

Rekomendacja Rady Konsultacyjnej
dotycząca finansowania
drotrekoginy alfa (Xigris®)
w leczeniu ciężkiej posocznicy

Tryb przygotowania rekomendacji

Stanowisko Rady Konsultacyjnej odnośnie finansowania ze środków publicznych stosowania aktywowanej drotrekoginy alfa (Xigris®) w leczeniu ciężkiej sepsy, przygotowano na zlecenie Ministra Zdrowia.

Problem zdrowotny i interwencja lecznicza

Posocznica (sepsa) jest zagrażającym życiu zakażeniem bakteryjnym, które objawia się zespołem uogólnionej reakcji zapalnej, której towarzyszy dodatni wynik posiewu krwi lub ewidentne zakażenie narządowe. Toksyny bakteryjne powodują u pacjenta niewydolność narządową (serca, płuc, nerek, itp.). Istotnym zagrożeniem ujawniającym się w ciężkiej posocznicy jest zwiększona krzepliwość krwi, w której wewnątrznaczyniowe skrzepy mogą utrudniać napływ krwi do ważnych narządów, jak nerki lub płuca. Drotrekogina alfa jest środkiem przeciwzakrzepowym, zapobiegającym tworzeniu zakrzepów. Wykazuje duże podobieństwo do białka C, naturalnego czynnika przeciwzakrzepowego występującego w organizmie. Aktywowaną drotrekoginę alfa otrzymuje się z użyciem rekombinowanego DNA. Produkowana jest ona przez komórki, do których wprowadzono gen (DNA) odpowiedzialny za produkcję tego białka. W organizmie drotrekogina alfa hamuje powstawanie trombiny (kluczowego czynnika krzepnięcia) oraz ogranicza stan zapalny powodowany infekcją. Zmniejsza to ryzyko powstawania zakrzepu wewnątrznaczyniowego.

Stosowanie drotrekoginy w posocznicy jest obecnie finansowane w ramach programu lekowego NFZ. Zgodnie z danymi uzyskanymi z centrali Narodowego Funduszu Zdrowia i biorąc pod uwagę przeciętną liczbę chorych włączanych do programu terapeutycznego w przeciągu ostatnich trzech lat, można przyjąć, że w Polsce około 200 chorych rocznie kwalifikuje się do terapii aktywowaną drotrekogina alfa (spełniają kryteria włączenia i u których brak jest przesłanek do wykluczenia z programu). Pozostali chorzy winni być leczeni zgodnie ze standardowym schematem terapeutycznym.

Drotrekoginę alfa należy podawać w postaci infuzji dożyłnej. Zalecana dawka wynosi 24 ug/kg mc./godz. w ciągłym wlewie dożylnym, przez okres 96 godzin. W celu dobrej kontroli szybkości podawania do wlewu należy używać pompy infuzyjnej. Leczenie należy zastosować w ciągu 48 godzin od wystąpienia niewydolności narządowej, przy czym najlepsze wyniki osiąga się, jeśli podawanie leku można rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin niewydolności narządowej. Drotrekogina powinna być stosowana przez lekarzy doświadczonych w takiej terapii i w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu ciężkiej posocznicy. Xigris dostępny jest w fiolkach zawierających 5 mg proszku do sporządzenia roztworu. Rozpuszcza się go w 2,5 ml sterylnej wody do wstrzykiwań, co daje roztwór o stężeniu 2 mg/ml.

Rekomendacja

Na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia¹ Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych **rekomenduje** finansowanie ze środków publicznych stosowania aktywowanej drotrekoginy alfa (Xigrisu®) w leczeniu ciężkiej posocznicy **z następującymi zastrzeżeniami:**

- pacjenci włączeni do programu terapeutycznego winni uzyskać minimum 25 punktów w skali APACHE 2;
- u tych pacjentów musi zostać stwierdzona dysfunkcja 2 lub więcej narządów;
- leczenie winno być stosowane wyłącznie w oddziałach intensywnej terapii;
- należy określić, kto może zlecić podanie drotrekoginy a przywilej zlecenia tego leku winien ograniczać się do lekarzy doświadczonych w leczeniu posocznicy.
- zaleca się uruchomienie nadzorowanego przez podmiot niezależny od świadczeniodawców i płatnika rejestru pacjentów otrzymujących drotrekoginę, w celu uzyskania dodatkowej informacji o stosowaniu leku w polskich warunkach i efektach;

Uzasadnienie rekomendacji

1. Badanie PROWESS², które oceniało skuteczność aktywowanej drotrekoginy alfa, wykazało **statystycznie znamienne zmniejszenie śmiertelności** (ryzyka zgonu) chorych z ciężką posocznicą leczonych tym preparatem w stosunku do grupy kontrolnej, której podawano placebo.
2. Natomiast w badaniach ADDRESS³ (do którego kwalifikowani byli pacjenci bez niewydolności narządowej) i EVAA (ciężka posocznica - ogólne kryteria włączenia) **nie stwierdzono znamiennej statystycznie redukcji liczby zgonów**. Wskazuje to na zasadność zawężenia wskazań do leczenia drotrekoginą jedynie do przypadków najcięższych, z niewydolnością wielonarządową.
3. Szacowany z perspektywy płatnika publicznego koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku dodania do terapii standardowej aktywowanej drotrekoginy alfa wynosi (w horyzoncie czasowym wynoszącym 24 lata) 42 517 zł, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu - 58 615 zł, przy założeniu finansowania drotrekoginy alfa (aktywowanej) ze środków publicznych w ramach programu lekowego⁵.

