Nyt om Pradaxa®(dabigatran etexilat) og Xarelto® (rivaroxaban)

Indledning

Sundhedsstyrelsen samarbejder med Forskningens Hus, Trombosecenter Aalborg, om monitoreringen af en gruppe af blodfortyndende midler, der er markedsført til forebyggelse af venøse blodpropper efter ortopædisk kirurgi, (hofte- og knæalloplastik), og som inden for godt det sidste år er blevet markedsført med ny indikation: atrieflimren. Denne behandling kan erstatte standardbehandlingen med warfarin.

I alt tre lægemidler har fået den nye indikation atrieflimren. Dette notat indeholder en kort status over forbruget og indberettede bivirkninger for to af lægemidlerne Pradaxa® og Xarelto®, anvendt for nye indikationer. Det tredje lægemiddel Eliquis® er den 10. december 2012 markedsført med den ny indikation og vil følges indtil næste statusrapport.

Den 22. august 2011 blev det blodfortyndende middel Pradaxa® (dabigatran etexilat) markedsført med ny indikation: Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren. Den 6. februar 2012 blev Xarelto®(rivaroxaban) markedsført med to nye indikationer: Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli samt forebyggelse af recidiverende DVT og lungeemboli hos patienter med DVT samt forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren.

Dette notat er en opfølgning på artiklen "Første resultater fra nyt studie om Pradaxa®", som Sundhedsstyrelsen bragte i nyhedsbrevet Nyt Om Bivirkninger 15. marts 2012. I dette notat gennemgås udviklingen i forbruget fra markedsføringen til og med juli 2012 samt indberettede bivirkninger til Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase i perioden 24. februar 2012 - 17. august 2012 for både Pradaxa og Xaralto.

Pradaxa®

Udvikling i forbruget

Antal brugere

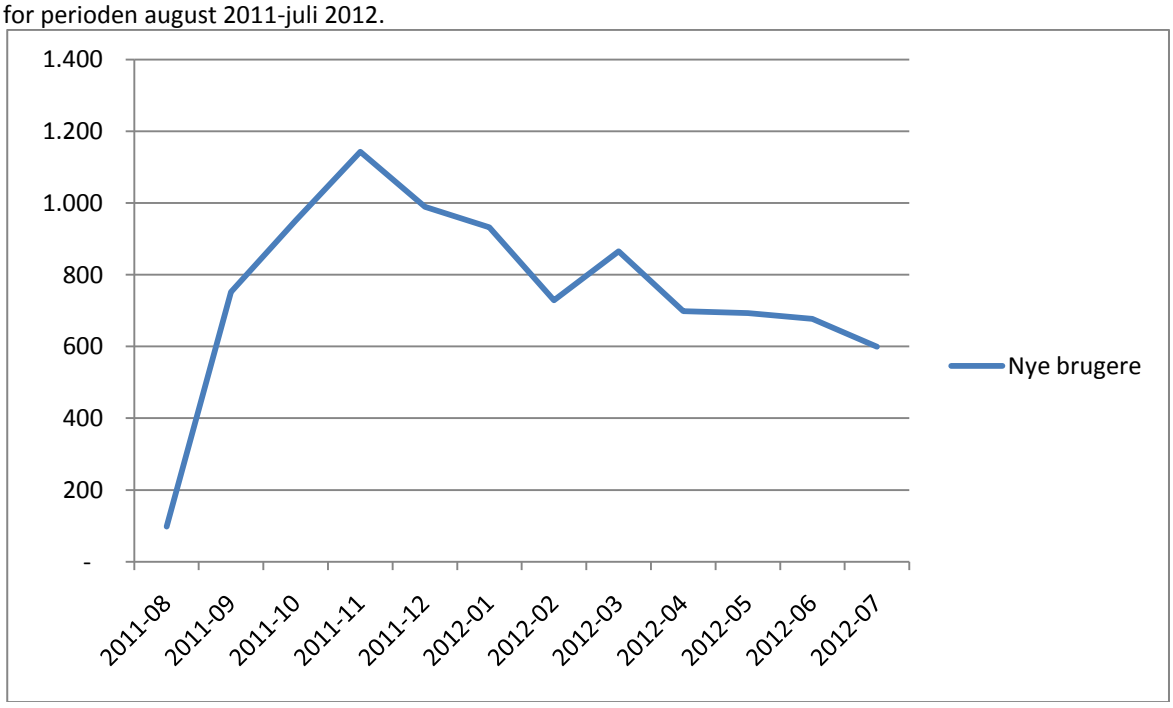
Et år efter at Pradaxa® er markedsført med ny indikation, har i alt 9.126 personer i Danmark indløst mindst én recept på lægemidlet til atrieflimren. I metodeboksen (se denne sidst i notatet) er beskrevet, hvordan nye brugere af Pradaxa® i behandling på den nye indikation atrieflimren er defineret på baggrund af udtræk fra registerdata. Denne definition er anvendt i alle rapportens forbrugsopgørelser.

