



**Protokół z posiedzenia 20/2008 Rady Konsultacyjnej  
w dniu 22 grudnia 2008 roku  
Warszawa, siedziba Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**Obecni członkowie Rady:**

Dr hab. n. med. Anna Jabłecka  
Dr hab. n. med. Romuald Krajewski (Wiceprzewodniczący Rady,  
obecny od punktu 3.3)  
Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa (obecny do punktu 5.2)  
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński (obecny do punktu 4.3)  
Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec  
Prof. dr hab. n. hum. Zbigniew Szawarski (obecny od punktu 5.0)  
Lek. Rafał Zyśk (obecny od punktu 2.3)  
Prof. dr hab. n. med. Jacek Spławiński

**Pracownicy Agencji**

Łukasz Andrzejczyk  
Mgr Lidia Becla  
Dr n. med. Zbigniew J. Król  
Urszula Machowska  
Mgr Aleksandra Zagórska  
Mgr Tymoteusz Iwańczuk  
Mgr Anna Wijata  
Mgr Anna Chodacka

**Nieobecni członkowie Rady:**

Prof. dr hab. n. med. Janusz Limon  
Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasiński  
Prof. dr hab. n. med. Rafał Suwiński

**Osoby zaproszone**

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Marczyński      Prezes Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego –  
w imieniu Konsultanta Krajowego w dziedzinie ortopedii i traumatologii  
(udział w posiedzeniu w zakresie punktu 3.3)

Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak      Prezes Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, Kierownik Katedry  
i Kliniki chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego  
Uniwersytetu Medycznego (udział w posiedzeniu w zakresie punktu 5.4)

**1. Rozpoczęcie posiedzenia**

Posiedzenie rozpoczęło się o godzinie 10:45. Rada w drodze głosowania przyjęła propozycję porządku posiedzenia przedstawioną przez Wiceprzewodniczącego Rady, Andrzeja Lewińskiego, który poprowadził obrady w zakresie punktów 1.0 – 4.9. Dalszej części posiedzenia przewodził Przewodniczący Rady, Romuald Krajewski.

**2. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania fondaparinuxu (Arixtra®) w przedłużonej profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych, w ramach wykazu leków refundowanych.**

**1.1 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady zgłosili następujące potencjalne konflikty interesów:

- Michał Myśliwiec – wykład dla firmy Sanofi-Aventis, produkującej preparat Clexane,



- Ryszard Kurzawa – udział w Kongresie w Barcelonie sponsorowanym przez firmę GlaxoSmithKline, główny badacz w badaniu klinicznym GSK oceniającym Seretide vs propionian flutykazonu, prowadzone wykłady na konferencjach szkoleniowych sponsorowanych przez GSK, a także przez firmę Berlin-Chemie Menarini Polska Sp. z o.o.

Rada wyłączyła Ryszarda Kurzawę z głosowania w sprawie finansowania fondaparinuxu (Arixtra<sup>®</sup>), eteksylanu dabigatranu (Pradaxa<sup>®</sup>) i bemiparinum natricum (Zibor<sup>®</sup>).

## 1.2 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Aleksandra Zagórska

Wniosek dotyczy umieszczenia preparatu Arixtra na wykazie leków refundowanych (pismo MZ z dnia 31.03.2008) we wskazaniu:

- przedłużona profilaktyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych (wg analizy wnioskodawcy);
- zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych, takich jak operacja złamania szyjki kości udowej, duże zabiegi operacyjne stawu kolanowego lub operacja wymiany stawu biodrowego (wg pisma firmy GlaxoSmithKline z dnia 19.10.2008).

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie fondaparinuxu do obrotu wydano 21 marca 2002 r. i przedłużono je dnia 21 marca 2007 r.

Lek uzyskał rejestrację EMEA w 5 wskazaniach:

- zapobieganie żylnym incydentom zakrzepowo-zatorowym (VTE) u pacjentów poddawanych dużym operacjom ortopedycznym kończyn dolnych, takich jak: operacja złamania szyjki kości udowej, duże zabiegi operacyjne stawu kolanowego lub operacja wymiany stawu biodrowego;
- zapobieganie VTE u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, u których istnieje duże ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, np. pacjenci operowani z powodu nowotworu w jamie brzusznej;
- zapobieganie VTE u pacjentów internistycznych, którzy są w grupie dużego ryzyka wystąpienia VTE i którzy są unieruchomieni z powodu ostrej choroby, takiej jak niewydolność serca i (lub) ostre zaburzenia oddechowe i (lub) ostre zakażenia lub choroba zapalna;
- leczenie niestabilnej choroby wieńcowej lub zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST w elektrokardiogramie (UA/NSTEMI) u pacjentów, u których nie ma wskazań do pilnego (<120minut) wykonania zabiegu inwazyjnego (PCI);
- leczenie zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST w elektrokardiogramie (STEMI) u pacjentów leczonych trombolitycznie lub niepoddanych początkowo innemu leczeniu reperfuzyjnemu.

Na chorobę zakrzepowo-zatorową składają się zakrzepica żylna i zatorowość płucna. W populacji ogólnej częstość występowania pierwszego epizodu żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej określa się na 0,5/1000/rok. Ryzyko choroby wzrasta wraz z wiekiem, na oddziałach chirurgicznych ryzyko występowania choroby jest od 6 do 20 razy większe niż w populacji ogólnej. Zapadalność na zakrzepicę żył głębokich w Polsce wynosi 50 000/rok, natomiast zapadalność na zator tętnicy płucnej (objawowy) wynosi 20 000/rok.

Do interwencji stosowanych w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach należą: wczesne uruchomienie, pończochy elastyczne, przerywany ucisk pneumatyczny kończyn dolnych, podawanie heparyny niefrakcjonowanej drogą dożylną, podawanie heparyny drobnocząsteczkowej drogą podskórną (dalteparyny, enoksaparyny, iniekcje nadroparyny), podawanie leków antykoagulacyjnych i kwasu acetylosalicylowego.

Preparat Arixtra (2,5 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka) jest syntetycznym i selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika Xa, nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek. Sugerowana przez producenta cena brutto za 1 opakowanie wynosi ■■■ zł, cena netto - ■■■ zł, cena brutto dziennej dawki wynosi ■■■ zł, koszt 1 opakowania z perspektywy NFZ - ■■■ zł, kategoria refundacyjna - 100%.