Podstawa: Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych

² Bernard GR *Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis*. N Engl J Med. 2001 Mar 8;344(10):699-709. Dhainaut JF et al. *Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial*. Intensive Care Med. 2003 Jun;29(6):894-903. Epub 2003 Apr 24.

Vincent JL et al. *Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial*. Crit Care Med. 2003 Mar;31(3):834-40. Ely EW et al. *Drotrecogin alfa (activated) treatment of older patients with severe sepsis*. Clin Infect Dis. 2003 Jul 15;37(2): 187-95. Epub 2003 Jul 8.

Opal SM et al. *Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated)*. Clin Infect Dis. 2003 Jul 1;37(1):50-8. Epub 2003 Jun 24.

³ Abraham E et al. *Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death*. N Engl J Med. 2005 Sep 29;353(13):1332-41.

⁴ Bernard GR. et al. *Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis (EVAA)*. Critical Care Medicine 2001;29:2051-9.

⁵ Kawalec P., Kuźma J.. *Analiza kosztów efektywności i kosztów użyteczności zastosowania preparatu drotrekogina alfa (aktywowana; Xigris) w porównaniu do standardowej terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką sepsą z współistniejącą wielonarządową niewydolnością w Polsce (program lekowy)*. Kraków, czerwiec 2007.

Wyjaśnienie uzasadnienia

Badanie PROWESS, w którym w 2 grupach wzięło udział 1690 pacjentów wykazało statystycznie znamienne zmniejszenie śmiertelności (redukcję ryzyka zgonu) chorych z ciężką posocznicą leczonych drotrekoginą alfa w stosunku do grupy kontrolnej, której podawano placebo (24,7% vs 30,8%; RR = 0,80 (95%CI: 0,69, 0,94)). Redukcja ryzyka względnego zgonu (RRR) wyniosła 19,4%. a NNT (*number-needed to treat*) 17, co oznacza, że dla uniknięcia jednego zgonu w okresie 28 dni konieczne było leczenie drotrekoginą alfa 17 pacjentów z posocznicą. Statystycznie znamiennej redukcji ryzyka zgonu dotyczyła pacjentów najciężiej chorych, tj. ocenianych w skali APACHE II na 25 lub więcej punktów lub mających niewydolność co najmniej 2 narządów. W badaniu PROWESS częstość poważnych przypadków krwawienia w 28-dniowym okresie trwania badania wyniosła 3,5% u pacjentów leczonych drotrekoginą oraz 2,0% u pacjentów, którym podawano placebo; RR = 1,74 (95%CI: 0,97, 3,14).

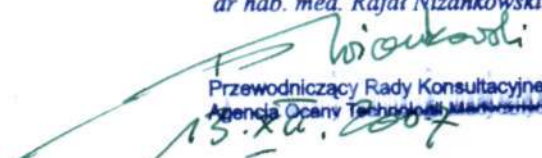
W badaniu z randomizacją i podwójnie ślepą próbą ADDRESS (*Administration of Drotrecogin Alfa in Early Stage Severe Sepsis*) wzięło udział 2 640 dorosłych pacjentów z ciężką posocznicą i niewielkim ryzykiem zgonu. U pacjentów z dysfunkcją jednego narządu bądź przy nasileniu sepsy poniżej 25 punktów w skali APACHE II pomiędzy grupą drotrekoginy i placebo brak było statystycznie znamienych różnic w ryzyku zgonu w okresie 28 dni jak i w okresie hospitalizacji. W okresie 28 dni odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych drotrekoginą alfa wyniósł 18,5% (n = 243) w porównaniu z 17,0% (n = 220) w grupie pacjentów otrzymujących placebo; p = 0,31. Odsetki zgonów w okresie hospitalizacji wyniosły odpowiednio 20,6% (n = 271) oraz 20,5% (n = 266); p = 0,96.

W ADDRESS, częstość występowania incydentów poważnego krwawienia w okresie 28 dni wyniosła 3,9% w grupie otrzymującej drotrekoginą oraz 2,2% w grupie placebo. Różnica pomiędzy grupami była statystycznie nieznamienne.

W badaniu EVAA częstość występowania incydentów poważnego krwawienia w okresie 28 dni trwania badania wyniosła 4,0% i 5,0% w grupie leczonej i przyjmującej placebo. Różnica między grupami nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej.

Dodatkowe uwagi

Leczenie posocznicy preparatem Xigris® jest finansowane w Polsce od kilku lat w ramach programu terapeutycznego u ok. 200 pacjentów rocznie.

dr hab. med. Rafał Nizankowski

Przewodniczący Rady Konsultacyjnej
Agencja Oceny Technologii Medycznych
15.XII.2007