I perioden 22. august 2011-23. februar 2012 har 5.447 personer indløst mindst én recept på Pradaxa®. I anden halvdel af markedsføringsperioden 24. februar 2012-17. august 2012 har 7.957 personer indløst mindst én recept på Pradaxa®. De to næsten lige lange perioder svarer til de to perioder for opgørelsen af bivirkningsdata.

Nye brugere

Selvom antallet af brugere i anden halvdel af markedsføringsperioden er steget sammenlignet med første halve år, har tilgangen af nye brugere siden november 2011 været faldende, se figur 1.

Figur 1. Nye brugere af Pradaxa® med indikationen atrieflimren* fordelt på måneder for perioden august 2011-juli 2012.



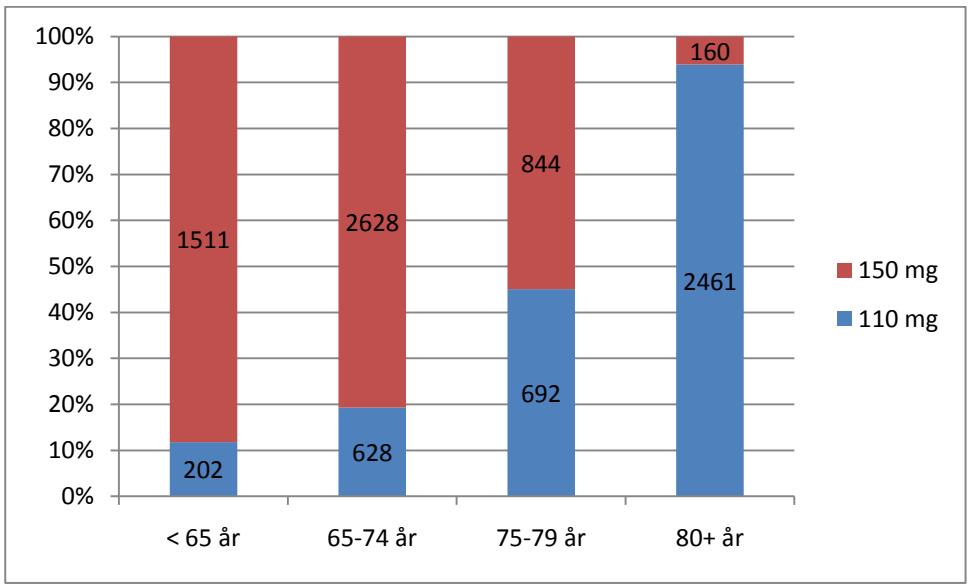
Kilde: Lægemiddelstatistikregisteret, Statens Serum Institut
*kun nye brugere af 110 mg og 150 mg, 60 og 3 x 60 stk., der skønnes at have atrieflimren

I figur 2 ses, hvilken styrke på Pradaxa®-kapslen nye brugere indløser på recept fordelt på aldersgrupperne < 65 år, 65-74 år, 75-79 år og 80 år eller derover. Ifølge lægemidlets produktresume skal der for ældre patienter i aldersgruppen 75-79 år foretages en individuel afvejning af risikoen for blodpropper og risikoen for blødning, når Pradaxa® dosis vælges (enten 150 mg to gange dagligt eller 110 mg to gange dagligt) til indikationen atrieflimren. Det ses af figur 2, at mere end halvdelen af patienterne i aldersgruppen 75-79 år indløser som nye brugere recept på den høje styrke.