Do analizy efektywności klinicznej włączono 7 randomizowanych badań klinicznych: 6 porównujących fondaparinuks versus enoksaparyna i jedno fondaparinuks versus dalteparyna. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniach było występowanie bezobjawowego lub objawowego DVT (zakrzepica żył głębokich) i/lub PE (zator tętnicy płucnej) wykrywanych flebografią. Okres leczenia wynosił od 5-11 dni. Nie było badań porównujących bezpośrednio fondaparinuks z enoksaparyną w profilaktyce przedłużonej.

Wyniki metaanalizy wnioskodawcy wskazują, że fondaparinuks powoduje zmniejszenie ryzyka względnego wystąpienia VTE o 55% w porównaniu z enoksaparyną i o 47% w porównaniu z heparynami drobnocząsteczkowymi (HDCz), a także powoduje zmniejszenie ryzyka względnego wystąpienia DVT o 57% w porównaniu z enoksaparyną (48% z HDCz). Przedstawione wyniki były istotne statystycznie.

W opinii EMEA, dla pacjentów leczonych fondaparinuksem albo enoksaparyną, ale nie ocenianych odnośnie pierwszorzędowego punktu końcowego (nie wykonano flebografii) częstość występowania objawowego VTE pomiędzy 12 dniem, a 49 dniem nie różniła się w grupie leczonej fondaparinuksem i enoksaparyną (fondaparinuks 1,3%, enoksaparyna 1,0%).

Tylko jedno badanie (Penthifra Plus) porównujące fondaparinuks z placebo przez  $21 \pm 2$  dni miało na celu potwierdzenie skuteczności fondaparinuksu w przedłużonej profilaktyce. Badanie jednak posiadało wiele ograniczeń utrudniających ekstrapolację otrzymanych wyników na szerszą populację. Ograniczenia badania to zbyt krótki okres follow-up (w związku z czym przypadki występowania objawowych VTE po 25 dniu są nieznane), zbyt mała populacja, populacja ograniczona tylko do pacjentów po złamaniu szyjki kości udowej. Wynik badania był istotny statystycznie na korzyść fondaparinuksu.

Istnieje 6 badań porównujących heparynę niskocząsteczkową z placebo w przedłużonej profilaktyce. Brak badań porównujących bezpośrednio fondaparinuks z enoksaparyną w profilaktyce przedłużonej.

CPMP (Committee For Proprietary Medicinal Products) nie uważa, że ogólna rekomendacja dotycząca stosowania przedłużonej profilaktyki jest uzasadniona. Wyniki badań wspierają zmiany w rejestracyjnym pozwoleniu na przedłużoną profilaktykę u pacjentów, u których lekarz stwierdziłby zwiększone ryzyko zakrzepowe.

W grupie fondaparinuksu w porównaniu z enoksaparyną wykazano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia krwawień o dużym nasileniu o 49%, a także wykazano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia krwawień prowadzących do reoperacji o 86%. Nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu do 11 i 49 dni po zabiegu. Brak również istotnych różnic w ryzyku wystąpienia krwawień powikłanych zgonem oraz krwawień o niewielkim nasileniu. Obecnie nie jest znane antidotum na działanie przeciwkrzepliwie fondaparinuksu.

Analiza kosztów efektywności stosowania preparatu Arixtra w porównaniu z enoksaparyną w przedłużonej profilaktyce została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przy założeniu refundacji na poziomie 100%. Horyzont analizy wynosił 5 lat i został podzielony na przedziały czasowe: dzień 1 - 11, dzień 12 - 30, dzień 31 - 90, dzień 91 - 365, rok 2, rok 3, rok 4, rok 5, charakteryzujące się innymi prawdopodobieństwami wystąpienia poszczególnych zdarzeń. Ograniczeniem analizy jest fakt, że zsumowano liczby wystąpienia epizodów zakrzepowych w każdej grupie, zamiast przeprowadzić metaanalizę, co podważa

wiarygodność wyników. Uwzględniono koszty profilaktyki, terapii działań niepożądanych, terapii zakrzepicy żył głębokich, terapii zatorowości płucnej, terapii lekkiego oraz ciężkiego zespołu pozakrzepowego (obejmuje procedury szpitalne, farmakoterapie i wizyty ambulatoryjne). Przy ocenie kosztów farmakoterapii założono, że koszty leków zużytych w trakcie leczenia szpitalnego ponosi świadczeniodawca i nie są one istotne z perspektywy płatnika publicznego. Model Markowa wykorzystano od 2 roku analizy. W analizie brak danych dotyczących ryzyka wystąpienia objawowych epizodów ŻChZZ przy zastosowaniu fondaparinuksu, ze względu na skринingowe badania angiograficzne wykrywano zmiany bezobjawowe nie dopuszczając do rozwoju objawowych. Wartości ryzyka w przypadku prewencji enoksaparyną obliczono, jako wartość dla fondaparinuksu, skorygowana o ryzyko względne wystąpienia zdarzeń objawowych i bezobjawowych łącznie. W profilaktyce przedłużonej w obliczeniach wykorzystano prawdopodobieństwo zdarzeń objawowych zaobserwowanych dla przedłożonej profilaktyki fondaparinuks vs placebo oraz ryzyko względne ŻChZZ dla fondaparinuks vs enoksaparyna w badaniach dotyczących 7-dniowej profilaktyki.

Wynik analizy wskazuje, że zastosowanie preparatu Arixtra w dawce 2,5 mg w porównaniu do enoksaparyny 40 mg w prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po rozległym zabiegu chirurgicznym wyniósł 0,01 LYG w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie analizy wynoszącym 5 lat. Zastąpienie preparatem Arixtra enoksaparyny (w dawce 40 mg) w przedłużonej prewencji żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po rozległych zabiegach chirurgii ortopedycznej wiąże się z kosztem wynoszącym 21 603 zł.

W analizie wpływu na budżet ograniczono się do oszacowania wielkości populacji, która będzie stosować preparat w warunkach ambulatoryjnych w ramach przedłużonej profilaktyki po zabiegach ortopedycznych. Założono udział w rynku sprzedaży preparatów z tej grupy terapeutycznej na poziomie 5% w pierwszym roku refundacji, 10% w drugim oraz 15% w trzecim, czwartym i piątym roku od wprowadzenia na listy refundacyjne. Wyliczono ryzyko względne występowania punktów końcowych poprzez dodanie liczby pacjentów z danym zdarzeniem z 2 badań (a nie np. metaanalizę) oraz podzielne takiej sumy przez sumę wszystkich pacjentów w obu badaniach. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika wskazują, że refundacja preparatu Arixtra w przedłużonej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po alloplastyce stawu biodrowego, stawu kolanowego lub zespoleniu złamania kości udowej generuje dodatkowe koszty z perspektywy płatnika publicznego w wysokości 3,6 mln zł. w 1 roku do 11,3 mln zł w 5 roku.

