



Lek Pradaxa® (eteksylan dabigatranu) – pierwszy nowy doustny lek przeciwkrzepliwy od niemal 60 lat – uzyskał ostateczną rekomendację NICE do stosowania w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków w Wielkiej Brytanii.¹

Warszawa, 22 marca 2011 r. – 15 marca NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) wydał ostateczne wytyczne zalecające stosowanie nowego doustnego leku przeciwkrzepliwego Pradaxa® (eteksylanu dabigatranu)² jako opłacalnej opcji profilaktyki udaru mózgu i zatorów w krążeniu systemowym u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków (MP) niezwiązanym z wadą zastawkową i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka.¹

Ta przełomowa decyzja oznacza, że lek Pradaxa® musi teraz zostać udostępniony do stosowania przez National Health Service (NHS), a pacjenci mają prawo otrzymywać ten lek, o ile lekarz uzna to za właściwe ze względów klinicznych.

Profesor Gregory Lip, konsultant w dziedzinie kardiologii i specjalista chorób układu krążenia z Centrum Nauk o Układzie Krążenia Uniwersytetu w Birmingham powiedział: „Ostateczne zalecenia NICE dotyczące stosowania eteksylanu dabigatranu w Wielkiej Brytanii oznaczają istotny postęp w leczeniu tego schorzenia. NICE ocenia, że tylko około połowa pacjentów, którzy powinni być leczeni warfaryną, rzeczywiście otrzymuje ten lek z uwagi na liczne ograniczenia, takie jak konieczność regularnych badań kontrolnych oraz liczne interakcje warfaryny z produktami spożywczymi i innymi lekami. Oznacza to, że wielu pacjentów z MP nie stosuje leku przeciwkrzepliwego, co może zwiększać u nich ryzyko udaru mózgu. Rejestracja eteksylanu dabigatranu może istotnie zmniejszyć ryzyko udaru mózgu u pacjentów z MP, którzy powinni otrzymywać leczenie przeciwkrzepliwe”.

MP występuje u około 1% ludzi na świecie; w samej Wielkiej Brytanii zostało rozpoznane u około 1,2 miliona osób,⁴ z których 77% powinno otrzymywać leczenie przeciwkrzepliwe.⁵ MP zwiększa pięciokrotnie ryzyko udaru mózgu,^{3,6} który u pacjentów z MP ma zwykle ciężki przebieg i wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu (20%) lub niepełnosprawności (60%).⁷

Lek Pradaxa® to aktualnie jedyny nowy doustny lek przeciwkrzepliwy zalecany w Wielkiej Brytanii do stosowania w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z MP i pierwszy lek alternatywny dla warfaryny stanowiącej obecnie postępowanie standardowe. Jego wprowadzenie stanowi istotny postęp, biorąc pod uwagę fakt,

że stosowanie leku Pradaxa® w dawce 150 mg dwa razy na dobę u 100 000 pacjentów może, w ciągu roku, zapobiec 470 udarom mózgu więcej w porównaniu z warfaryną.⁸⁻¹¹

Ostateczne wytyczne NICE dotyczące stosowania leku Pradaxa® w profilaktyce udaru mózgu u pacjentów z MP opracowano w oparciu o przełomowe wyniki badania RE-LY®, jednego z największych kiedykolwiek przeprowadzonych badań z udziałem pacjentów z MP (ponad 18 000 pacjentów). Badanie RE-LY® było badaniem typu PROBE (ang. prospective, randomized, open-label with blinded endpoint evaluation – badanie prospektywne, randomizowane, otwarte, z zaślepieniem oceny punktów końcowych), w którym porównywano dwie stałe dawki eteksylanu dabigatranu, doustnego bezpośredniego inhibitora trombiny (110 mg i 150 mg 2x/d), obie podawane w warunkach zaślepienia, z podawaną w sposób otwarty warfaryną.^{9,10,12}

Lek Pradaxa® w dawce 150 mg 2x/d to jedyny nowy doustny lek przeciwkrzepliwy, dla którego wykazano przewagę nad dobrze kontrolowanym leczeniem warfaryną (mediana TTR 67%¹²) w zakresie istotnego zmniejszenia ryzyka udaru mózgu (zarówno niedokrwienego, jak i krwotocznego) u pacjentów z MP niezwiązanym z wadą zastawkową.^{9,10} W porównaniu z dobrze kontrolowanym leczeniem warfaryną lek Pradaxa® w dawce 150 mg 2x/d zmniejszał ryzyko udaru mózgu lub zatoru w krążeniu systemowym o 35% przy równoczesnym istotnym zmniejszeniu ryzyka zagrażającego życiu krwawienia wewnątrzczaszkowego.^{9,10} Ten nowoczesny lek nie wymaga ponadto częstego wykonywania badań kontrolnych, rutynowej modyfikacji dawkowania ani przestrzegania specjalnej diety, co może mieć miejsce w przypadku stosowania warfaryny.

