



**Stanowisko nr 75/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.
w sprawie finansowania sulodeksydu (Vessel Due F®)
w profilaktyce i leczeniu nefropatii cukrzycowej**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sulodeksydu (Vessel Due F®) w profilaktyce i leczeniu nefropatii cukrzycowej, w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia.

Uzasadnienie rekomendacji

Sulodeksyd powinien zapobiegać rozwojowi i postępowi nefropatii cukrzycowej, ale dostępne wyniki badań nie pozwalają na wiarygodne potwierdzenie tego efektu. Jednocześnie docelowa populacja chorych ze wskazaniami do stosowania sulodeksydu byłaby bardzo duża i nie może zostać objęta wnioskowanym programem terapeutycznym, a zarejestrowane wskazania nie obejmują wskazań objętych wnioskiem.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (pismo MZ-PL-460-5227-140/JO/08 z dnia 31 października 2008r.), na podstawie wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia.

Problem zdrowotny

Problem cukrzycy dotyczy prawie 5% polskiego społeczeństwa, przy czym 90% pacjentów choruje na cukrzycę 2 typu, a 10% - na cukrzycę typu 1. [1,2,3] Nefropatia cukrzycowa (cukrzycowa choroba nerek) stanowi jedno z najpoważniejszych powikłań cukrzycy gdyż może prowadzić do niewydolności nerek wymagającej stałej dializoterapii lub przeszczepu nerki. W Polsce chorzy z cukrzycą stanowią ok. 30% rozpoczynających przewlekłe leczenie dializacyjne. Nefropatia cukrzycowa wywołana jest uszkodzeniem naczyń krwionośnych kłębuszków nerkowych i występuje u około 35% chorych na cukrzycę. [4] Uszkodzenie kłębuszka zaczyna objawiać się w ok. 5 lat od zachorowania białkomoczem o rosnącym nasileniu (mikro i makroalbuminuria). Następnie dochodzi do upośledzenia filtracji oraz szklwienia kłębuszków i w konsekwencji do funkcjonalnego zniszczenia kłębuszka. Rozwojowi nefropatii sprzyjają zła kontrola glikemii oraz niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. W związku z wydłużaniem życia chorych i poprawą standardów leczenia częstość powikłań narządowych cukrzycy, w tym nefropatii cukrzycowej, ciągle wzrasta.

Obecna standardowa terapia

Elementem postępowania terapeutycznego w nefropatii cukrzycowej, podobnie do innych powikłań narządowych tej choroby, jest prawidłowa kontrola glikemii. Składa się na nią modyfikacja stylu życia, regularny wysiłek fizyczny, kontrola stężenia cukru we krwi, prawidłowe leczenie hipoglikemizujące.

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



Ponadto, wskazane jest leczenie innych schorzeń przewlekłych występujących pacjenta z cukrzycą, przede wszystkim nadciśnienia tętniczego, otyłości i dyslipidemii.

Proponowana terapia

Sulodeksyd stanowi mieszaninę średniocząsteczkowych glikozaminoglikanów (80% siarczanu heparanu i 20% siarczanu dermatanu) otrzymywanych z błony śluzowej jelit wieprzowych. Wykazuje działanie przeciwzakrzepowe poprzez hamowanie zaktywowanego czynnika X (Xa), zmniejszanie agregacji płytek krwi oraz aktywację układu fibrynolitycznego. Preparat w małym stopniu wpływa na trombinę. Sulodeksyd zmniejsza też lepkość krwi i stężenie lipidów (poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej). Utrata ujemnego ładunku błony podstawnej, warunkowanego przez obecność w nim glikozaminoglikanów, jest prawdopodobną przyczyną białkomoczu, m. in. w nefropatii cukrzycowej. Jest możliwe, że sulodeksyd uzupełnia niedobór glikozaminoglikanów błony podstawnej kłębuszków nerkowych i śródbłonna kłębuszków i naczyń krwionośnych. Wykazano też, że sulodeksyd zmniejsza aktywność TGF beta, który związany jest z procesami włóknienia mięszu nerki.