Konsensus polski 2008 mówi o rekomendowaniu fondaparinuksu w chirurgii ogólnej oraz protezoplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Lek ten może być stosowany u pacjentów z HIT (małopłytkowość wywołana heparyną) i w złamaniach bliższego odcinka kości udowej.

W opinii Szwedzkiej Agencji HTA, SBU 2004 terapia Fondaparinuksem od 5 do 9 dni związana jest z niższym ryzykiem występowania głębokiej zakrzepicy żył (diagnozowanej przez flebografię kończyny dolnej) w porównaniu do HDCz, jednak korzyść dla pacjentów jest niepewna.

Fondaparinuks jest finansowany w Wielkiej Brytanii (na poziomie 100%), Austrii (100%), Australii, Francji (65%), Niemczech (90%), Grecji (100%), Holandii (100%), we Włoszech (100%), Słowacji (100%), Szwecji i Hiszpanii (90%).

### **1.3 Prezentacja stanowiska członka Rady – Anna Jablecka**

Firma GlaxoSmithKline wnosi o umieszczenie na wykazach leków refundowanych fondaparinuksu w przedłużonej profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych dużym zabiegom ortopedycznym kończyn dolnych, takich jak operacja złamania szyjki kości udowej, duże zabiegi operacyjne stawu kolanowego lub operacja wymiany stawu biodrowego. Lek nie jest dostępny w Polsce w otwartej refundacji, ani w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.



Na oddziałach chirurgicznych ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest od 6 do 20 razy większe niż w populacji ogólnej i wzrasta wraz z wiekiem. Jeżeli nie stosuje się profilaktyki, ryzyko wystąpienia zakrzepicy żył głębokich u chorych poddawanych planowej operacji wymiany dużego stawu oraz chorych ze złamaniem szyjki kości udowej wynosi ok. 50%. Z badań dotyczących jawnej klinicznie zakrzepicy żył głębokich i zatoru tętnicy płucnej wynika, że zwiększone ryzyko w okresie pooperacyjnym utrzymuje się przez ok. 3 miesiące.

Zalecenia klasy A (dowody pochodzące z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, w których uzyskano zgodne wyniki i które bezpośrednio odnoszą się do populacji docelowej) obejmują podawanie HDCz zgodnie z zaleceniami producenta, a także podawanie fondaparinuksu oraz stosowanie przerywanego ucisku pneumatycznego (PUP) lub technologii impulsów stóp (FIT) w połączeniu ze stosowaniem PSU (pończochy o stopniowanym ucisku). Preferowaną metodą profilaktyki w okresie szpitalnym (3-6 dni) jest podawanie HDCz lub fondaparinuksu. Stosowanie PUP lub FIT w połączeniu z PSU jest alternatywnym postępowaniem, równoważnym podawaniu HDCz, jeżeli chirurg lub anestezjolog obawia się ryzyka krwawienia po podawaniu tych leków u wszystkich lub niektórych chorych.

Profilaktykę za pomocą HDCz można rozpoczynać przed operacją lub po niej, zależnie od przyjętego schematu postępowania (zalecenia klasy A). Podawanie fondaparinuksu należy rozpoczynać co najmniej po 6-8 godzinach od operacji. Profilaktykę tymi lekami należy kontynuować przez 4-6 tygodni (HDCz – zalecenia klasy A, fondaparinuks – zalecenia klasy C, w planowej wymianie stawu kolanowego – zalecenia klasy B).

Arixtra jest wielocukrem, syntetycznym, selektywnym inhibitorem aktywnego czynnika Xa. Działanie leku hamuje powstawanie trombiny jak i tworzenia się zakrzepu. Fondaparinuks nie inaktywuje trombiny (aktywnego czynnika II) i nie ma wpływu na czynność płytek.

Z metaanaliz efektywności klinicznej wynika korzystna różnica skuteczności fondaparinuksu, w porównaniu do HDCz (enoksaparyna i dalteparyna) w odniesieniu do wystąpienia ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, wystąpienia zakrzepicy żył głębokich oraz braku różnicy w odniesieniu do występowania zatorów tętnicy płucnej powikłanego i niepowikłanego zgonem. Fondaparinuks w porównaniu z endoksaparyną wykazuje zwiększone ryzyko względne krwawień o dużym nasileniu wymagających przetoczenia co najmniej 2 jednostek krwi. Nie ma antidotum, które odwróciłoby działanie przeciwzakrzepowe fondaparinuksu (siarczan protaminy nie wykazuje właściwości neutralizujących wobec fondaparinuksu). W przypadku wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu należy rozważyć zastosowanie czynnika rVIIa (zalecenia klasy C).

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej wykazano, że stosowanie fondaparinuksu we wnioskowanych wskazaniach wygeneruje dodatkowe koszty na poziomie ok. 3,6 mln zł w pierwszym roku refundacji.

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że występuje względnie porównywalna skuteczność kliniczna fondaparinuksu i HDCz. Porównanie fondaparinuksu z HNF (heparyna niefrakcjonowana) i endoksaparyną w leczeniu wstępnym ŻChZZ wykazuje, że każdy lek niesie takie samo ryzyko wystąpienia dużych krwawień (1,1 – 1,3%). Metaanalizy oceniające ryzyko wystąpienia krwawień o dużym nasileniu wskazują na zwiększone ryzyko tego powikłania dla fondaparinuksu. Okres półtrwania heparyn wynosi 4,5-6,5 h, a fondaparinuksu 17 – 20 h. Im dłuższy  $t_{1/2}$ , tym większe ryzyko powikłań krwotocznych. Dodatkowo nie ma antidotum, które odwróciłoby działanie przeciwzakrzepowe fondaparinuksu. Wnioskowane wskazania dla fondaparinuksu, w stosunku do porównywalnych pod względem skuteczności klinicznej stosowanych w Polsce farmakoterapii, wygenerują dodatkowe koszty dla płatnika publicznego.

### **3. Przygotowanie rekomendacji 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, w ramach wykazów leków refundowanych.**

#### **1.4 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Aleksandra Zagórska**

Wniosek dotyczy umieszczenia preparatu Pradaxa na wykazie leków refundowanych (pismo MZ z dnia 04.09.2008 r. i 07.10.2008 r.) we wskazaniu prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego. Preparat jest zarejestrowany w EMEA w wymienionych powyżej wskazaniach. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu - 18 marca 2008 r.