Lek Pradaxa® został również zarejestrowany w Wielkiej Brytanii do stosowania w profilaktyce pierwotnej żylnych epizodów zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po planowym zabiegu całkowitej alloplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.¹³

~KONIEC~

DODATKOWE INFORMACJE:

MP i udar mózgu

MP to najczęstsze utrwalone zaburzenie rytmu serca,¹⁴ dotyczące około 1% ogólnoludowej populacji; zaburzenie to pojawia się w ciągu całego życia u jednej na cztery dorosłe osoby w wieku powyżej 40 lat,³ a częstość jego występowania wzrasta do 10% u osób w wieku powyżej 80 lat.¹⁴ U pacjentów z MP częściej dochodzi do powstawania zakrzepów, co pięciokrotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu.^{3,6} Do udaru mózgu związanego z MP dochodzi rocznie nawet u 3 milionów ludzi na świecie.¹⁵⁻¹⁸ U pacjentów z MP udar mózgu ma zwykle ciężki przebieg

i wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu (20%) lub niepełnosprawności (60%).⁷ Wielu przypadkom udaru związanego z MP można zapobiec, stosując odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe.¹⁹ Udar mózgu związany z MP powoduje aktualnie istotne koszty w systemach opieki zdrowotnej w całej Europie. Ponieważ udar mózgu związany z MP ma zwykle cięższy przebieg, bezpośrednie koszty medyczne z nim związane są wyższe niż w przypadku udaru niezwiązanego z MP (11 799 wobec 8 817 euro; $p < 0,001$).²⁰

Badanie RE-LY

Badanie RE-LY[®] (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapY) było ogólnosiątkowym badaniem fazy III typu PROBE (ang. prospective, randomized, open-label with blinded endpoint evaluation – badanie prospektywne, randomizowane, otwarte, z zaślepieniem oceny punktów końcowych) z udziałem 18 113 pacjentów w ponad 900 ośrodkach w 44 krajach, w którym porównywano dwie stałe dawki eteksylanu dabigatranu, doustnego bezpośredniego inhibitora trombiny (110 mg i 150 mg 2x/d), obie podawane w warunkach zaślepienia, z dobrze kontrolowanym (INR 2,0-3,0; mediana TTR 67%) leczeniem warfaryną podawaną w sposób otwarty.¹¹⁻¹³ Mediana czasu obserwacji w ramach badania wynosiła 2 lata, a minimalny czas obserwacji – 1 rok.^{9,10}

Głównym punktem końcowym badania było wystąpienie udaru mózgu (w tym krwotocznego) lub zatoru w krążeniu systemowym. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zgon niezależnie od przyczyny, wystąpienie udaru mózgu (w tym krwotocznego), zator w krążeniu systemowym, zatorowość płucną, ostry zawał mięśnia sercowego oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym z powodu krwawienia).

W porównaniu z dobrze kontrolowanym leczeniem warfaryną dla eteksylanu dabigatranu wykazano:^{9,10}

- istotne zmniejszenie ryzyka udaru mózgu (w tym krwotocznego) lub zatoru w krążeniu systemowym (dla dawki 150 mg 2x/d);
- podobną częstość występowania udaru mózgu/zatoru w krążeniu systemowym (dla dawki 110 mg 2x/d);
- istotnie niższą częstość występowania poważnych krwawień (dla dawki 110 mg 2x/d);
- istotnie niższą częstość występowania epizodów krwawienia śródczaszkowego lub zagrażającego życiu (dla obu dawek);
- istotne zmniejszenie śmiertelności z przyczyn naczyniowych (dla dawki 150 mg 2x/d).

Eteksylan dabigatranu

Eteksylan dabigatranu to pierwszy z nowej generacji doustnych leków przeciwkrzepliwych – bezpośrednich inhibitorów trombiny (DTI)²¹ odpowiadających na istotne, niezaspokojone dotąd potrzeby w zakresie profilaktyki i leczenia ostrych i przewlekłych chorób zakrzepowo-zatorowych.