Ifølge produktresumeet skal patienter på 80 år eller derover behandles med 1 kapsel a 110 mg to gange dagligt til indikationen atrieflimren. I perioden har

160 nye brugere på 80 år eller derover indløst mindst én recept på 150 mg, hvilket generelt er en for høj dosis til denne patientgruppe (figur 2). Andelen har dog været markant faldende, siden Sundhedsstyrelsen i maj måned advarede mod overdosering af ældre brugere. Læs artiklen "Fald i antallet af ældre over 79 år, der får ordineret Pradaxa 150 mg" i Nyt Om Bivirkninger september 2012

Figur 2. Nye brugere af Pradaxa® (dabigatran etexilat) for perioden 22. august 2011 – 30. juni 2012 fordelt på styrken på den indløste medicin samt aldersgrupper.



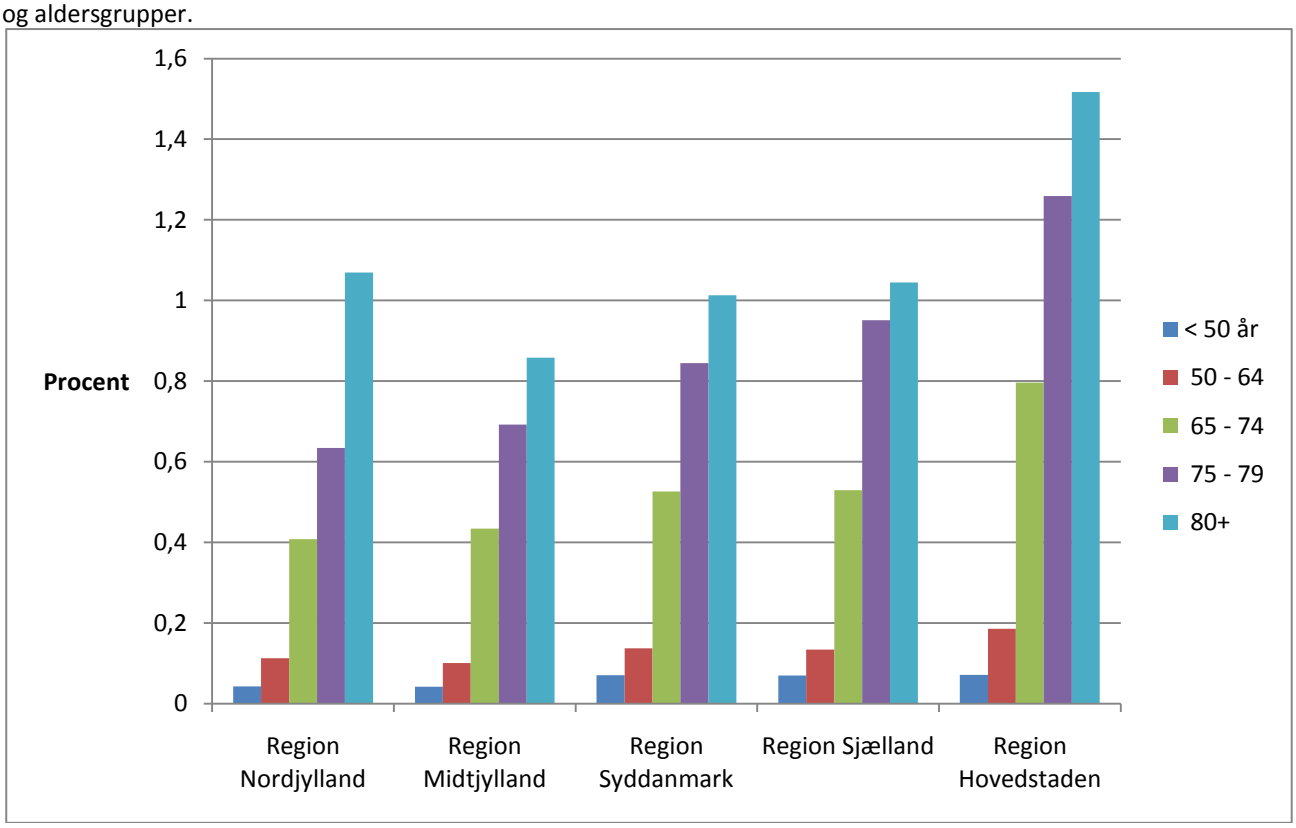
Kilde: Lægemiddelstatistikregisteret, Statens Serum Institut