Eteksylan dabigatranu jest lekiem doustnym, niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu substancja 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. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną. Sugerowana przez producenta cena brutto najmniejszego opakowania (dawka 110 mg, 30 tabletek)/DDD wynosi ■■■ zł.

Do analizy włączono 3 pierwotne badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo dabigatranu versus enoksyparyna. Analizę podzielono ze względu na subpopulacje, na podstawie włączonych badań: pacjentów po operacyjnym protezowaniu stawu kolanowego, biodrowego, biodrowego lub kolanowego. Dwa z przedstawionych badań były badaniami III fazy i dotyczyły stawu kolanowego i stawu biodrowego, a jedno było badaniem II fazy, które miało na celu ustalenie bezpiecznej i skutecznej dawki dabigatranu. Badania III fazy będące badaniami typu non-inferiority potwierdziły nie gorszą skuteczność dabigatranu w porównaniu do enoksaparyny. Wyniki wskazują na mniejszy odsetek występowania żylnych chorób zatorowo-zakrzepowej przy dawce 220 mg dabigatranu. Punkty końcowe są punktami złożonymi i obejmują wszystkie epizody żylnych chorób zatorowo-zakrzepowej, przy czym pierwszy punkt końcowy obejmuje wszystkie zgony, a drugi tylko zgony spowodowane chorobą zakrzepowo-zatorową. Niektóre wyniki wskazują na gorszą skuteczność dawki 150mg/dobę. Badanie II fazy było badaniem szukania dawki. Stosowane dawki nie pokrywają się z tymi stosowanymi w badaniach III fazy. Dawki 225mg/2 razy na dobę oraz 300mg/dobę (niezarejestrowane) okazały się statystycznie bardziej skuteczne klinicznie od enoksaparyny.

Wyniki badań wskazują na podobny profil bezpieczeństwa dabigatranu i enoksaparyny. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące ogółem u około 14% pacjentów. Częstość występowania dużych krwawień (w tym krwawień z ran) wynosiła poniżej 2%. Nie istnieje antidotum na przedawkowanie dabigatranu.

Została przeprowadzona analiza kosztów użyteczności dabigatranu w porównaniu z enoksaparyną z perspektywy NFZ i pacjenta. Użyteczności zaczerpnięto z modelu brytyjskiego niedostosowanego do warunków polskich. Założono większą skuteczność dabigatranu. Wzięto pod uwagę jeden wynik badania non inferiority istotny statystycznie na korzyść dabigatranu i na jego podstawie obliczono QALY. W analizie przyjęto horyzont czasowy analizy do końca życia pacjentów (60 lat). Koszty obliczone są dla okresu krótszego niż rok. Horyzont czasowy jest inny dla efektów i kosztów. Dane dotyczące przeżycia oraz jakości życia zaczerpnięto z modelu obejmującego wczesne powikłania w okresie okołoperacyjnym (w ciągu 10 tygodni od zabiegu) modelowane za pomocą drzewa decyzyjnego oraz odległe powikłania modelowane z wykorzystaniem modelu Markowa. Podstawowe źródła danych o skuteczności porównywanych opcji terapeutycznych to randomizowane badania kliniczne: RE-MODEL i RE-NOVATE.

W wyniku redukcji powikłań w przypadku leczenia dabigatranem zamiast enoksaparyną, jako profilaktyki przeciwzakrzepowej stosowanej po protezowaniu stawu kolanowego, uzyskano 0,017 LYG oraz 0,013 QALY na pacjenta. Inkrementalny współczynnik koszty- efektywność (ICER) wyniósł 397,65 zł/LYG, natomiast inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność (ICUR) wyniósł 520 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Z perspektywy NFZ ICER wyniósł 675,29 zł/LYG, natomiast ICUR 883,08 zł/QALY.

W wyniku redukcji powikłań w przypadku leczenia dabigatranem zamiast enoksaparyną, jako profilaktyki przeciwzakrzepowej stosowanej po protezowaniu stawu biodrowego, zyskuje się 0,013 QALY na pacjenta i 0,016 LYG. Inkrementalny koszt z perspektywy wspólnej wyniósł -487,1 zł, a z perspektywy NFZ wyniósł - 433,10 zł, co oznacza, że dabigatran jest terapią dominującą.

W protezowaniu stawu biodrowego założono, że w czasie przedłużonej profilaktyki przeciwzakrzepowej, 75% chorych wykonuje wstrzyknięcia samodzielnie, a 25% wymaga pomocy pielęgniarki (dlatego ujemny koszt). Wysokie koszty podawania leku wynikają z konieczności pomocy pielęgniarskiej u pacjentów niezdolnych do samodzielnego podawania leku.

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego NFZ, przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów. Przyjęto, że refundacji podlegać będzie opakowanie 110 mg po 30 tabletek oraz poziom refundacji wyniesie 100%. Limit refundacji dla dabigatranu będzie równy cenie leku tj. ■■■ zł w przeliczeniu na DDD. W scenariuszu istniejącym założono, że rozkład udziałów poszczególnych leków pozostanie bez zmian w kolejnych latach. Analiza wykazała ogólny spadek wydatków w perspektywie wspólnej, jak i NFZ ze względu na niższe wydatki w przypadku profilaktyki po operacji stawu biodrowego. Są one spowodowane ponoszonymi wydatkami na świadczenia pielęgniarskie związane z podawaniem enoksaparyny w postaci iniekcji i są one uwzględnione tylko przy profilaktyce po operacji alloplastyki stawu biodrowego.

W opinii NICE dabigatran, opierając się na dostępnych dowodach naukowych, może być porównywalny do heparyn niskocząsteczkowych w prewencji epizodów zatorowo-zakrzepowych oraz w krótkoterminowych działaniach niepożądanych. Efektywność kliniczna dabigatranu jest porównywalna do fondaparinuxu. Komitet wziął pod uwagę rezultaty analizy ekonomicznej i podkreślił, że z uwagi na niewielką różnicę wyników efektywności, jak i kosztowych, ICER jest bardzo wrażliwy na zmiany założeń analizy. Komitet podsumowuje, że dabigatran jest tak samo koszt-efektywny w użyciu zasobów NFZ jak heparyny niskocząsteczkowe albo fondaparinux.

Według Prescrire 2008 dabigatran nie jest bardziej efektywny od enoksaparyny i nie jest związany z mniejszą liczbą krwawień. Zdaniem NHS (Szkocja) rezultaty analizy kosztów użyteczności wskazują na niższe koszty w ciągu życia i lepszą jakość życia u pacjentów stosujących dabigatran w porównaniu z alternatywami jednakże różnica zarówno w kosztach jak i użytecznościach jest bardzo niewielka.