Silne działanie przeciwzakrzepowe bezpośrednich inhibitorów trombiny jest uzyskiwane poprzez swoiste blokowanie aktywności trombiny (zarówno wolnej, jak i związanej ze skrzepem) – głównego enzymu uczestniczącego w procesie tworzenia zakrzepów. W przeciwieństwie do antagonistów witaminy K, które w sposób zmienny wpływają na różne czynniki krzepnięcia, eteksylan dabigatranu zapewnia efektywne, przewidywalne i stałe działanie przeciwkrzepliwe, z niewielkim potencjałem dla interakcji z innymi lekami i bez interakcji z produktami spożywczymi oraz bez konieczności rutynowego monitorowania aktywności układu krzepnięcia lub modyfikacji dawki.

Program badań klinicznych dotyczących eteksylanu dabigatranu

Program badań klinicznych prowadzonych przez firmę Boehringer Ingelheim w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa eteksylanu dabigatranu obejmuje następujące wskazania:

- profilaktyka pierwotna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u pacjentów poddawanych planowej operacji całkowitej wymiany stawu biodrowego lub kolanowego;
- leczenie ostrej ŻChZZ;
- profilaktyka wtórna ŻChZZ;
- profilaktyka udaru mózgu u pacjentów z MP.

Boehringer Ingelheim

Grupa Boehringer Ingelheim, z centralą w Ingelheim w Niemczech, jest jedną z 20 czołowych firm farmaceutycznych. Działa na rynkach całego świata za pośrednictwem 145 podmiotów zależnych i zatrudnia ponad 42 000 pracowników. Firma, założona w roku 1885, prowadzi prace badawczo-rozwojowe, produkcję i sprzedaż nowatorskich produktów o wysokiej wartości terapeutycznej, przeznaczonych do stosowania u ludzi i zwierząt.

Głównym elementem kultury firmy Boehringer Ingelheim jest zobowiązanie do działań zgodnych z zasadami odpowiedzialności społecznej. Fundamentem globalnej działalności firmy jest zaangażowanie w projekty społeczne, opieka nad pracownikami i ich rodzinami oraz zapewnianie wszystkim pracownikom równych szans. Współpraca i wzajemny szacunek oraz ochrona środowiska i zrównoważony rozwój stanowią nieodłączną część wszystkich przedsięwzięć firmy Boehringer Ingelheim.

W 2010 roku firma Boehringer Ingelheim odnotowała sprzedaż netto w wysokości około 12,6 mld euro. Blisko 24% wartości przychodów netto w największym segmencie biznesowym firmy, tzn. w segmencie leków na receptę, zainwestowano w badania i rozwój.

Szczegółowe informacje znajdują się na stronie internetowej:
www.boehringer-ingelheim.com

Piśmiennictwo

1. NICE final guidance, available at [insert web address] Accessed March 2012.
2. Pradaxa[®], Summary of Product Characteristics, 2011. Europe.
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, *et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:1042-6.
4. Atrial Fibrillation Association. February 2011. Available at <http://www.atrialfibrillation.org.uk/> Accessed March 2012.
5. NICE Assumptions used in estimating a population benchmark <http://www.nice.org.uk/usingguidance/commissioningguides/anticoagulationtherapyservice/popbench.jsp> / Accessed March 2012.
6. Fuster V, Rydn LE, Cannom DS, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation – executive summary. *Circulation* 2006; 114:700-52.
7. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, *et al.* Stroke severity in atrial fibrillation: the Framingham study. *Stroke* 1996; 27:1760-4.
8. Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
9. Connolly SJ, *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
10. Connolly SJ, *et al.* Newly identified events in the RE-LY[®] trial. *N Engl J Med* 2010;363(19): 1875-6.
11. Hart RG, *et al.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007 146:857-867.
12. FDA Advisory Committee Briefing Document, September 2010, <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226009.pdf>.
13. NICE technology appraisal guidance. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults. September 2008. Available at <http://guidance.nice.org.uk/TA157/Guidance/pdf/English/> Accessed March 2012.
14. Stewart S, Murphy N, Walker A, *et al.* Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90:286-92.
15. Kannel WB, *et al.* Final Draft Status of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Med Clin North Am.* 2008; 92(1): 17–40.
16. Atlas of Heart Disease and Stroke, World Health Organization, September 2004. Viewed Dec 2010 at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf.
17. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8):983-8.
18. Marini C, De Santis F, Sacco S, *et al.* Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischaemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36:1115-9.
19. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI, *et al.* Meta-Analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
20. Bruggenjurgen B *et al.* The Impact of Atrial Fibrillation on the Cost of Stroke: The Berlin Acute Stroke Study. *Value Health* 2007; 10: 137–43.
21. Di Nisio M, *et al.* Direct Thrombin Inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353:1028-40.