URPL² nie posiada Charakterystyki Produktu Leczniczego dla sulodeksydu. Dostępna jest jedynie ulotka dla pacjenta, która wymienia choroby naczyniowe z ryzykiem zakrzepicy żyłnej jako wskazanie rejestracyjne produktu. Wnioskowanym wskazaniem jest natomiast profilaktyka i leczenie nefropatii cukrzycowej. Ilość substancji czynnej w preparacie oraz zalecane w ulotce dawki wyrażone są w LSU (Lipasemic Units), ale ulotka nie podaje zalecanego dawkowania leku we wskazaniu zawartym we wniosku.

Skuteczność proponowanej terapii

Sulodeksyd jest lekiem o potencjalnym działaniu zapobiegającym progresji nefropatii cukrzycowej, ale brak dowodów na jego efektywność kliniczną w zakresie twardych punktów końcowych, jak np. schyłkowa niewydolność nerek, ogólna śmiertelność itp. Przedstawione dowody naukowe pochodzą w większości z niewielkich i mało wiarygodnych badań. Dwie duże, randomizowane próby nie wykazały istotnie lepszej od placebo kontroli albuminurii w zakresie dawkowania sulodeksydu poniżej 200 mg/dobę.

Ocenę wymienionych wyników badań utrudnia brak przelicznika dawki wyrażonej w LSU na dawki w miligramach, które były używane w badaniach klinicznych.

Bezpieczeństwo terapii

W znajdującej się w ulotce informacji o leku dla pacjenta mowa jest o sporadycznie występującym (po zastosowaniu roztworu do wstrzykiwań) bólu, pieczeniu, krwinkach w miejscu wstrzyknięcia. Po zastosowaniu kapsułek mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo-jelitowe z nudnościami, wymioty i ból w nadbrzuszu. Rzadko może wystąpić uczulenie z reakcją skórą. W badaniach klinicznych wskazywano działania niepożądane, które mogły doprowadzić do przerwania leczenia, jak rumień, biegunka, objawy ze strony układu mięśniowo – szkieletowego. Nie odnaleziono raportów działań niepożądanych dla sulodeksydu na stronach URPL, FDA³ oraz EMEA⁴.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawione analizy ekonomiczne i wpływu na budżet, ze względu na brak wiarygodnych badań klinicznych oraz szereg uogólnień, są mało wiarygodne.

Koszt inkrementalny w przypadku wprowadzenia do leczenia pacjentów z powikłaniami cukrzycy sulodeksydu w odniesieniu do leczenia chorych na cukrzycę bez zastosowania glikozaminoglikanów wynosi 511,15 zł dla horyzontu analizy wynoszącego 40 lat.

² URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

³ FDA – Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.

⁴ EMEA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Europejska Agencja Leków.

Obliczony przez wnioskodawcę inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej w przypadku wprowadzenia do leczenia pacjentów z powikłaniami cukrzycy sulodeksydu, w odniesieniu do leczenia chorych na cukrzycę bez zastosowania sulodeksydu wynosi 521,05 zł za zyskany rok życia, a inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów wynosi 567,54 zł za zyskany rok życia skorygowany o jakość.

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie wpływu na budżet płatnika publicznego, całkowity dodatkowy koszt refundacji preparatu Vessel Due F, ze 100% refundacją w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, w populacji zawężonej do chorych poniżej 60 lat z nefropatią cukrzycową, ze stwierdzoną mikroalbuminurią, u których nie można zastosować inhibitorów ACE, wyniesie dla budżetu NFZ około 5,7 mln zł w 1 roku refundacji, ok. 11,5 mln zł w drugim i ok. 17 mln zł w trzecim. Stwierdzono, że w 40-letnim horyzoncie czasowym, refundacja w ramach katalogu programów terapeutycznych dla chorych na cukrzycę zagrożonych progresją nefropatii cukrzycowej, w porównaniu do braku refundacji, spowoduje dodatkowe nakłady dla płatnika publicznego w wysokości średnio 316 554 zł rocznie.

Piśmiennictwo:

1. Tatoń J., Czech A., Barnaś M.: Intensywne leczenie cukrzycy typu 2. Rekomendacje dla lekarzy praktyków, Wyd. Lek. PZWL 2004, 15-167.
2. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003, 26, supl. A, 5.
3. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2005. Diabetologia Praktyczna 2004, t. 4, supl. D.
4. Kokot F.: Choroby wewnętrzne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 1996.