



**Stanowisko nr 2/1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r.
w sprawie finansowania prasugrelu (Efient®) w leczeniu miażdżycy
objawowej naczyń wieńcowych leczonej stentami metalowymi
lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki,
do 12 miesięcy od implantacji stentu w celu zapobiegania
zakrzepom, w ramach wykazu leków refundowanych**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna^a rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych prasugrelu (Efient®) w miażdżycy objawowej naczyń wieńcowych leczonej stentami metalowymi lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki, do 12 miesięcy od implantacji stentu w celu zapobiegania zakrzepom, w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prasugrel jest lekiem skutecznym, ale nowym, mało przebadanym pod kątem bezpieczeństwa. Jedyne, relatywnie krótkotrwałe, badanie wykazało istotny wzrost ryzyka poważnych krwawień oraz nowotworzenia, co wymaga weryfikacji w dłuższych obserwacjach. Ponadto, terapia prasugrelem byłaby wyraźnie droższa dla pacjenta w porównaniu do obecnego standardu postępowania. Wskazania proponowane we wniosku wykraczają swoim zakresem poza wskazania rejestracyjne prasugrelu. Wobec powyższych informacji, Rada nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych tego preparatu.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-8152-8/JM/09) z dnia 8 września 2009 r., na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych. Komplet dokumentów przekazano do Agencji 10 września 2009r.

Problem zdrowotny

Ostre zespoły wieńcowe (OZW, ang. Acute Coronary Syndroms, ACS) to grupa schorzeń wynikająca z nagłego ograniczenia lub ustania przepływu w tętnicach wieńcowych. Do ostrych zespołów wieńcowych należą: niestabilna choroba wieńcowa (ang. Unstable Angina, UA), zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. No ST Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI) oraz zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST Elevation Myocardial Infarction, STEMI). Przyczyną OZW może być zakrzep w miejscu pękniętej blaszki miażdżycowej, narastające ograniczenie przepływu przez stabilną blaszkę miażdżycową, a także nagły wzrost zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen (tachykardia, skok ciśnienia tętniczego).¹

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



Choroby układu krążenia stanowią główną przyczynę zgonów w krajach rozwiniętych. Wśród nich główną rolę odgrywają: choroba niedokrwienna serca, w tym zawał serca (Polsce w 2006 r. 50,0 tys. zgonów w tym zawał 23,1 tys., a więc odpowiednio 30% i 14% zgonów z powodu ogółu przyczyn krążeniowych), choroby naczyń mózgowych (38,4 tys. zgonów, 23% całej grupy), inne choroby serca (40,1 tys. zgonów, 24%) oraz miażdżyca (30,2 tys. zgonów, 18%).^{1,2}

Obecna standardowa terapia

Początkowe postępowanie jest podobne we wszystkich OZW, gdyż polega na ocenie stanu pacjenta i rozpoznaniu rodzaju OZW. Na tej podstawie zapada decyzja o pilności leczenia zabiegowego, przede wszystkim w postaci koronarografii i ewentualnej angioplastyki naczynia wieńcowego.^{3,4}

Uzupełnieniem strategii zabiegowej jest prawidłowa farmakoterapia, obejmująca przede wszystkim leki przeciwzakrzepowe, leki z grup: beatadrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów receptora angiotensynowego i inne.^{3,4}

Ważną rolę w leczeniu przeciwzakrzepowym odgrywają leki przeciwplatekcyjne: kwas acetylosalicylowy i kłopidogrel, podawane przed angioplastyką w dawkach nasycających (zwykle odpowiednio 300mg i 600mg), a następnie przewlekłe w dawkach 75mg. Są to leki poprawiające rokowanie pacjentów z OZW.^{3,4}

Proponowana terapia

Prasugrel hamuje aktywację i agregację płytek krwi poprzez trwałe wiązanie aktywnego metabolitu z klasą P2Y₁₂ receptorów ADP na płytkach krwi. W wyniku zastosowania dawki nasycającej prasugrelu, wynoszącej 60 mg, zahamowanie o ok. 80% agregacji płytek, indukowanej przez ADP, następuje w ciągu 15 minut, przy zastosowaniu 5 μM ADP, zaś w ciągu 30 minut przy zastosowaniu 20 μM ADP.⁵

Prasugrel zarejestrowany jest do stosowania w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, w celu zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z OZW, poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej angioplastyce wieńcowej. Oceniany wniosek wykraczał poza to wskazanie, gdyż obejmował również pacjentów poddawanych planowym angioplastyką, nie związanym z OZW.^{5,1}

