



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

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: leczenie zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Jednocześnie Rada Przejrzystości 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



Uzasadnienie

Na podstawie jednego niezależnego RCT (EINSTEIN-PE) typu „non-inferiority” wykazano, 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), ale nie stwierdzono różnic w ryzyku zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyku innych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z leczeniem enoksaparyną z VKA.

W cytowanym badaniu dopuszczono stosowanie kwasu acetylosalicylowego samego, a nawet z kłopidogrelem, jednak nie przedstawiono analizy, czy dołączenie leków przeciwplatek dotyczyło obu badanych grup w jednakowej liczbie. Opisywane badanie dotyczyło wyselekcjonowanej grupy chorych, pomijając często spotykanych w codziennej praktyce chorych, m.in. z zaawansowaną niewydolnością nerek i ludzi starych po 75 roku życia. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii.



Rywaroksaban (Xarelto) jest lekiem podobnie skutecznym do enoksaparyny + VKA w przedmiotowym wskazaniu, więc znacznie większy koszt terapii nie jest uzasadniony. Doustnie stosowany lek przeciwzakrzepowy, nie wymagający kontroli laboratoryjnej, może być atrakcyjną alternatywą do obecnie stosowanych leków, ale wymaga dalszych badań i zmniejszenia kosztów terapii.

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 7.06.2013 r., znak: MZ-PLR-460-18651-3/KB/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej 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”.

Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r.) refundacja substancji czynnej rywaroksabanum obejmuje 3 dawki: 10 mg, 15 mg i 20 mg.

Dawka 10 mg jest refundowana we wskazaniu: „Żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna.”

Natomiast dawka 15 mg i 20 mg jest refundowana we wskazaniu: „Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia”.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Xarelto (rywaroksaban), tabletki powlekane, 15 mg 14 szt., kod EAN: 5909990910601.

Problem zdrowotny

Zatorowość płucna (ang. plumonary embolism) 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 żylną 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 ≥ 60 lat, natomiast w grupie wiekowej > 80 lat ZP występuje 8-krotnie częściej niż u osób przez 50 r.ż.

Najczęstsze objawy:

- podmiotowe - duszność, ból opłucnowy, kaszel, omdlenie, ból zamostkowy i krwioplucie.
- przedmiotowe - tachypnoë (≥ 20 /min) i tachykardia (> 100 /min), objawy ZŻG, sinica i gorączka ($> 38,5^\circ\text{C}$).

Leczenie przeciwkrzepliwie za pomocą heparyny niefrakcjonowanej (HNF), heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) lub fondaparynuksu 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. W leczeniu początkowym należy stosować raczej HDCz lub fondaparynuks niż HNF, z wyjątkiem chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia lub z ciężkim upośledzeniem czynności nerek.

- Dawkowanie HNF i.v.: dawka nasycająca 80 U/kg, następnie wlew 18 U/kg i dostosowywanie dawki do wyniku oznaczenia czasu trombolastyny częściowej po aktywacji (APTT) - pierwszy pomiar 4-6 godzin od wstrzyknięcia dawki nasycającej, kolejne po 3 godzinach od każdej zmiany dawki.
- Dawkowanie HDCz s.c.: enoksaparyna 1,0 mg/kg co 12 godzin albo 1,5 mg/kg co 24 godzin; dalteparyna 200 U/kg co 24 godziny (zarejestrowana do leczenia ZP u chorych na nowotwory złośliwe);
- Dawkowanie fondaparynuksu s.c.: co 24 godziny, w zależności od masy ciała < 50 kg - 5 mg, 50-100 kg - 7,5 mg, > 100 kg - 10 mg.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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.

Alternatywne technologie medyczne

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 (VKA): warfaryna (Warfin), acenokumarol (Acenocumarol WZF).

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

Skuteczność kliniczna

Na podstawie jednego RCT (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 ww. RCT EINSTEIN-PE przeprowadzono analizę zadowolenia pacjentów z leczenia przeciwkrzepliwego, której wyniki opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego. 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 badań dokumentujących skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Pod względem bezpieczeństwa terapii przyjmowanie rywaroksabanu wiąże się z IS 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]. Nie stwierdzono IS różnic w ryzyku zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyku 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

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym (40-letni horyzont) dla porównania terapii rywaroksabanu z HDCz(VKA)/VKA (na podstawie badania EINSTEIN PE) oraz dla porównania rywaroksaban z HDCz (na podstawie założenia podmiotu wnioskującego o identycznej skuteczności VKA i HDCz).

Populacja docelowa to dorośli pacjenci z ostrą, objawową zatorowością płucną oraz współistniejącą zakrzepicą żył głębokich lub bez niej.



Należy podkreślić, że wyniki dla porównania rywaroksabanu są obarczone 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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

w scenariuszu podstawowym:

[Redacted content]

w scenariuszu maksymalnym:

[Redacted content]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted content]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono pięć rekomendacji klinicznych (NGCC 2012, ACCP 2012, Konsensus Polski 2010, SIGN 2010, ESC 2008) w tym jedna pozytywna (NGCC 2012) jedna negatywna (ACCP 2012) oraz trzy rekomendacje (Konsensus Polski 2010, SIGN 2010, ESC 2008) które w ogóle nie odnosiły się do zastosowania preparatu Xarelto (rywaroksaban) w leczeniu zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Ponadto odnaleziono dwie pozytywne (NICE 2013, SMC 2013) rekomendacje dotyczące refundacji rywaroksabanu w leczeniu zatorowości płucnej i zapobieganiu nawracającej zakrzepicy żył głębokich u dorosłych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny

Technologii Medycznych 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, lipiec 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko przedstawione na posiedzeniu w dniu 5 sierpnia 2013r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bayer Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Sp. z o.o.