*kun nye brugere af 110 mg og 150 mg, 60 og 3 x 60 stk., der skønnes at have atrieflimren

Regionernes anvendelse

Brugen af Pradaxa® regionalt kan ses af figur 3. Her ses andelen af personer, der, inden for hver region og fordelt på aldersgrupper, har indløst mindst én recept på Pradaxa® i perioden 22. august 2011 til 17. august 2012. Inden for hver region er der kun få brugere i alderen under 50 år. Det ses, at Region Hovedstaden har den største andel af brugere inden for alle aldersgrupper fra 50 år. I aldersgruppen 80 år eller derover er det 1,5 % af indbyggerne i regionen, der har indløst mindst én recept på Pradaxa®.

Figur 3. Andelen af Pradaxa-brugere med indikationen atrieflimren fordelt på regioner og aldersgrupper.



Indberettede bivirkninger [1]

[1] En indberetning i Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase er ikke ensbetydende med, at der er en sammenhæng mellem lægemidlet og hændelsen. Hændelser indberettes til og registreres i databasen, hvis blot der er en formodet sammenhæng mellem lægemidlet og hændelsen. Databasen indeholder derfor indberetninger om formodede bivirkninger. Ofte indberettes der et forholdsvis større antal hændelser for et nyt lægemiddel i forhold til et tilsvarende lægemiddel, der har været længere tid på markedet. For eksempel har de ældre blodfortyndende lægemidler Marevan® og Marcoumar® været lang tid på markedet. Og flere indberetningerne for Pradaxa® og Xarelto® er derfor ikke nødvendigvis et udtryk for et større antal bivirkninger ved de nye præparater.

Sundhedsstyrelsen har i perioden 24. februar 2012 – 17. august 2012 i alt modtaget 55 bivirkningsindberetninger i forbindelse med administrationen af Pradaxa® for indikationen atrieflimren.
Af de 55 indberetninger er 41 alvorlige, og i seks tilfælde døde patienten. Patienterne, der døde, var i alderen 76 til 95 år, fire var kvinder og to var mænd. En 76-årig patient fik ordineret Pradaxa® i doseringen 150 mg to gange daglig, mens de andre patienter, som alle var over 80 år, fik ordineret dosis 110 mg to gange daglig. Alle seks dødsfald skyldtes blødninger, hvoraf fem var lokaliseret til mave-tarmkanalen.

I to af de seks indberetninger, hvor patienten døde, er der tale om off-label brug af præparatet. I én indberetning er beskrevet, at patienten efter at have fået sin anden dybe venetrombose blev sat i behandling med Pradaxa®. I den anden indberetning er indikationen opgivet som en mekanisk hjerteklap, og præparatet er formentlig administreret for at forebygge blodpropper i forbindelse hermed. På baggrund af et klinisk studie **RE-ALIGN** bliver brug af Pradaxa® nu kontraindiceret hos patienter med mekanisk hjerteklap, som har brug for blodfortyndende medicin.

Én indberetning kan omfatte flere bivirkninger. De 55 indberetninger omfattede i alt 110 bivirkninger. Tabel 1 viser de indberettede bivirkninger for perioden 22. august 2011 til og med d. 23. februar 2012.

Tabel 1. Antallet af bivirkningsindberetninger, bivirkninger, og alvorlige indberetninger fordelt på to perioder.

Bivirkninger	22. aug. 2011 – 23. feb. 2012	24. feb. 2012 – 17. aug. 2012	Hele et-års perioden
Antal indberetninger	51	55	106
Antal bivirkninger	90	110	200
Alvorlige indberetninger* (note)	30 (heraf to fatale)	41 (heraf seks fatale)	71 (heraf otte fatale)
Alvorlige indberetninger omhandlende blødninger	21	28	49
Alvorlige indberetninger omhandlende boldpropper eller hjerneblødninger pga. manglende effekt eller hvor det tolkes at være manglende effekt	5	4	9

En alvorlig bivirkning er defineret som en bivirkning, der er dødelig, livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse.

Det ses, at der i andet halve år af markedsføringsperioden for Pradaxa® med den nye indikation har været en stigning i indberettede bivirkninger, og også i antallet af alvorlige indberetninger samt indberetninger, hvor det er beskrevet,

at patienten døde. Den stigende indberetningsfrekvens følger stigningen i forbruget beskrevet i afsnittet ”Antal brugere”.

I tabel 1 ses også, at der for et-års perioden efter markedsføringen af Pradaxa® med den nye indikation, er modtaget 106 indberetninger til Sundhedsstyrelsens bivirkningsdatabase. 71 af indberetningerne er kategoriseret som alvorlige og heraf er otte fatale. To ud af tre alvorlige indberetninger omhandler blødninger. De fleste blødninger er lokaliseret til mave-tarm kanalen. Blandt de 49 alvorlige indberetninger om blødninger, modtaget i perioden 24. feb. 2012 til 17. aug. 2012, var der indberettet tre tilfælde af anæmi, men hvor blødningskilden ikke blev fundet. Patienterne havde efter behandlingsstart med Pradaxa fået målt deres hæmoglobinværdier til 3,9, 5,2 og 5,3 mmol/l. For patienten med hæmoglobinværdien 5,2 er det beskrevet, at værdien var 7,5 inden behandlingsstart med Pradaxa.
Vores samarbejdspartnere fra Kardiologisk Afdeling, Trombosecenter Aalborg vil i klinikken undersøge dette forhold nærmere.

Xarelto®

Antallet af brugere og indberettede bivirkninger

Siden indikationsudvidelsen for Xarelto® d. 6. februar 2012 og indtil udgangen af juli 2012 har 463 personer indløst mindst én recept på Xarelto® 15 mg og/eller 20 mg. Styrkerne 15 mg og 20 mg er markedsført til de nye indikationer: Behandling af DVT, forebyggelse af recidiverende DVT og lungeemboli eller til AF.

Svarende til det lave antal brugere af Xarelto® i forhold til Pradaxa® har vi også modtaget væsentlig færre bivirkningsindberetninger vedrørende Xarelto®. Der er i alt modtaget fem indberetninger, hvoraf de fire er alvorlige. Ingen af indberetningerne beskriver, at patienten døde. To af de alvorlige bivirkningsindberetninger omhandler alvorlige blødninger og de andre to omhandler DVT og lungeemboli.

Opsummering og anbefalinger

En gruppe af blodfortyndende midler, herunder Pradaxa® (dabigatran etexilat) og Xarelto® (rivaroxaban), er henholdsvis d. 22. aug. 2011 og 6. feb. 2012 godkendt med ny indikation til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med non-valvulær atrieflimren. Derudover er Xarelto® også godkendt til behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli samt forebyggelse af recidiverende DVT og lungeemboli hos patienter med DVT.

For Xarelto® har det kun været muligt at opgøre forbruget for en fem måneders periode, og i den periode havde 463 personer indløst recept på

lægemidlet. I samme periode modtog Sundhedsstyrelsen fem bivirkningsindberetninger, der beskrev formodede bivirkninger ved brug af Xarelto® anvendt i forbindelse med de nye godkendte indikationer.

Forbruget af Pradaxa® har været væsentlig større. Efter et år på markedet med den nye indikation havde 9.126 personer indløst mindst én recept på lægemidlet til behandling for indikationen atrieflimren. Tilgangen af nye Pradaxa-brugere har dog været faldende siden november 2011.