Octan dabigatranu jest refundowany w Anglii, Szkocji i Francji.

### **1.5 Prezentacja stanowiska członka Rady – Andrzej Lewiński**

Standardowa terapia polega na stosowaniu pończoch elastycznych, na przerywanym ucisku pneumatycznym kończyn dolnych, podawaniu HDCz drogą podskórną. Pradaxa jest preparatem doustnym, co jest pozytywnie podkreślane przez hematologów, koagulologów i klinicystów. Lek jest zarejestrowany na świecie w takich samych wskazaniach jak w Polsce (rekomendowany wyłącznie w dużych operacjach ortopedycznych). Preparat stanowi niskocząsteczkowy prolek, który jest bezpośrednim inhibitorem trombiny. Nie ma dowodów, że jest bardziej efektywny niż enoksaparyna, badania III fazy mówią, że nie jest gorszy od enoksaparyny. Wyniki badań wskazują na podobny profil bezpieczeństwa eteksyланu dabigatranu i enoksaparyny. Objawem niepożądanym były krwawienia u 14% pacjentów,

w tym odsetek dużych krwawień wyniósł 2%. Przedstawione dane sugerują, że zastosowanie eteksylanu dabigatranu może być technologią tańszą od podawania heparyny drobnocząsteczkowej i dlatego istnieją przesłanki do pozytywnego rozpatrzenia wniosku o refundację preparatu Pradaxa.

#### **1.6 Prezentacja stanowiska eksperckiego – Wojciech Marczyński**

Profilaktyka zatorowo-zakrzepowa jest od wielu lat stosowana na świecie. W Polsce zostały sprecyzowane zasady, które dotyczyły obecnych wówczas na rynku leków podawanych podskórnie w okolicę brzucha. W ostatnich latach pokazały się doustne leki, które tę profilaktykę po aloplastyce stawu biodrowego i kolanowego zabezpieczają. Wszelkie powikłania zatorowo-zakrzepowe występują u 70% chorych ortopedycznych pourazowych, z których aż 3% umiera z powodu zatoru tętnicy płucnej. Teoretycznie można zminimalizować ryzyko powikłań, kiedy odpowiednio stosuje się profilaktykę farmakologiczną i mechaniczną. Nie ma leków, które by w 100% dawały gwarancję zlikwidowania powikłań zatorowo zakrzepowych, ale mogą je zminimalizować.

Innym lekiem stosowanym w profilaktyce zatorowo-zakrzepowej jest riwaroksaban. Pradaxa działa na czynnik VII w kaskadzie krzepnięcia, natomiast riwaroksaban jest inhibitorem czynnika X. W przypadku trombofilii wrodzonej jedynie blokowanie czynnika VII daje pożądane skutki, natomiast leki działające na czynnik X są nieskuteczne. Heparyny drobnocząsteczkowe są lekami mało precyzyjnie oczyszczonymi, natomiast tabletki mają bardziej dopracowane działanie.

Preparat Pradaxa powinien być finansowo dostępny dla chorych. Dzieci nie wymagają takiej profilaktyki. Nie można leku podawać pacjentom, u których występują wymioty po operacji.

Lek Zibor nie jest znany Konsultantowi Krajowemu w dziedzinie ortopedii i traumatologii, ponieważ nie zostały jemu przedłożone formalnie dokumenty na temat preparatu, a także badania kliniczne.

#### **4. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania bemiparinum natricum (Zibor®) w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w ramach wykazów leków refundowanych.**

##### **1.7 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Tymoteusz Iwańczuk**

Wniosek dotyczy umieszczenia w wykazach leków refundowanych preparatu Zibor.

W analizie efektywności klinicznej i kosztowej wskazanie obejmuje profilaktykę choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, natomiast we wniosku refundacyjnym wskazanie nie było dokładnie określone. Poproszono producenta leku, żeby je sprecyzował. Producent oznajmił, że wniosek refundacyjny dotyczy wpisania substancji bemiparyna na wykaz leków refundowanych, czyli dotyczy wszystkich zarejestrowanych wskazań (pismo z dnia 10.12.2008). Dodatkowo producent poprosił o jednoczesną, wspólną ocenę wniosków refundacyjnych dla dawek profilaktycznych i leczniczych produktu leczniczego Zibor (pismo z dnia 13.11.2008).

Bemiparyna sodowa jest zarejestrowana w dwóch wskazaniach: w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, a także w profilaktyce wykrzepiania w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy. Drugie wskazanie nie zostało uwzględnione w analizie klinicznej i ekonomicznej.

Preparat został zarejestrowany w URPL (pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 12201 (Zibor 2500 j.m.) z dnia 14.04.2006; pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 12200 (Zibor 3500 j.m.) z dnia 14.04.2006), nie ma natomiast rejestracji centralnej. Rejestracja została przeprowadzona na drodze procedury wzajemnego uznania (MRP mutual recognition procedure). Bemiparyna sodowa rejestrowana jest pod wieloma nazwami: Zibor, Hibor, Phivor, Ivor, Badyket, Entervit, Ivorat, Ivormax.



Bemiparyna sodowa to drobnocząsteczkowa heparyna „drugiej generacji” o mniejszej masie cząsteczkowej i wyższym współczynniku aktywności anty Xa/IIa w porównaniu do innych heparyn drobnocząsteczkowych.

W analizie ekonomicznej przedstawiono, że limitem ma być cena produktu. Cena preparatu Zibor 3500 j.m. (10 ampułkostrzykawk) wynosi ■■■ zł. Refundacja NFZ wynosi ■■■ zł i ■■■ zł w przypadku, gdy limit jest na poziomie 1 ampułkostrzykawki. Koszt dziennej dawki dla NFZ wynosi ■■■ zł/■■■ zł. Zibor 2500 j.m. (10 ampułkostrzykawk) kosztuje ■■■ zł, refundacja NFZ wynosi ■■■ zł i ■■■ zł, gdy limit jest na poziomie 1 ampułkostrzykawki. Koszt dziennej dawki dla NFZ wynosi ■■■ zł/■■■ zł. Analiza ekonomiczna jest niejasna, ponieważ wnioskodawca zamiast ustalić limit dla całego opakowania, ustalił limit dla jednej ampułkostrzykawki, tym samym obniżając koszty ponoszone przez NFZ.

