



## Rekomendacja nr 97/2013

z dnia 5 sierpnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu:

**„Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej  
ZŻG i ZP u dorosłych”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego: Xarelto (rywaroksaban), tabletki powlekane, 15 mg 14 szt., kod EAN: 5909990910601; tabletki powlekane, 15 mg 42 szt., kod EAN: 5909990910663; tabletki powlekane, 20 mg 14 szt., kod EAN: 5909990910700, we wskazaniu: „Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych”.

**Jednocześnie Prezes Agencji uważa za zasadne** objęcie refundacją leku Xarelto (rywaroksaban) u chorych z zatorowością płucną (ZP) oraz w profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, przy 30% odpłatności, w ramach grupy limitowej zawierającej heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych można wnioskować o skuteczności rywaroksabanu. Dostępne badanie RCT wykazuje, że u chorych na ostrą, objawową zatorowość płucną leczenie rywaroksabanem jest nie mniej skuteczne niż leczenie enoksaparyną z antagonistą witaminy K (VKA), pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ.

Pod względem bezpieczeństwa terapii przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się ze statystycznie mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia (w tym krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień do przestrzeni zaotrzewnowej, w porównaniu z terapią standardową). Natomiast nie stwierdzono różnic w ryzyku zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyku innych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z leczeniem enoksaparyną z VKA. Dodatkowo metoda badania nie jest całkowicie przejrzysta. Dopuszczono stosowanie kwasu acetylosalicylowego samego, a nawet z kłopidogrelem, jednak nie przedstawiono analizy, czy dołączenie leków przeciwplatek dotyczyło obu badanych grup



w jednakowej liczbie. Populacja badana objęła wyselekcjonowaną grupę chorych, pomijając często spotykanych w codziennej praktyce chorych, m.in. z zaawansowaną niewydolnością nerek i ludzi starych po 75 roku życia.

Przy podobnej skuteczności w przedmiotowym wskazaniu, nieuzasadniony jest znacznie wyższy koszt terapii rywaroksabanem (Xarelto) niż enoksaparyny + VKA. Jednakże lek nie wymaga kontroli laboratoryjnej i stanowi wygodną alternatywę dla chorych dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K.

W związku z powyższym zasadne jest finansowanie produktu leczniczego Xarelto pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia w opisanej powyżej, zawężonej populacji chorych z wnioskowanym wskazaniem.

### Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował ceny zbytu netto w wysokości odpowiednio

- Xarelto (rywaroksaban), tabletki powlekane, 15 mg 14 szt., kod EAN: 5909990910601 - [REDACTED]
- Xarelto (rywaroksaban), tabletki powlekane, 15 mg 42 szt., kod EAN: 5909990910663 - [REDACTED]
- Xarelto (rywaroksaban), tabletki powlekane, 20 mg 14 szt., kod EAN: 5909990910700 - [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności: refundacja apteczna, z poziomem odpłatności dla pacjenta 30%, w ramach grupy limitowej [REDACTED]

### Problem zdrowotny

Zatorowość płucna (ang. *plumonary embolim*) polega na zamknięciu lub zwężeniu tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy. Zatorowość płucna (ZP) i zakrzepica żył głębokich (ZŻG) są dwiema manifestacjami klinicznymi żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). W większości przypadków ZP jest następstwem ZŻG kończyn dolnych; niezakrzepowa zatorowość płucna występuje rzadko.

Częstość występowania ŻChZZ zwiększa się wykładniczo z wiekiem. Dotyczy to zarówno postaci samoistnej, jak i związanej z czynnikami ryzyka. Szacuje się, że około 2/3 chorych z zatorowością płucną ma  $\geq 60$  lat, natomiast w grupie wiekowej  $> 80$  lat ZP występuje 8-krotnie częściej niż u osób przez 50 r.ż.

Leczenie należy rozpocząć bez opóźnienia u chorych z rozpoznaniem ZP, a także u chorych z podejrzeniem ZP, jeśli prawdopodobieństwo kliniczne jest duże lub pośrednie, a badania diagnostyczne są w toku. Leczenie przeciwkrzepliwe opiera się na zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej (HNF), heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) lub fondaparynuksu. W leczeniu początkowym należy stosować raczej HDCz lub fondaparynuks niż HNF, z wyjątkiem chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia lub z ciężkim upośledzeniem czynności nerek.

