a hemoragickej cievnej mozgovej príhody – dabigatran 150 mg³, čo je jedným z hlavných aspektov z pohľadu terapeutickkej indikácie pre podanie antikoagulačnej liečby u pacientov s FP.

Pre stratifikáciu rizika tromboembolických príhod u pacientov s FP bola zostavená hodnotiacia škála rizikových faktorov tzv. CHA₂DS₂-VASc, ktorá určuje hlavné rizikové faktory ako vek nad 75 rokov a anamnéza prekonanej CMP/TIA/tromboembolizmu hodnotené 2 bodmi (Tab. 5). Pacienti s fibriláciou predsiení a CHA₂DS₂-VASc skóre 2 a viac bodov sú považovaní za vysoko rizikových z pohľadu tromboembolických príhod.³⁹

Tab. 5 Hodnotiacia škála CHA₂DS₂-VASc

CHA₂DS₂-VASc rizikové faktory	Body
Kongestívne SZ Znaky/symptómy SZ alebo objektívne dôkazy zníženej EFLK	1
Hypertenzia Pokojevý TK > 140/90 mmHg nameraný aspoň 2-krát alebo aktuálna antihypertenzívna liečba	1
Vek ≥75 rokov	2
Diabetes mellitus Glukóza nalačno > 125 mg / dl (7 mmol / l), alebo liečba perorálnymi antidiabetikami a / alebo inzulínom	1
Predchádzajúca MP, TIA alebo tromboembólia	2
Vaskulárne ochorenie Predchádzajúci IM, periférne artériové ochorenie alebo prítomnosť plakov v aorte	1
Vek 65–74 rokov	1
Pohlavie (ženské)	1

Keďže vek nad 75 rokov a prekonaná cievna mozgová príhoda sú hlavné rizikové faktory, avšak nie sú jediné, aj v populácii pacientov s fibriláciou predsiení bez dvoch hlavných rizikových faktorov máme sub - populáciu pacientov s vysokým rizikom tromboembolických príhod - CHA₂DS₂-VASc skóre 2 a viac bodov. Títo pacienti s FP si vyžadujú najmä účinnú antikoagulačnú liečbu, preto na základe vyššie uvedenej medicíny dôkazov dabigatran 150 mg ako jediný NOAK preukázal redukciu nielen hemoragickej, ale súčasne ischemickej cievnej mozgovej príhody, najčastejšej tromboembolickej komplikácie u pacientov s FP, u pacientov s vysokým rizikom trombembolizmu definované CHADS-VASc ≥ 2 u mužov a ≥ 3 u žien účastník konania navrhuje pre dabigatran v dávke 150 mg 2-krát denne nahradiť znenie bodu b) dotknutej časti navrhovanej zmeny indikačného obmedzenia textom v nasledovnom znení:

- b) vysoké riziko arteriálneho tromboembolizmu definované CHADS-VASc ≥ 2 u mužov a ≥ 3 u žien alebo**

B) Výskyt veľkého GIT krvácania NOAK v RKŠ u pacientov s FP

Výsledky jednotlivých randomizovaných klinických štúdií u pacientov s FP preukázali, že dabigatran v dávke 110 mg 2 krát denne, RR 1.04 (0.82–1.33); P=0.74 a apixabán HR 0.89 (0.70–1.15); P=0.37 majú porovnateľný výskyt gastrointestinálneho krvácania. Ostatné NOAK-y mali v príslušných randomizovaných klinických štúdiách zvýšený výskyt veľkých krvácaní do GIT v porovnaní s liečbou warfarínom (Tab.6)¹.