Analiza efektywności klinicznej została oparta na 3 badaniach. W badaniu Moreno Gonzalez 1996 przeprowadzonym u 166 pacjentów po planowej operacji w obrębie jamy brzusznej porównywano bemiparynę 2500 j.m. z heparyną frakcjonowaną. Dla żadnego pierwszorzędnego punktu końcowego nie uzyskano wyniku prawdopodobnie ze względu na niską liczbę populacji biorącej udział w badaniu.

Badanie Kakkar 2000 porównywało bemiparynę 3500 j.m. z heparyną frakcjonowaną u 298 pacjentów z planową operacją wymiany stawu biodrowego. Tylko dla ocenianych punktów końcowych VTE i DVT wyniki uzyskały istotność statystyczną.

Badanie Nawarro–Quilis 2003 (non inferiority) było jedynym badaniem, w którym porównywano bemiparynę 3500 z heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyną). Z tego badania wykluczono 48 pacjentów (pacjenci nie poddani flebografii i pacjenci z nieodpowiednim wynikiem flebogramem) na 381 zrandomizowanych. Wyniki nie były nieistotne statystycznie.

Ograniczenia analizy efektywności klinicznej:

- bemiparynę w dawce 2500 j.m. przebadano jedynie u pacjentów poddanych operacji w obrębie jamy brzusznej, w porównaniu z HNF. Nie uzyskano wyniku dla żadnego z pierwszorzędowych punktów końcowych, nie wykazano wyższej skuteczności bemiparyny nad HNF,
- w badaniu Kakkar 2000 i Nawarro–Quilis 2003 wyniki efektywności klinicznej zostały przedstawione w analizie per protocol, a wyniki dotyczące bezpieczeństwa w analizie Intention To Treat,
- nie ma badań RCT potwierdzających skuteczność preparatu w złamaniach szyjki kości udowej, a wskazania dotyczą operacji chirurgicznych ogólnie. Badanie dotyczące operacji wymiany stawu biodrowego zostało przeprowadzone w porównaniu z HNF, a nie z HDCz.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z trzech badań nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy bemiparyną a HNF i enoksaparyną.

Analiza efektywności ekonomicznej wykonano z perspektywy płatnika publicznego NFZ. Na podstawie badań, których wyniki nie były istotne statystycznie (Navarro-Quilis 2003; Kakkar 2000; Gonzales 1996) wykonano analizę konsekwencji kosztów, uwzględniając tylko bezpośrednie koszty medyczne. Wzięto pod uwagę koszt całkowity leku podczas profilaktyki, koszty leczenia żylną chorobą zakrzepowo-zatorową po profilaktyce z zastosowaniem heparyn, koszty leczenia działań niepożądanych związanych z lekiem. Nieistotne statystycznie wyniki analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa wykorzystano w analizie ekonomicznej. Według autora analizy całkowite koszty profilaktyki na 1 pacjenta obliczone na podstawie badań Navarro-Quilis, Kakkar 2000 i Moreno-Gonzalez 1996 wyniosą odpowiednio 204 zł, 208 zł i 47 zł. Bemiparyna jest mniej efektywna kosztowo

w stosunku do heparyny frakcjonowanej, natomiast stosowanie bemiparyny przyniosłoby oszczędności gdyby zastąpić nią enoksaparynę.

Ograniczenia analizy kosztów konsekwencji:

- brak możliwości weryfikacji całkowitego kosztu profilaktyki na jednego pacjenta,
- liczba zabiegów ortopedycznych na podstawie listy oczekujących na świadczenie medyczne, publikowanej na stronach NFZ,
- NFZ płaci oddzielnie za lek podawany w ramach profilaktyki żylnych chorób zakrzepowozatorowej u wszystkich hospitalizowanych pacjentów,
- w sytuacji nieistotnych statystycznie wyników lub badania typu non-inferiority nieuzasadnione wydaje się wykonanie analizy kosztów konsekwencji oraz formułowanie tez o wyższej skuteczności bemiparyny nad enoksaparyną,
- w szacowaniu kosztów leczenia i działań niepożądanych najprawdopodobniej nieuwzględniano wszystkich stosowanych procedur,
- częstotliwość ujawnienia się ŻChZZ przyjęto identycznie jak w badaniach klinicznych porównujących bemiparynę z innymi heparynami,
- nie została wykonana analiza kosztów-efektywności ani kosztów użyteczności,
- w analizie nie wyróżniono kosztów – bezpośrednich niemedycznych.

Założenie analizy wpływu na budżet mówi, że lek zostanie umieszczony w wykazie leków podstawowych i wydawany będzie za odpłatnością ryczałtową, a limit będzie równy cenie leku. Przedstawiono 3 scenariusze refundacji bemiparyny. W I scenariuszu 50% pacjentów, którzy poddani zostaną operacji endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego otrzyma w profilaktyce bemiparynę (NFZ ponosi koszt = cenie leku). Oszczędności budżetu mogą wynieść ok. 0,8-4,4 mln zł rocznie przez 5 lat. Natomiast zastąpienie HNF bemiparyną wymaga dodatkowych wydatków z budżetu około 0,3-1,8 mln zł rocznie przez 5 lat. Według scenariusza II 50% pacjentów, którzy poddani zostaną operacji endoprotezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego otrzyma w profilaktyce bemiparynę (NFZ ponosi koszt = limit – opłata ryczałtowa). Oszczędności budżetu mogą wynieść ok. 0,35-1,8 mln zł rocznie/5 lat. Natomiast zastąpienie HNF bemiparyną wymaga dodatkowych wydatków z budżetu około 3-17 tys. zł rocznie/5 lat. Scenariusza III zakłada, że 50% dotychczas sprzedawanej enoksaparyny w dawce 40mg zostanie zastąpione bemiparyną w dawce 2500 j.m. i 3500 j.m. W przypadku zastąpienia połowy dotychczas zużywanych ampułek enoksaparyny w dawce 40 mg przez bemiparynę 2500 j.m. oszczędności budżetu mogą wynieść ok. 110 - 550 mln zł rocznie przez 5 lat, natomiast gdy zostaną zastąpione przez bemiparynę 3500 j.m. wyniosą ok. 90-450 mln zł rocznie przez 5 lat. Scenariusz III jest najmniej realnym scenariuszem.

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- założenie limitu refundacji dla bemiparyny na poziomie nie opakowania, a pojedynczej ampułkostrzykawki,
- nierealne założenia dotyczące użycia bemiparyny u 50% wszystkich pacjentów poddawanych operacjom ortopedycznym oraz zastąpienia w 50% enoksaparyny przez bemiparynę w pokrywających się wskazaniach,
- w scenariuszu III nieuzasadnione jest porównanie bemiparyny w dawce 2500 j.m. z enoksaparyną.

Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) 2008 nie rekomenduje stosowania bemiparyny w prewencji i leczeniu choroby zatorowo – zakrzepowej. Scottish Medicines Consortium (SMC) 2005/2007; nie rekomenduje finansowania bemiparyny w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych operacjom ortopedycznym.

Prof. dr hab. med. Jan Kulig poinformował, że „Zibor jest stosowany w ortopedii u chorych po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego. Nie jest natomiast szerzej stosowany w chirurgii ogólnej”.

Lek jest refundowany w 100% w Austrii, we Włoszech i w Grecji podczas hospitalizacji (75% w czasie kontynuowania leczenia), natomiast Hiszpania refunduje Zibor na poziomie 90%.

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że bemparyna ma nie gorszą skuteczność i bezpieczeństwo niż enoksaparyna u pacjentów poddanych planowej operacji stawu kolanowego. Bemparyna ma nie gorszy profil bezpieczeństwa niż HNF i jest bardziej efektywna od HNF (DVT oraz VTE) u pacjentów poddanych planowej operacji wymiany stawu biodrowego. Nie ma wystarczających danych do oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa bemparyny vs HNF u pacjentów poddanych planowanej operacji w obrębie jamy brzusznej. Oszczędności w kosztach oszacowane w oparciu o RCT porównujące bezpośrednio stosowanie bemparyny z enoksaparyną wynoszą ok. ■ zł/pacjenta. W porównaniu bemparyny 3500 j.m. z HNF dodatkowe koszty ponoszone na profilaktykę bemparyną w czasie zabiegów ortopedycznych wynoszą ok. ■ zł/pacjenta. W porównaniu bemparyny 2500j.m. z HNF dodatkowe koszty ponoszone na profilaktykę bemparyną wynoszą ok. ■ zł/pacjenta. Bemparyna charakteryzuje się mniejszym kosztem jednostkowym w porównaniu do enoksaparyny. Ze względu na niskiej jakości analizę ekonomiczną oraz wpływu na budżet jedynym wiarygodnym kosztem różnicującym pozostaje koszt leku.

### **1.8 Prezentacja stanowiska członka Rady – Romuald Krajewski**

Przedstawione 3 badania kliniczne są badaniami o niewielkiej mocy ze względu na ograniczoną liczbę badanych lub wady protokołu. Preparat Zibor ma duże piśmiennictwo i badania przeprowadzone na kilku tysiącach ludzi, które jednak są tylko badaniami obserwacyjnymi. Efektywność kliniczna bemparyny nie jest gorsza od innych heparyn drobnocząsteczkowych i frakcjonowanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują, że bemparyna jest bardziej niebezpieczna. Należy zwrócić uwagę na długi okres obserwacji tego leku. Okres połowicznego rozpadu bemparyny jest długi ( $t_{0,5} = 5,3$  h) i ponieważ jest heparyną o najdrobniejszej cząsteczce jej działanie występuje również w przypadku podania z opóźnieniem.

Z przedstawionych obliczeń wynika, że wprowadzenie bemparyny nie wpłynie istotnie na budżet przy założeniu, że cena będzie na poziomie innych heparyn drobnocząsteczkowych. Stosowanie bemparyny byłoby bardziej kosztowne, gdyby zastąpiła ona HNF. Bemparyna jest jeszcze jedną heparyną drobnocząsteczkową, która nie jest gorsza od innych, ale nie ma danych, że jest lepsza. Istnieją powody żeby wprowadzić kolejną heparynę drobnocząsteczkową (mniejsza ilość trombocytopenii, większe bezpieczeństwo stosowania w porównaniu do heparyny frakcjonowanej), ale na pewno nie ma powodu żeby płacić za nią więcej.

### **1.9 Dyskusja i ustalenia**

- Analiza wnioskodawcy dotycząca preparatu Arixtra jest niejasna i należałoby ją odrzucić. Dotyczy tylko jednego wskazania i w przypadku pozytywnej rekomendacji refundacja może być nadużywana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Fondaparinuks i heparyny drobnocząsteczkowe mają porównywalną skuteczność kliniczną. Wszystkie te leki wykazują ryzyko wystąpienia krwawienia, ale fondaparinuks ma dłuższy okres półtrwania, co skutkuje większym ryzykiem powikłań krwotocznych. Nie ma antidotum, które odwróciłoby działanie przeciwzakrzepowe fondaparinuksu. Koszty leczenia preparatem Arixtra są większe niż w przypadku stosowania innych porównywalnych farmakoterapii.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych fondaparinuxu (Arixtra®) w przedłużonej profilaktyce żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych, w ramach wykazu leków refundowanych.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

- Wyniki badań wskazują, że eteksylan dabigatranu ma porównywalną efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa do heparyn. Przedstawiona analiza ekonomiczna jest niskiej jakości, analiza kosztów-żyteczności została zaczerpnięta z modelu brytyjskiego, a powinna być oparta o polskie praktyki kliniczne. Tylko na podstawie autentycznej efektywności kosztowej może być negocjowana cena. Wydaje się, że lek syntetyczny będzie miał niższą cenę niż lek naturalny. Zaletą dabigatranu jest doustne jego stosowanie, co jest wygodniejsze dla pacjenta. Jednak brak wiarygodnej analizy efektywności kosztów wskazuje na potrzebę ponownej oceny tej technologii.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna 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.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

- Dostępne dowody naukowe dotyczące stosowania bemiparyny są średniej jakości, jednak wskazują, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo bemiparyny nie różnią się od innych heparyn drobnocząsteczkowych. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet nie są miarodajne. Możliwe, że bemiparyna, ze względu na drobnocząsteczkową budowę, może być podawana z opóźnieniem.

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bemiparinum natricum (Zibor®) w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem kosztowo efektywnego sposobu finansowania, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej heparyny drobnocząsteczkowej.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

## **5. Przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania sulodeksydu (Vessel Due F) w profilaktyce i leczeniu nefropatii cukrzycowej, w ramach programu terapeutycznego NFZ.**

### **1.10 Omówienie potencjalnych konfliktów interesów członków Rady**

Członkowie Rady nie zgłosili potencjalnych konfliktów interesów.