På et år har Sundhedsstyrelsen modtaget 106 bivirkningsindberetninger, hvor det formodes, at Pradaxa er årsag til bivirkningerne, og hvor lægemidlet er anvendt for indikationen atrieflimren. Af de 106 indberetninger var 71 kategoriseret som alvorlige. Af disse var der ni, der omhandlede tromboser, der skyldes manglende effekt eller som, på baggrund af beskrivelsen i indberetningen, kunne tolkes som manglende effekt. Størstedelen af de alvorlige indberetninger, 49 i alt, omhandlede alvorlige blødninger.

Anvendelsen af Pradaxa® er, sammen med andre former for blodfortyndende behandling, forbundet med øget risiko for blødning i forhold til patienter, der ikke modtager blodfortyndende medicin. Vi ser dog stadig bivirkninger i form af alvorlig blødning, og der er også rapporteret dødsfald i seks tilfælde i forbindelse med disse blødningsepisoder. Der er derfor grund til forsigtig brug af blodfortyndende lægemidler generelt, og herunder følge de særlige anvisninger, der gælder behandling med Pradaxa®, Xarelto® og det tredje blodfortyndende lægemiddel Eliquis®, der i december 2012, også er markedsført med ny indikation: atrieflimren.

Ved blodfortyndende behandling skal ordinerende læge have skærpet opmærksomhed på patientens alder og samlede blødningsrisiko. Ældre patienter har per se en øget blødningsrisiko.

For alle de tre nye orale antikoagulantia er det vigtigt at være opmærksom på nyrefunktionen, da den renale eliminationsvej er vigtig for alle tre præparater, dog i forskellig grad. Dosisanbefalingerne er derfor afhængige af nyrefunktionen. Pradaxa® er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance (CrCL) < 30 ml/min) og både Xarelto® og Eliquis® bør ikke anvendes til patienter med en kreatinin clearance (CrCL) < 15 ml/min).

Mange sygdomstilstande og samtidig behandling med anden medicin kan øge blødningsrisikoen ved blodfortyndende behandling. Dette er beskrevet i produktresumeerne for de enkelte lægemidler (link til produktresumeerne).

På nuværende tidspunkt er der ingen antidot tilgængelig for Pradaxa®, Xarelto® og Eliquis® og derfor er det vigtigt, at læse rådene for, hvordan

blødningskomplikationerne skal håndteres. Dette er også beskrevet i de enkelte produktresumeer.

Metode: Definitionen af Pradaxa-brugere i behandling for atrieflimren:
Opgørelsen over forbruget af Pradaxa- er et samarbejde med Lægemiddelstatistikken, SSI.

I denne opfølgende undersøgelse er patienter i behandling med Pradaxa® for den nye indikation atrieflimren udvalgt ud fra både data i Lægemiddelstatistikregisteret og Landspatientregisteret. Datakørslen er foretaget af Statens Serum Institut for Sundhedsstyrelsen.
Vi har set på forbruget i perioden d. 22. august 2011 og til og med 31. juli 2012.
Først er nye brugere, der har indløst recept på en stor pakning (60 og 3 x 60 stk.) af Pradaxa-kapsler 110 mg og 150 mg udtrukket fra Lægemiddelstatistikregisteret. I alt opfyldte 10.158 nye brugere dette kriterium.
Af disse nye brugere er 5.267 inkluderet i undersøgelsen, fordi de tidligere har indløst mindst én recept på et af de ældre antikoagulantia Marevan/Marcoumar. Det vurderes, at tidligere receptindløsning på et ældre antikoagulantia er et skift i behandling, og personerne derfor har indløst Pradaxa® for AF.

For de resterende 4.891 nye brugere af Pradaxa® er 3.859 inkluderet, da disse ikke har indløst recept på Pradaxa® op til 21 dage efter en hofte- eller knæoperation (diagnoser fra LPR) for at undgå, at medicinen er blevet anvendt i forbindelse med operationer. Derfor ser vi på 9.126 nye brugere af Pradaxa® for AF i denne rapport.