

Trombocythämmande läkemedel – Klopidogrel (Plavix®)

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 99-10-29
Reviderad 00-03-29
Version 2

I denna Alertrapport har effekter och kostnader av klopidogrel vid förebyggande behandling av aterosklerotiska händelser hos patienter med hjärtinfarkt, ischemisk stroke eller etablerad perifer arteriell sjukdom, bedömts.

Efter den senaste publiceringen av Alertrapporten har klopidogrel även godkänts för behandling av patienter med akuta koronara syndrom utan ST-höjning (instabil angina eller icke q-vågsinfarkt). Klopidogrel kan även ges som tillägg till ASA (acetylsalisylsyra) efter PCI med stentläggning.

Socialstyrelsen har inom ett projekt som syftar till att ta fram kunskapsunderlag som stöd för beslut om prioriteringar, sammanställt en omfattande rapport om klopidogrel vid dessa tre indikationer. Socialstyrelsens rapport förväntas bli publicerad under våren 2003. Av denna anledning är föreliggande SBU Alertrapport för närvarande inte föremål för uppdatering.

Alerts bedömning

Klopidogrel är ett nytt läkemedel som godkänts för att förebygga blodproppsbildning vid kärlsjukdomar till följd av åderförkalkning. Det finns starka bevis för att blodproppshämmande läkemedel såsom acetylsalicylsyra (ASA) har en sådan förebyggande effekt hos patienter med åderförkalkningssjukdom. Effekten av klopidogrel har jämförts med effekten av ASA i en randomiserad, kontrollerad studie på mer än 19 000 patienter. De sjukdomar man inriktade sig på att förhindra var stroke, hjärtinfarkt och död i hjärt-kärlsjukdom. Efter en uppföljningstid på 1,9 år fann man 0,5 procents absolut skillnad till fördel för klopidogrel. Det innebär att man, för att förhindra ett fall av nämnda sjukdomar, utöver vad man åstadkommer med ASA, måste behandla 196 patienter med klopidogrel under ett år. Kostnaden för att förhindra ett sjukdomsfall är cirka 1,2 miljoner kronor.

Det finns god* kunskap om behandlingens korttidseffekter. Långtidsresultat av behandling utöver ett till tre år saknas liksom publicerade resultat om kostnadseffektivitet.

Årskostnaden för klopidogrel per patient är omkring 6 000 kronor högre än för ASA. En övergång från ASA till klopidogrel skulle innebära marginella positiva hälsoeffekter och kraftigt ökade läkemedelskostnader.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala: (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Vid olika typer av kärlsjukdomar föreligger risk för proppbildning med ansamling av blodplättar (trombocyttaggregation). Det kan leda till förträngning av kärl eller att små proppar lösgörs och följer blodströmmen till perifera kärl. Blodproppar kan orsaka hjärtinfarkt, stroke, eller tillstängning av perifera kärl. Proppbildning kan motverkas med hjälp av så kallade trombocythämmande läkemedel. Det har visats i vetenskapliga undersökningar att ASA har en trombocythämmande effekt. Under senare år har det dessutom tillkommit ytterligare läkemedel med annorlunda verkningsmekanism men med liknande effekter på trombocyter som ASA. Det senaste i raden av nya trombocythämmande läkemedel är klopidogrel (Plavix).

Målgrupp

Klopidogrel är registrerat för användning mot aterosklerotiska händelser såsom hjärtinfarkt, stroke och död pga vaskulära orsaker hos patienter med symtomatisk aterosklerotisk sjukdom. Målgruppen för behandling är patienter med ischemiskt stroke, TIA (Transitorisk Ischemisk Attack, dvs övergående syrebrist i hjärnan), hjärtinfarkt eller etablerad perifer arteriell sjukdom. Det finns inga säkra epidemiologiska data över målgruppens exakta storlek. Akut hjärtinfarkt, kronisk ischemisk hjärtsjukdom och tilltäppning av hjärnans artärer är tre vanliga dödsorsaker. 1996 utgjorde dessa 28 procent av alla dödsfall bland män och 24 procent bland kvinnor i Sverige. Antalet nytillkomna fall årligen med ischemiskt stroke och TIA som beräknas vara föremål för sekundärprofylax är cirka 17 000. Motsvarande siffra för hjärtinfarkt är omkring 25 000. Antalet patienter med perifer arteriell sjukdom (kärlkramp i benen) kan vara i liknande storleksordning. Eftersom behandling kan vara aktuell i flera år kan målgruppens storlek röra sig om flera hundra tusen personer.

Relation till andra metoder

Klopidogrel har i princip samma sekundärprofylaktiska användningsområde som ASA (Trombyl, Bamycor) och delvis som tiklopidin (Ticlid) och dipyridamol (Persantin depot) med ASA (Asasantin Retard). Klopidogrel bör pga en bättre säkerhetsprofil ersätta tiklopidin när ASA inte kan användas.

Patientnytta

Effekten av klopidogrel har studerats i en randomiserad studie, CAPRIE [1]. I studien randomiserades patienterna till antingen behandling med klopidogrel 75 mg en gång om dagen eller ASA 325 mg en gång om dagen. Patienter med någon av följande sjukdomar ingick i studien: ischemiskt stroke/TIA (\geq en vecka och \leq sex månader innan randomisering); hjärtinfarkt (\leq 35 dagar innan randomisering); och aterosklerotisk, perifer kärlsjukdom. Aktuellt eller förväntat behov av antikoagulantia, andra medel som verkar trombocythämmande eller NSAID var hinder för medverkan. Överkänslighet mot ASA var också skäl för uteslutning.

Sammanlagt inkluderades 19 185 patienter vid 384 kliniska centra i 16 länder. Medeluppföljningstiden var 1,9 år (aritmetiskt medelvärde). Primär effektvariabel var någon allvarlig händelse i form av ischemiskt stroke, hjärtinfarkt eller död pga hjärt-kärlsjukdom. Vid studiens avslutande förelåg följande resultat:

	Klopidogrel	ASA
Antal patienter	9 599	9 586
Antal patientår	17 636	17 519
Antal sjukdomshändelser	939	1 021
Incidens per år	5,3%	5,8%, p=0,043

Relativ riskreduktion 8,7 procent (95 procent konfidensintervall 0,3 till 16,5 procent)
Absolut riskreduktion 0,5 procent (95 procent konfidensintervall 0,02 till 0,98 procent)

Antalet patienter som behöver behandlas för att undvika en "allvarlig händelse" (NNT) under ett år är 196 (95 procent konfidensintervall 102 till 4 178). För att förhindra ett fall av sjukdom med klopidogrel, utöver

vad man åstadkommer med ASA, måste man således behandla 196 patienter under ett år, där det sanna antalet med 95 procent sannolikhet ligger mellan 102 och 4 178 patienter.

I studien beräknades också flera sekundära effektvariabler. Följande redovisas: Ischemiskt stroke, hjärtinfarkt, vaskulär död eller amputation; Vaskulär död; Dödsfall i stroke, infarkt, eller dödsfall oavsett orsak; Dödsfall oavsett orsak. I inga av dessa kombinationer av effektvariabler fanns det statistiskt säkerställd skillnad mellan behandlingsgrupperna.

Komplikationer och biverkningar

De biverkningar som rapporterades hos de 19 000 patienterna i CAPRIE-studien [1] var få och relativt beskedliga. Klopido­grel föreföll inte vara förenat med ökad risk för neutropeni (minskning av antalet vita blodkroppar) såsom tiklopedin.

Följande biverkningar var vanligare med klopido­grel än med ASA:

- hudutslag 6 procent med klopido­grel mot 5 procent med ASA
- diarré 5 procent med klopido­grel mot 3 procent med ASA.

Följande biverkningar var vanligare med ASA än med klopido­grel:

- magbesvär och illamående 18 procent med ASA mot 15 procent med klopido­grel
- mag–tarmlödning 2,7 procent med ASA mot 2 procent med klopido­grel
- onormal leverfunktion 3,2 procent med ASA mot 3 procent med klopido­grel.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Klopido­grel introducerades under 1998 och hade det året en försäljning på 2,7 miljoner kronor. Under de första fyra månaderna 1999 uppgick försäljningen till 7,5 miljoner kronor.

Hela gruppen trombocyttaggregationshämmare kostade 74 miljoner kronor år 1996. Under 1998 var kostnaden 103 miljoner kronor. Baserat på försäljningen under första kvartalet 1999 är prognosen för hela året 130 miljoner kronor.

Trombyl som är det mest använda ASA-preparatet för den aktuella indikationen, kostade 1998 knappt 52 miljoner kronor. Behandlingskostnaden per dag är i normalfallet 0,35 kronor. Detta innebär 148 miljoner behandlingsdagar 1998 med Trombyl. Om klopido­grel skulle användas i stället vid 10 procent av dessa behandlingsdagar dvs 14,8 miljoner dagar, skulle detta innebära att läkemedelskostnaderna ökade med 250 miljoner kronor (14,8 miljoner multiplicerat med 17 kronor).

Ett års behandling med klopido­grel uppgår till 6 200 kronor och med ASA cirka 200 kronor, dvs en skillnad på 6 000 kronor. Läkemedelskostnaden för att undvika en händelse under ett år är cirka 1,2 miljoner kronor vid NNT=196. I en mer fullödig hälsoekonomisk värdering skall även hänsyn tas till direkta kostnader för vårdinsatser pga biverkningar och besparingar som kan göras tack vare färre händelser. Även indirekta kostnader bör vägas in. Nettokostnaden ska sedan vägas mot den eventuella hälsovinst som uppnås.

Med hjälp av data från CAPRIE- och ESPS-2 studierna [1,2] och kostnader för en strokehändelse, har kostnadseffektiviteten mellan klopido­grel, ASA och en kombination av ASA och dipyridamol jämförts i en modellanalys genomförd i Storbritannien [3]. Det framgår att kombinationen ASA och dipyridamol i jämförelse med bara ASA resulterar i en merkostnad på mellan 8 000 och 11 000 pund per stroke som förhindras. Om man i stället jämför klopido­grel med ASA blir merkostnaden 111 000 pund (cirka 1,45 miljoner kronor) per förhindrat stroke. Studien har endast redovisats preliminärt vid en kongress och har lågt bevisvärde.

Sjukvårdens struktur och organisation

Behandling med klopidogrel kräver inga strukturella eller organisatoriska förändringar i sjukvården. En fortsatt kostnadsökning pga nya läkemedel kräver dock omfördelning av resurser inom ramen för hälso- och sjukvårdens samlade resurser.

Etiska aspekter

Behandlingen innebär inga etiska komplikationer.

Sakkunniga

Agneta Björck Linné, Leg. apotekare, Primärvårdens utvecklingsenhet,

Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

Mona Britton, Docent, SBU, Stockholm.

Ann Einerth, Ekonomie magister Landstingsförbundet, Stockholm.

Hans Liedholm, Docent, överläkare, Primärvårdens utvecklingsenhet,

Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

Referenser

1. Caprie Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE), Lancet 1996;348:1329-39.
2. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamol and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996;143:1-13.
3. Overell JR, Walker A, Weir CJ, Lees KR. The cost effectiveness of clopidogrel and the combination of aspirin and dipyrida-mole in stroke prevention (abstr.) Cerebrovasc Dis 1999;9(suppl 1):66.