Tab. 6 Výskyt veľkého GIT krvácania NOAK vs warfarín v RKŠ

Výskyt veľkého GIT krvácania		
NOAK (RKŠ)	RR/HR vs. warfarín	Hodnota p
Apixaban 5/2,5 mg (ARISTOTLE)	0.89 , 0.70–1.15	p=0,37
Rivaroxaban 20/15 mg (ROCKET-AF)	1.61 ; 1.30-1.99	p<0,001
Dabigatran 110 mg (RE-LY)	1.04 , 0.82–1.33	p=0,74
Dabigatran 150 mg (RE-LY)	1.48 , 1.19–1.86	p<0,001
Edoxaban 60/30 mg (ENGAGE AF-TIMI 48)	1.23 , 1.02–1.50	p=0,03

Gastrointestinálne krvácanie, dokonca ani v prípade antikoagulačnej liečby, zvyčajne nespôsobuje smrť alebo trvalé závažné zdravotné postihnutie. Preto by výber orálnej antikoagulačnej liečby mal byť riadený hlavne s ohľadom na prevenciu cievnej mozgovej príhody.³³

Zvýšený výskyt GIT krvácania v randomizovaných klinických štúdiách u pacientov s FP preukázali rivaroxabán, edoxabán a dabigatran 150 mg.

Zvýšené riziko GIT krvácania nie je spájané s každou nozologickou jednotkou spojenou s ochorením gastrointestinálneho traktu, ale na základe dostupných údajov sú identifikované rizikové faktory, ktoré sa spájajú so zvýšeným rizikom GIT krvácania u antikoagulovaných pacientov s FP, a tým je anamnéza závažného GIT krvácania a peptické – žalúdočné a duodenálne vredy.⁴⁰⁻⁴²

Na základe vyššie uvedenej medicínskej argumentácie založenej na dôkazoch účastník konania navrhuje špecifikovať konkrétne nozologické jednotky pri GIT ochorení u pacientov vo veku 75 a viac rokov v bode c), a teda účastník konania navrhuje nahradiť znenie bodu c) dotknutej časti navrhovanej zmeny indikačného obmedzenia textom v nasledovnom znení:

- c) vek \geq 75 rokov bez anamnézy vredovej choroby žalúdka alebo dvanástnika, bez anamnézy závažného GIT krvácania, alebo**

II. ZÁVER

S ohľadom na vyššie uvedené skutočnosti účastník konania navrhuje, aby Ministerstvo zmenilo navrhované indikačné obmedzenie pre referenčné skupiny B01AE07 Dabigatranetexilát p.o. 110 mg a pre B01AE07 Dabigatranetexilát p.o. 150 mg v nasledovnej časti

„Liečba je hradenou (na úrovni najlacnejšieho lieku na ŠDL v danej referenčnej skupine) v prípade, že pacient splňa popri horeuvedených aspoň jednu z podmienok:

- a) prekonal mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo systémovú embolizáciu (SEE), alebo*
- b) vek \geq 75 rokov ak pacient nemá súčasne ochorenie GITu v anamnéze, alebo*
- c) po potrebe iniciálneho parenterálneho podávania antikoagulancia dlhšie ako 2 dni pri liečbe žilovej trombózy a pľúcnej embólie, alebo*
- d) alergia alebo dokázaná intolerancia na rivaroxaban“*

tak, že

pre B01AE07 Dabigatranetexilát p.o. 110 mg ho nahradí nasledovným znením:

Liečba je plne hradenou (na úrovni najlacnejšieho lieku na ŠDL v danej referenčnej skupine) v prípade, že pacient spĺňa popri horeuvedených aspoň jednu z podmienok:

- a) **prekonal mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo systémovú embolizáciu (SEE), alebo**
- b) **má vyššie riziko krvácania (vyjadrené v prípade fibrilácie predsiení škálou HAS-BLED ≥ 3), alebo anamnézu závažného krvácania alebo**
- c) **vek ≥ 75 rokov, alebo**
- d) **po potrebe iniciálneho parenterálneho podávania antikoagulancia dlhšie ako 2 dni pri liečbe žilovej trombózy a pľúcnej embólie, alebo**
- e) **alergia alebo dokázaná intolerancia na rivaroxaban**

a pre B01AE07 Dabigatranetexilát p.o. 150 mg ho nahradí nasledovným znením:

Liečba je plne hradenou (na úrovni najlacnejšieho lieku na ŠDL v danej referenčnej skupine) v prípade, že pacient spĺňa popri horeuvedených aspoň jednu z podmienok:

- a) **prekonal mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo systémovú embolizáciu (SEE), alebo**
- b) **vysoké riziko arteriálneho tromboembolizmu definované CHADS-VASc ≥ 2 u mužov a ≥ 3 u žien alebo**
- c) **vek ≥ 75 rokov bez anamnézy vredovej choroby žalúdka alebo dvanástnika, bez anamnézy závažného GIT krvácania, alebo**
- d) **po potrebe iniciálneho parenterálneho podávania antikoagulancia dlhšie ako 2 dni pri liečbe žilovej trombózy a pľúcnej embólie, alebo**
- e) **alergia alebo dokázaná intolerancia na rivaroxaban.**

S úctou,

Boehringer Ingelheim International GmbH
zast. MUDr. Hana Spitzerová
Corporate Affairs Director
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, organizačná zložka

Referencie:

1. Kirchhoff P et al., 2016 European Heart Journal, 2016; 38,2893–2962.
2. Hindricks G et al., European Heart Journal (2020) 00, 1-126
3. Lip YH, et al. CHEST Guideline and Expert Panel Report, 2018, 1121-1201
4. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-51
5. Steffel J. Et al, European Heart Journal (2018) 00, 1–64
6. Nielsen PB, et al. BMJ 2017;356:j510
7. Souverein PC et al. Br J Clin Pharmacol. 2020;1–13.
8. Adeboyeje et al. J Manag Care Spec Pharm 2017;23:968
9. Amin et al. Curr Med Res Opin 2017;33:1595
10. Blin et al. Br J Clin Pharmacol 2019a;85:432
11. Blin et al. Am J Cardiovasc Drugs 2019b;
12. Chan et al. Stroke 2016a;47:441
13. Chan et al. J Am Coll Cardiol 2016b;68:1389
14. Deitelzweig et al. J Am Geriatr Soc 2019;
15. Graham et al. Am J Med 2019;132:596
16. Halvorsen et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2017;3:28
17. Hohnloser et al. Clin Res Cardiol 2017;106:618
18. Hohnloser et al. Thromb Haemost 2018;118:526
19. Kohsaka et al. Curr Med Res Opin 2017;33:1955
20. Koretsune et al. J Cardiol 2019;73:204
21. Larsen et al. Am J Med 2014;127:650
22. Larsen et al. BMJ 2016;353:i3189
23. Lip et al. Thromb Haemost 2016;116:975
24. Lip et al. Stroke 2018;49:2933
25. Nielsen et al. BMJ 2017;356:j510
26. Schneeweiss et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2019;12:e005173
27. Seeger et al. Thromb Haemost 2015;114:1277
28. Song et al. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2019;19:213
29. Ujeyl et al. Eur J Clin Pharmacol 2018;74:1317
30. Villines et al. Thromb Haemost 2015;114:1290
31. Vinogradova et al. BMJ 2018;362:k2505
32. Yao et al. J Am Heart Assoc 2016;5:e003725
33. Diener HC et al., Eur Heart J. 2017 Mar 21;38(12):860-868.
34. Lip et al., Thromb Haemost 2014; 111: 933–942
35. SPC Pradaxa, 2020
36. Adams HP et al., . Stroke. 1993;24:35-41
37. Andersen KK et al. Stroke 2009
38. Camm AJ et al., Eur Heart J 2012 :2369–2429
39. Lip GY et al., Chest 2010;137(2):263-72
40. Chan et al., Gastroenterology 2015 Sep;149(3):586-95.e3
41. Barada et al., Journal of Clinical Gastroenterology 2009: 5-12
42. Elbatta et al., Gastroenterology 144(5):S-80