Leczenie prasugrelem należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki nasycającej 60 mg i kontynuować leczenie dawką 10 mg podawaną raz na dobę, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym.⁵

Skuteczność proponowanej terapii

Efektywność kliniczną prasugrelu badano w jednym, dużym, wieloośrodkowym badaniu RCT o akronimie TRITON, gdzie porównywano strategię terapeutyczną leczenia OZW z zastosowaniem prasugrelu lub kłopidogrelu. Badanie przeprowadzono na 13 608 pacjentach, których obserwowano średnio przez 14,5 mies.¹

W zakresie pierwszorzędnego, złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub niezakończony zgonem udar mózgu) wykazano istotną przewagę prasugrelu nad kłopidogrelem – HR 0,81 (95% CI: 0,73-0,9); NNT 49. Nie udowodniono jednak istotnej różnicy w zakresie ryzyka zgonu z powodów sercowo-naczyniowych ani zgonu bez względu na przyczynę.¹

Prasugrel istotnie zmniejszał ryzyko zakrzepicy w stencie i potrzebę powtórnej angioplastyki.¹

Bezpieczeństwo terapii

Podstawowym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem prasugrelu jest istotny wzrost ryzyka krwawień, w tym krwawień z przewodu pokarmowego. Do grup szczególnego ryzyka należą pacjenci powyżej 75r.ż., chorzy o masie ciała nie przekraczającej 60kg, pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym oraz chorzy z wywiadem krwawienia z przewodu pokarmowego.⁵

Zgodnie z badaniem TRITON, w grupie prasugrelu istotnie wzrastała częstość krwawień nie związanych z operacjami pomostowania aortalno-wieńcowego: dla krwawień o dużym nasileniu - 2,4% vs 1,8%; HR 1,32 (95% CI: 1,03-1,68) a dla krwawień o mniejszym nasileniu - 2,7% vs 2,0%; HR 1,31 (95% CI: 1,04-1,66). Przekładało się to na wyższe prawdopodobieństwo zgonu z powodu krwawienia w grupie prasugrelu - 0,31% vs 0,07%; HR 4,19 (95% CI: 1,58-11,13); NNH 422.¹

W badaniu TRITON zaobserwowano statystycznie istotny wzrost zachorowań na nowotwory układu pokarmowego - 0,19% vs 0,06% (p=0,03).¹

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza ekonomiczna była polską adaptacją analizy zaprojektowanej i prowadzonej równoległe z badaniem TRITON. Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego w horyzoncie czasowym 40 lat. Obliczono wskaźnik ICUR na poziomie ok. 42,5 tys. złotych dla populacji ogólnej, ale w grupie pacjentów z cukrzycą wynik ten był lepszy i wynosił ok. 14,5 tys. złotych.¹

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że refundacja prasugrelu na zaproponowanych przez Wnioskodawcę zasadach mogłaby wiązać się z oszczędnościami rzędu 0,9 mln złotych w pierwszym roku, 1,7 mln w drugim i 2,8 mln złotych w trzecim roku refundacji.¹ Należy jednak podkreślić, że są to wyniki bardzo niepewne, oparte za założeniach zaproponowanych przez ekspertów klinicznych, różniących się istotnie w swoich opiniach.

NICE rekomenduje finansowanie prasugrelu jedynie we wskazaniach: STEMI, zakrzepica w stencie oraz u pacjentów z cukrzycą. SMC rekomenduje finansowanie prasugrelu w ramach wskazań rejestracyjnych.^{6,7}

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, przede wszystkim niezadowalający profil bezpieczeństwa i brak długoterminowych badań w tym zakresie, oraz niemożność zawężenia wskazań refundacyjnych do chorych z zakrzepicą w stencie w trakcie leczenia kłopidogrelem, Rada Konsultacyjna nie uznała za zasadne rekomendowanie finansowania preparatu Efient® ze środków publicznych.

Piśmiennictwo:

1. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę
2. Sytuacja zdrowotna ludności Polski. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-PZH. Warszawa 2008
3. Wytyczne dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z utrzymującym się uniesieniem odcinka ST. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST. Kardiologia Polska 2009; 67: 1 (supl. 2)
4. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. Kardiologia Polska 2007; 65: 8
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Efient
6. NICE TAG 182 Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. October 2009
7. SMC: prasugrel 5 and 10mg tablets (Efient®) No. (562/09) 07 August 2009