



**Stanowisko nr 73/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.
w sprawie finansowania eteksylanu dabigatranu (Pradaxa®)
w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych
u dorosłych pacjentów po przebytej planowej
alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych, przez okres jednego roku, eteksylanu dabigatranu (Pradaxa®) w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach wykazu leków refundowanych, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej heparyny drobnocząsteczkowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo dabigatranu nie różnią się od efektywności heparyn. Zaletą tego leku jest podawanie go doustnie, co jest wygodniejsze i może poprawić stosowanie się pacjentów do zaleceń. Brak wiarygodnej analizy efektywności kosztów wskazuje na potrzebę ponownej oceny tej technologii, a stosowanie leku przez 1 rok powinno dostarczyć danych dotyczących rzeczywistej praktyki w Polsce.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7136-1/JO/08) z dnia 4 września 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie preparatu (Pradaxa®) w wykazach leków refundowanych, złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), na którą składają się zakrzepica żylna i zatorowość płucna, jest potencjalnie śmiertelną chorobą spowodowaną tworzeniem i migracją skrzeplin w naczyniach żylnych. W sytuacji zastoju żylnego, zmian lepkości krwi lub uszkodzenia naczynia krwionośnego może dojść do nieprawidłowego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, upośledzającego miejscowo przepływ krwi. Zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych objawia się głównie niesymetrycznym ociepleniem i obrzękiem kończyny, jest charakterystyczna dla osób obłożnie chorych i ustępując może pozostawić charakterystyczne zmiany skórne, tzw. „zespół pozakrzepowy”. Jeżeli fragmenty skrzepliny docierają do płuc wywołują zator którejś z tętnic płucnych, co objawia się niepokojem, dusznością, kaszlem, czasem krwiopluciem. Czynnikiem ryzyka zatorowości są przewlekłe unieruchomienie, zapalenie żył, zabiegi chirurgiczne, nowotwory,

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



zaburzenia hematologiczne, doustne środki antykoncepcyjne, palenie papierosów. Masywny zator płuc jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. W populacji ogólnej częstość występowania pierwszego epizodu ŻChZZ określa się na 0,5/1000/rok. Wzrasta ona wraz z wiekiem od 0,25/1000/rok poniżej 40 r.ż. do ponad 3/1000/rok w wieku 85-89 lat. Na oddziałach chirurgicznych ryzyko występowania choroby jest od 6 do 20 razy większe niż w populacji ogólnej, na oddziałach internistycznych rozwija się u 10 – 20 % chorych powyżej 40 r.ż., którzy byli hospitalizowani przez więcej niż 6 dni i byli unieruchomieni przez mniej niż 3 dni przed przyjęciem do szpitala. Zapadalność w Polsce wynosi 50 000 przypadków na rok dla zakrzepicy żył głębokich i 20 000 przypadków na rok dla zatoru tętnicy płucnej (objawowy). [1]

Obecna standardowa terapia

Podstawowym postępowaniem w ŻChZZ jest profilaktyka. W miarę możliwości należy usuwać czynniki ryzyka oraz stosować metody fizykalne, przede wszystkim szybkie uruchomienie pacjenta, ale także pończochy o stopniowanym ucisku. W praktyce klinicznej stosuje się głównie preparaty heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach profilaktycznych podawane w podskórnych wstrzyknięciach. W razie potrzeby długotrwałej profilaktyki u pacjentów bez możliwości usunięcia czynników ryzyka można stosować również doustne pochodne kumaryny, które ograniczają produkcję czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. Efekt przeciwkrzepliwy osiągany dzięki tym preparatom jest relatywnie łatwy do odwrócenia w razie powikłań krwotocznych. [1]

W leczeniu ŻChZZ, w zależności od stanu klinicznego, stosuje się trombolizę, wlew dożylny z heparyny niefrakcjonowanej, chirurgiczną trombektomię, heparyny drobnocząsteczkowe w dawkach terapeutycznych. [1]

Proponowana terapia

Eteksylan dabigatranu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym substancja ta szybko się wchłania i ulega przemianie do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu. Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną. [2]

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe wskazują na porównywalną do enoksaparyny efektywność kliniczną dabigatranu w zakresie prewencji ŻChZZ u pacjentów poddanych operacjom alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych przedstawionych badań klinicznych typu „non-inferiority” były nieistotne statystycznie, co pozwala przyjąć, że dabigatran jest niegorszy od enoksaparyny.

Ponadto, niektóre analizy w podgrupach sugerowały lepszą efektywność kliniczną wyższych dawek dabigatranu, 220mg zamiast 150mg. [3]

Bezpieczeństwo terapii

Najczęściej obserwowanym w badaniach działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące ogółem u około 14% pacjentów. Częstość występowania dużych krwawień (w tym krwawień z ran) wynosiła poniżej 2%. W przeciwieństwie do innych leków stosowanych w profilaktyce ŻChZZ, brak jest preparatów szybko odwracających działanie dabigatranu. [2]

Należy jednak zauważyć, że wyniki przedstawionych badań klinicznych wskazują na podobny do enoksaparyny profil bezpieczeństwa w zakresie powikłań krwotocznych, bez względu na dawkę dabigatranu. [3]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza ekonomiczna jest mało wiarygodna. W przypadku podobnej efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa, należało przedstawić analizę minimalizacji kosztów wskazującą na realny wpływ dwóch czynników, ceny preparatów i kosztów opieki pielęgniarstwa, na wymiar ekonomiczny profilaktyki ŻChZZ, a nie wątpliwą analizę kosztów-użyteczności.

Przedstawione analizy sugerują oszczędności płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia refundacji dabigatranu, ale ich wyniki są bardzo wrażliwe na przyjęte założenia i zależne głównie od kosztów opieki pielęgniarstwa nad pacjentami, którzy wymagają pomocy wykwalifikowanego personelu w podawaniu enoksaparyny.

W Anglii i Szkocji uznano dabigatran za podobnie kosztowo-efektywny jak heparyny drobnocząsteczkowe.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko eksperckie - Prof. dr hab. n. med. Jan Kulig - Konsultant Krajowy w dziedzinie chirurgii ogólnej.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pradaxa® - EMEA.
3. Analizy przedstawione przez wnioskodawcę.