



**Stanowisko nr 53/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r.
w sprawie finansowania ze środków publicznych
bemiparyny (Zibor®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich,
z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez, w trakcie ostrej fazy**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bemiparyny (Zibor®) w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez, w trakcie ostrej fazy, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem kosztowo efektywnego sposobu finansowania, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej heparyny drobnocząsteczkowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Bemiparyna jest lekiem z grupy heparyn drobnocząsteczkowych o udowodnionej skuteczności w terapii żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Bemiparyna była porównywana z heparyną niefrakcjonowaną, natomiast brak jest bezpośrednich porównań z innymi heparynami drobnocząsteczkowymi. Rada rekomendowała finansowanie ze środków publicznych bemiparyny we wskazaniu „profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym”. Takie stanowisko Rady jest uzasadnione również w obecnie rozpatrywanym wskazaniu.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-8152/JM/09 z dnia 26 marca 2009r.), na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych. Komplet dokumentów przekazano do AOTM 26 marca 2009 r.

Problem zdrowotny

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

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



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.¹

Obecna standardowa terapia

Podstawowym postępowaniem w ŻChZZ jest profilaktyka. Należy usuwać czynniki ryzyka oraz stosować metody fizykalne, przede wszystkim szybkie uruchomienie pacjenta oraz pończochy o stopniowanym ucisku. Jako metody farmakologiczne stosuje się głównie preparaty heparyn drobnocząsteczkowych (z ang. LMWH) w dawkach profilaktycznych podawane we wstrzyknięciach podskórnych. 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 przeciwnkrzepliwy osiągany dzięki tym preparatom jest relatywnie łatwy do odwrócenia w razie powikłań krwotocznych.^{1,2}

W przypadku ostrej ŻChZZ, w zależności od stanu klinicznego, stosuje się leki trombolityczne lub chirurgiczną trombektomię, wlew dożylny z heparyny niefrakcjonowanej (z ang. UFH), LMWH, fondaparynuks.^{1,2}

Proponowana terapia

Bemiparyna sodu to sól sodowa heparyny drobnocząsteczkowej otrzymywana z błony śluzowej jelita wieprzowego poprzez depolimeryzację heparyny sodowej. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 3 600 Da. Aktywność hamującą Xa w zakresie pomiędzy 80-120 j.m./mg, a czynnik IIa w zakresie 5-20 j.m./mg obliczono w przeliczeniu na suchą substancję. Stosunek aktywności anty Xa do aktywności anty IIa wynosi około 8.³

Bemiparyna jest zarejestrowana w leczeniu zakrzepicy żył głębokich, z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez, w trakcie ostrej fazy. Dostępna jest w postaci gotowych ampułko-strzykawk do stosowania podskórnego.³

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe mają ograniczoną wiarygodność i stanowią porównanie różnych strategii terapeutycznych stosowanych w leczeniu ostrej ŻChZZ: bemiparyny, UHF oraz pochodnych kumaryny. Analizowane punkty końcowe, jak zmiana wielkości skrzepliny, rekanalizacja żył, były surogatami bądź dotyczyły bezpieczeństwa stosowania (krwawienia, małopłytkowość). Schematy zawierające bemiparynę okazały się istotnie skuteczniejsze od schematów z UFH w redukcji wielkości skrzepliny, ale nie przekładało się to na poprawę odsetka rekanalizacji żyły ani na odsetek nawrotów zakrzepicy – różnice były nieistotne statystycznie.⁴

Nie przedstawiono porównania bemiparyny do innych LMWH.⁴

Bezpieczeństwo terapii

Do częstych działań niepożądanych obserwowanych w trakcie stosowania bemiparyny należały odczyny w miejscu wstrzyknięcia oraz powikłania krwotoczne ze strony skóry i błon śluzowych.³

W przedstawionych badaniach klinicznych, nie wykazano istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa analizowanych strategii terapeutycznych.⁴

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza ekonomiczna jest nieaktualna i nie bierze pod uwagę innych LMWH. Za efekt kliniczny przyjęto redukcję wielkości skrzepliny a nie wymierny efekt kliniczny, wobec czego analiza jest mało przydatna do podejmowania decyzji o finansowaniu bemiparyny.⁴

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego, obarczona podobnymi do analizy ekonomicznej zarzutami, jest mało wiarygodna. Wykazała ona, że finansowanie bemiparyny na zasadach

zaproprowanych przez wnioskodawcę wiązałyby się z dodatkowymi kosztami rzędu 790 tys. zł w pierwszym roku refundacji oraz blisko 4 mln zł w ciągu pięciu lat refundacji.⁴

Szkockie SMC nie rekomenduje finansowania bemiparyny ze środków publicznych z powodu braku porównania do innych LMWH oraz niedostatecznego uzasadnienia ekonomicznego.⁵

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna stwierdziła, że bemiparyna powinna być dostępna we wnioskowanym wskazaniu na podobnych zasadach jak we wskazaniu „profilaktyka żylny choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym”, co do którego Rada wypowiedziała się w 2008 roku.

Piśmiennictwo:

1. A. Szczeklik: Choroby wewnętrzne. Medycyna praktyczna 2006.
2. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatoru tętnicy płucnej (ZTP). Acta Angiol., 2007, Vol. 13, Suppl. C
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zibor
4. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę
5. Scottish Medicines Consortium Resubmission: Bemiparin 25,000 IU/ml injection for sub-cutaneous administration (Zibor®) No. (206/05); Pan Quimica Farmaceutica, S.A.; 8 June 2007