Śmiertelność w przypadku nieleczonej zatorowości płucnej wynosi około 30 %. Ponad 90% zgonów prawdopodobnie występuje u chorych nieotrzymujących leczenia przeciwkrzepliwego, a w populacji leczonej  $<10\%$ . U około połowy chorych na ŻChZZ, którzy nie byli leczeni środkami przeciwkrzepliwymi, choroba nawraca w ciągu 3 miesięcy. Prawidłowe rozpoznanie i leczenie ZP zmniejsza śmiertelność w ostrym epizodzie do około 3%. W zatorowości płucnej wysokiego ryzyka leczenie trombolityczne może zmniejszyć ryzyko zgonu.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano, żeby wpływał na płytki krwi.

Produkt leczniczy Xarelto został zarejestrowany w procedurze centralnej, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami stosuje się go:

- w leczeniu zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych – wnioskowane wskazanie,
- w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych,
- w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie.

## Alternatywna technologia medyczna

Wśród leków przeciwkrzepliwych, znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w leczeniu zatorowości płucnej, można wyróżnić:

- heparyny drobnocząsteczkowe: enoksaparyna (Clexane®), delteparyna (Fragmin®), nadroparyna (Fraxiparine®, Fraxodi®)
- antagoniści witaminy K: (Warfin®), acenokumarol (Acenocumarol WZF®).

Zalecany w światowych wytycznych fondaparynuks w chwili obecnej nie jest refundowany w przedmiotowym wskazaniu.

## Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu z enoksaparyną + VKA (antagonista witaminy K). Wnioskowanie opiera się o jedno kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą otwartą, oparte na hipotezie non-inferiority (EINSTEIN-PE). Zgodnie z wytycznymi AOTM badanie zalicza się do klasy IIA, a jego jakość w skali Jadad wynosi 3/5 punktów z uwagi na brak zaślepienia.

W badaniu EINSTEIN-PE wykazano, że u chorych na ostrą, objawową ZP leczenie rywaroksabanem jest nie mniej skuteczne niż leczenie enoksaparyną z VKA pod względem ryzyka nawrotu ŻChZZ [2,1% vs 1,8%; HR= 1,12 (95%CI: 0,75;1,68)].

W ramach RCT EINSTEIN-PE przeprowadzono analizę zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwkrzepliwego, której wyniki opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego (Prins 2012). Wyniki kwestionariusza ACTS wykazały mniejsze obciążenia i większe postrzegane korzyści wynikające z terapii przeciwzakrzepowej rywaroksabanem w porównaniu do terapii enoksaparyną/VKA. Wyniki skali TSQM II potwierdziły większą satysfakcję z leczenia rywaroksabanem w porównaniu z terapią enoksaparyną/VKA.

## Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną ocenianej terapii.

## Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu EINSTEIN-PE wykazano, że przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia (w tym krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień

do przestrzeni zaotrzewnowej) w porównaniu z terapią standardową [1,1% vs 2,2%; RR=0,49(95%CI:0,31-0,80),p=0,003].

Natomiast nie stwierdzono istotności statystycznej różnic dla następujących punktów końcowych: ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyka innych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z leczeniem enoksaparyną z VKA.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa wykazała o 50% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wśród pacjentów leczonych rywaroksabanem w porównaniu z leczonymi standardową terapią [RR=0,50(95%CI:0,31;0,80),p=0,0035]. Stwierdzono również o 90% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia wewnątrzczaszkowego [RR=0,10(95%CI:0,01;0,78), p=0,0279] oraz o 73% mniejsze ryzyko wystąpienia poważnych krwawień niezakończonych zgonem [RR=0,27(95%CI:0,12;0,62),p=0,0020] w trakcie terapii rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem standardowym.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztowej rywaroksabanu w porównaniu z HDCz(VKA)/VKA (na podstawie badania EINSTEIN PE) oraz z HDCz na podstawie założenia podmiotu wnioskującego o identycznej skuteczności VKA i HDCz). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy poszerzonej w dożywotnim horyzoncie czasowym (40 lat). Dyskontowanie w analizie podstawowej przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Uwzględniono koszt leków, koszt hospitalizacji, koszt diagnostyki, koszt powikłań i koszt monitorowania leczenia. Zastosowaną techniką analityczną był model Markowa. Wykonano analizę kosztów-użyteczności.