### **1.11 Przedstawienie analizy weryfikacyjnej – Aleksandra Zagórska**

Wniosek dotyczy uruchomienia programu terapeutycznego: „Leczenie powikłań cukrzycy typu 1 i 2 (nefropatia cukrzycowa, zespół stopy cukrzycowej)” (pismo NFZ z dnia 13.02.2008). Zlecenie z Ministerstwa Zdrowia dotyczy wskazania „profilaktyka i leczenie nefropatii cukrzycowej” (pismo z dnia 30.10.2008), natomiast wskazanie rejestracyjne obejmuje „schorzenia naczyniowe z ryzykiem zakrzepicy”. Wytyczne NFZ mówią tylko o wskazaniach, które są zawarte w charakterystyce produktu leczniczego. Wnioskodawca proponuje finansowanie preparatu ze środków publicznych na poziomie 100% w ramach programu terapeutycznego.



Brak charakterystyki produktu leczniczego, URPL dysponuje jedynie ulotką dla pacjenta.

### **1.12 Przedstawienie stanowiska członka Rady – Michał Myśliwiec**

Sulodeksyd jest obiecującym lekiem w sensie koncepcji i być może działającym, jednak obecnie nie ma powodów, żeby go finansować ze środków publicznych we wskazaniu, o którym mowa. Dostępne dane nie pozwalają na rekomendowanie stosowania sulodeksydu w nefropatii cukrzycowej.

### **1.13 Przedstawienie stanowiska eksperckiego – Władysław Grzeszczak**

Nefropatia cukrzycowa powstaje na skutek zaburzeń czynności nerek u chorych na cukrzycę w następstwie hiperglikemii, nadciśnienia i zaburzeń lipidowych. Hiperglikemia powoduje, że w kłębuszku nerkowym pozostaje mniej glikozaminoglikanów, a w szczególności mniej siarczanów heparanu. Sulodeksyd jest zbudowany z siarczanu heparanu (80%) i siarczanu dermatanu, a także innych drobnych frakcji heparynowych. Dzięki takiej budowie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii po pierwszej i drugiej progresji nefropatii. W opisanym, w czasopiśmie Journal American of Nephrology, badaniu grupy 300 chorych w różnych stadiach nefropatii okazało się, że po zastosowaniu sulodeksydu przez 4 miesiące nawet u osób z zaawansowanym stadium choroby nastąpiło znamienne zmniejszenie wydalania albumin z moczem. U osób leczonych dodatkowo inhibitorem ACE zaobserwowano synergizm działania. Lek jest skuteczny i wygodny w stosowaniu. Przyjmuje się go doustnie 1-2 razy dziennie w 2 okresach 30-40 dniowych powtarzanych 2 razy w roku. Sulodeksyd daje mało objawów ubocznych i tylko ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

Do leczenia sulodeksydem kwalifikuje się w Polsce ok. 10 tys. chorych.

### **1.14 Dyskusja i ustalenia**

Szacowana liczba chorych kwalifikujących się do leczenia sulodeksydem jest bardzo duża i uniemożliwia utworzenie programu terapeutycznego. Efektywność kliniczna leku nie została dostatecznie dowiedziona. Wnioskowane wskazanie nie mieści się we wskazaniach zarejestrowanych.

Rada rozpatrzyła możliwość wstrzymania rozpatrywania przedmiotowego wniosku do czasu porozumienia z URPL w celu wyjaśnienia wątpliwości dotyczących charakterystyki produktu leczniczego preparatu Vessel Due F, ponieważ wnioskowane wskazanie nie pokrywa się ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Jednakże w związku z argumentem, iż URPL nie ma obowiązku posiadać charakterystyki produktu leczniczego, ponieważ w niektórych przypadkach ulotka pacjenta jest wystarczająca, Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada przegłosowała następujący wniosek:

Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sulodeksydu (Vessel Due F<sup>®</sup>) w profilaktyce i leczeniu nefropatii cukrzycowej, w ramach programu terapeutycznego NFZ.

Wynik głosowania: 6 za. Wniosek przeszedł jednogłośnie.

## **6. Sprawy różne**

### **6.1 Ustalenie tematów na posiedzenie Rady w dniu 5 stycznia 2009 r.**

Ustalono, że na posiedzeniu 01/2009 zostaną omówione kwestie zasadności finansowania następujących technologii lekowych:

- paliperidon (Invega<sup>®</sup>) w leczeniu schizofrenii,

- badanie USG z zastosowaniem ultrasonograficznego środka kontrastującego SonoVue (CEUS) w diagnostyce obrazowej zmian ogniskowych wątroby, nerek oraz zmian pourazowych narządów miękkich,
- mometasone furoate (Asmanex Twisthaler<sup>®</sup>) w leczeniu astmy oskrzelowej,
- aminokwas (Ketosteril<sup>®</sup>) jako substytut aminokwasów egzogennych w przewlekłej niewydolności nerek.

#### **6.2 Ustalenia w sprawie postępowania dotyczącego oceny zasadności finansowania preparatu Byetta**

- Zbigniew J. Król oznajmił, że do Agencji wpłynęło pismo od firmy Eli-Lilly, w którym firma informuje, iż zwróciła się do Ministra Zdrowia z nowym wnioskiem o finansowanie preparatu Byetta. Nowa analiza ekonomiczna została wykonana dla zawężonej populacji. Rada postanowiła wstrzymać się z oceną „starego” wniosku do czasu przysłania nowego zlecenia z MZ.

#### **6.3 Ustalenia w sprawie postępowania dotyczącego hemofilii**

- Ponieważ do AOTM wpłynął nowy wniosek dotyczący tematu hemofilii (zawierający inne wskazanie niż poprzedni wniosek, a także obejmujący innych pacjentów), Rada go rozpatrzy dopiero po wykonaniu nowej analizy weryfikacyjnej przez Wydział Oceny Technologii Medycznych.

#### **6.4 Ustalenia w sprawie ponownej oceny zasadności finansowania preparatu Mimpara**

- Zbigniew J. Król poinformował Radę o korespondencji od Pana Ministra Twardowskiego dotyczącej prośby o ponowną analizę weryfikacyjną i powtórne przygotowanie rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatu Mimpara. Problem dotyczy sformułowania w wydanej przez Radę rekomendacji „finansowanie w ramach świadczenia odrębnie kontraktowanego” natomiast wniosek i analiza weryfikacyjna dotyczyły umieszczenia Mimpary w wykazach leków refundowanych. Rada postanowiła ponownie rozpatrzyć wniosek o finansowanie cynakalcetu na kolejnym posiedzeniu (w dniu 5 stycznia 2009 r.).

### **7. Zakończenie posiedzenia**

Romuald Krajewski zakończył posiedzenie Rady o godzinie 15:40.