Należy podkreślić, że wyniki obarczone są dużą niepewnością ze względu na przyjęcie arbitralnego założenia o tej samej skuteczności leczenia HDCz jak terapii HDCz(VKA)/VKA. Założenie to nie zostało poparte żadnym badaniem bezpośrednim ani nawet badaniem pośrednim.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 PLN cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Xarelto wynosi odpowiednio

- a) w porównaniu z HDCz(VKA)/VKA z perspektywy NFZ + pacjent:

[Redacted]

- b) W porównaniu z HDCz z perspektywy NFZ + pacjent

[Redacted]

[REDAKTOWANE]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Przeprowadzone randomizowane badanie kliniczne (EINSTEIN-PE), zaprojektowane zostało jako badanie non-inferiority. Wyniki badania wskazują, że lek jest nie mniej skuteczny niż obecnie refundowane technologie. Dodatkowo wykazano, że przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem poważnego krwawienia (w tym krwawień wewnątrzczaszkowych i krwawień do przestrzeni zaostrzewnej) w porównaniu z terapią standardową.

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Xarelto we wnioskowanym wskazaniu. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy pacjenta, w 6-letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy porównywano dwa scenariusze: istniejący (bez refundacji Xarelto w zatorowości płucnej) oraz nowy (po wprowadzeniu Xarelto na listę leków refundowanych w leczeniu i profilaktyce wtórnej zatorowości płucnej). Populacja pacjentów ze wskazaniem zgodnym z wnioskowanym to w scenariuszu prawdopodobnym 10 280 osób niezależnie od roku, zaś liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana zgodnie z szacunkami wynosi [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dodatkowe wydatki (koszty inkrementalne) na refundację leków przeciwzakrzepowych w zatorowości płucnej związane z finansowaniem preparatu Xarelto wyniosą w wariantcie podstawowym:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowania populacji pacjentów z zatorowością płucną w Polsce oraz w ustaleniu rzeczywistego czasu trwania terapii zatorowości płucnej (w szczególności profilaktyki wtórnej), poniżej przedstawiono szacowane maksymalne koszty inkrementalne:

[REDAKTOWANE]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

**Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją rywaroksabanu. Jako źródło pokrycia kosztów wynikających z wprowadzenia leku Xarelto na listę leków refundowanych zaproponowano obniżenie limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników dla kapecytabiny (grupa limitowa 1006.0). Założenie jest zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej,

który mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika, co oznacza co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków. Obliczenia dokonane na tej podstawie wykazały, że uwolnione kwoty wystarczają na pokrycie kosztów refundacji przedmiotowej technologii oszacowanych w analizie wpływu na budżet. Oszczędności z tytułu zmiany limitu finansowania będą wynosić [REDAKTOWANE]

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono pięć rekomendacji klinicznych (NCGC 2012, ACCP 2012, Konsensus Polski 2010, SIGN 2010, ESC 2008). Pozytywną rekomendację wydało brytyjskie National Clinical Guideline Centre (NCGC 2012), negatywna rekomendacja została przedstawiona przez American College of Chest Physicians (ACCP 2012). Pozostałe trzy rekomendacje (Konsensus Polski 2010, SIGN 2010, ESC 2008) w ogóle nie odnosiły się do zastosowania preparatu Xarelto (rywaroksaban) w leczeniu zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2013, SMC 2013) dla rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej i zapobieganiu nawracającej zakrzepicy żył głębokich u dorosłych. Rekomendacja National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2013) odnosi się do efektywności kosztowej rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej dla 3, 6 lub 12 miesięcy, zaś Scottish Medicines Consortium (SMC 2013) uznaje rywaroksaban jest nie mniej skuteczny w odniesieniu do w tym heparyny drobnocząsteczkowej oraz antagonistów witaminy K w leczeniu PE i zapobiegania nawrotom zakrzepicy żył głębokich (DVT) lub zatorowości płucnej (PE), jednak nie określa efektywności kosztowej ze względu na zbyt mały zasób danych.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 20.05.2013 (znak: MZ-PLR-460-18651-2/KB/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego produktu leczniczego Xarelto (rywaroksaban), tabletki powlekane, 15 mg 14 szt., kod EAN: 5909990910601; tabletki powlekane, 15 mg 42 szt., kod EAN: 5909990910663; tabletki powlekane, 20 mg 14 szt., kod EAN: 5909990910700, we wskazaniu: „Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 151/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xarelto (rywaroksaban) kod EAN: 5909990910601 we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych; stanowiska Rady Przejrzystości nr 152/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xarelto (rywaroksaban) kod EAN: 5909990910663 we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 152/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xarelto (rywaroksaban) kod EAN: 5909990910663 we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

### **Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 151/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xarelto (rywaroksaban) kod EAN: 5909990910601 we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xarelto (rywaroksaban) kod EAN: 5909990910663 we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 152/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Xarelto (rywaroksaban) kod EAN: 5909990910663 we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.
4. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4350-10/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku: Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: Leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego.