



Rekomendacja nr 51/2019

z dnia 4 lipca 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Xarelto (rivaroxabanum), tabletki powlekane,
2,5 mg, 56 tabl, we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów
z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami
czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca
w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12
mies.**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Xarelto (rivaroxabanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125,

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies, **pod warunkiem** zaproponowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) opartego o wolumen sprzedaży.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendację refundacyjną uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii.

Odnalezione wytyczne kliniczne nie wskazują możliwości stosowania rywaroksabanu jako opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu. Przy czym należy podkreślić, iż rejestracja leku Xarelto w omawianym wskazaniu nastąpiła po dacie opublikowania wszystkich odnalezionych wytycznych.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa rywaroksabanu (RVX) oparto na jednym, wysokiej jakości, randomizowanym badaniu klinicznym COMPASS, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo RVX w skojarzeniu z ASA w porównaniu z ASA w monoterapii. Jednakże, populacja w badaniu COMPASS nie jest w pełni zgodna z populacją wnioskowaną pod względem zawału serca w wywiadzie oraz niewydolności nerek.



[REDAKTOWANE]

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania COMPASS stanowił punkt złożony i obejmował wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub udaru mózgu, lub zawału serca.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Nie odnaleziono badań dotyczących rzeczywistej praktyki, co uniemożliwia potwierdzenie wniosków odnośnie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji w praktyce.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, przeprowadzona metodą kosztów-użyteczności, wskazuje, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce wybranego komparatora jest

[REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, iż oszacowania wnioskodawcy obarczone są wieloma ograniczeniami związanymi z przyjętymi założeniami. Najważniejsze z nich dotyczą: uwzględnienia efektów nieistotnych statystycznie; braku danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku; braku dowodów potwierdzających dożywnie stosowanie profilaktyki RVX + ASA w praktyce klinicznej oraz założenia w ramach analizy podstawowej, że lek Xarelto 2,5 mg będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej, chociaż rywaroksaban (Xarelto) jest już refundowany w istniejącej grupie limitowej 22.0.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wskazuje

[REDAKTOWANE]

W ocenie Agencji propozycja włączenia rywaroksabanu do nowej grupy limitowej nie znajduje uzasadnienia i sugeruje się rozważenie włączenia leku do istniejącej grupy limitowej. Należy

mieć jednak na uwadze, że takie działanie wpłynie istotnie na zwiększenie kosztów po stronie pacjenta.

Należy podkreślić, iż wskazanie rejestracyjne jest znacznie szersze od wnioskowanego i bez właściwej preskrypcji (przestrzegania czasu do rozpoczęcia profilaktyki RVX + ASA u pacjentów po zawale oraz odpowiedniego monitorowania zaburzeń nerek) może dojść do nadużywania ocenianej technologii (wzrostu populacji). Należy również zaznaczyć, że oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji są niepewne ze względu na przyjęte założenia. Zatem, biorąc pod uwagę powyższe kwestie należy zaproponować dodatkowy mechanizm dzielenia ryzyka, oparty np. o wolumen sprzedaży.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Xarelto (rivaroxabanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125, wnioskowana cena zbytu netto [redacted];

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym z poziomem odpłatności [redacted]. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej oraz przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

W uzasadnieniu dla utworzenia nowej grupy limitowej dla rywaroksabanu w dawce 2,5 mg wnioskodawca wskazał, iż żaden z produktów włączonych do powyższej grupy nie jest refundowany we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy.

Należy zauważyć, iż zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, w ramach grupy limitowej 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, refundowane są inne prezentacje leku Xarelto (10 mg, 15 mg, 20 mg). Ponadto w ramach grupy limitowej 22.0 oprócz rywaroksabanu refundowane są również leki zawierające substancje czynne: apiksaban, dabigatran oraz leki z grupy heparyn: dalteparyna, enoksaparyna, nadroparyna.

Aktualne wskazania refundacyjne produktów leczniczych włączonych do grupy 22.0 dotyczą m.in. terapii zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym leczenia profilaktycznego. Wnioskowane wskazanie dla leku Xarelto w dawce 2,5 mg dotyczy profilaktyki wtórnej zdarzeń zakrzepowych u pacjentów z chorobą wieńcową. W związku z powyższym można przyjąć, iż leki te stosowane są w zbliżonych wskazaniach.

Podsumowując, w opinii Agencji, ze względu na aktualną kwalifikację innych leków stosowanych w terapii i profilaktyce zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym innych prezentacji ocenianego leku, zasadne jest włączenie produktu Xarelto w dawce 2,5 mg do istniejącej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Stabilna choroba wieńcowa (ICD-10 I25) to zespół kliniczny objawiający się występowaniem bólu, ucisku, pieczenia lub dławienia w klatce piersiowej, wywołanych wysiłkiem fizycznym lub stresem czy silnymi emocjami. Ból ten może również występować samoistnie. Ból ten jest zwykle umiejscowiony zamostkowo i ustępuje w spoczynku lub po przyjęciu nitrogliceryny. Szacuje się, że 50-80% epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego ma charakter bezobjawowy (tzw. nieme niedokrwienie).

Stabilna choroba wieńcowa jest spowodowana przez dostarczanie niewystarczającej ilości tlenu i substancji odżywczych do mięśnia sercowego.

Czynnikami ryzyka rozwoju choroby wieńcowej są: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, otyłość, cukrzyca typu 2, palenie tytoniu, siedzący tryb życia, przypadki choroby w rodzinie.

Dławica piersiowa jest najczęściej występującą odmianą stabilnych zespołów wieńcowych. Częstość występowania dławicy piersiowej zwiększa się u obu płci z wiekiem i wynosi: 5-7% u kobiet w wieku 45-64 lat, 10-12% u kobiet w wieku 65-84 lat, 4-7% u mężczyzn w wieku 45-64 lat, 12-14% u mężczyzn w wieku 65-84 lat.

Zapadalność na dławicę piersiową wynosi 2-4/1000, a chorobowość 20-40/1000. Roczną zapadalność na niepowikłaną dławicę piersiową szacuje się na 1,0% wśród mężczyzn i kobiet w wieku 45-65 lat, 4% wśród kobiet i mężczyzn w wieku 75-84 lat. Roczna śmiertelność według oszacowań wynosi 1,2-3,8%. Roczna śmiertelność z przyczyn sercowych wynosi 0,6-1,4%.

Wnioskowane wskazanie odnosi się do pacjentów ze zmniejszonym przesączaniem kłębuszkowym (ang. *glomerular filtration rate*, GFR). GFR jest najważniejszym wskaźnikiem czynności wydalniczej nerek. W praktyce wylicza się je posługując się stężeniem kreatyniny w surowicy i odpowiednimi wzorami (jest to wówczas wartość szacowana – eGFR, ang. *estimated GFR*). Wartość parametru eGRF <60 ml/min. oznacza zwykle upośledzenie czynności nerek, a eGFR <30 ml/min. poważną niewydolność nerek.

Zbyt mała wartość eGFR ma ścisły związek ze stężeniem kreatyniny w surowicy krwi. Klirens kreatyniny stanowi dobre przybliżenie GFR, choć przy interpretacji wyników należy pamiętać, że pewna ilość kreatyniny jest aktywnie wydzielana przez nerki. Obniżony względem normy klirens kreatyniny wpływa na zmianę postępowania terapeutycznego w przypadku leków, których wydalanie zależy od filtracji kłębuszkowej (ewentualne zmiany dawkowania).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w celu zapobiegania powstawaniu skrzeplin w tętnicach wieńcowych zaleca się stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) lub kłopidogrelu (w przypadku nietolerancji ASA).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 38), obecnie w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej, finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje w ramach następujących grup limitowych:

- 21.0. Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K:
 - ✓ acenocoumarolum;
 - ✓ warfarinum;
- 23.1. Doustne leki przeciwplatekcyjne – kłopidogrel;
- 23.2. Doustne leki przeciwplatekcyjne – tyklopidyna.

Wnioskodawca jak komparator dla ocenianej technologii przyjął kwas acetylosalicylowy (ASA). ASA nie jest obecnie refundowany. Wybór komparatora uznano za zasadny, ze względu na fakt, iż ASA jest lekiem szeroko dostępnym i stosowanym w Polsce oraz rekomendowanym w tym wskazaniu.

Wnioskodawca jako komparator rozważył również kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor oraz tyklopidynę.

Argumentując brak przyjęcia kłopidogrelu jako komparatora wskazano, iż jest on stosowany w przypadku przeciwwskazań do ASA oraz nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii eksperta klinicznego lek ten jest stosowany u 5% pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową,

zatem nie stanowi powszechnej praktyki. Podsumowując kłopidogrel nie stanowi podstawowej technologii alternatywnej dla wnioskowanej terapii.

Lek prasugrel również nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto prasugrel oraz tikagrelor, które wymieniane są w wytycznych klinicznych nie są objęte refundacją w Polsce w żadnym wskazaniu. Natomiast w przypadku tyklopidyny, która jest refundowana w Polsce m.in. w leczeniu schorzeń naczyniowych i zapobieganiu ich powikłaniom, wytyczne praktyki klinicznej nie uwzględniają możliwości jej stosowania w ocenianym wskazaniu.

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xarelto lek:

- podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi;
- podawany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*, CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*, PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane. Zawężenie wskazania refundacyjnego do określonego poziomu eGFR oraz czasu, jaki minął od przebytego zawału serca wymaga weryfikacji ww. parametrów przez lekarza przepisującego receptę refundowaną na lek Xarelto.

W ChPL Xarelto wskazano, że pacjenci z zaburzeniami czynności nerek stanowią szczególną grupę, w której:

- W przypadku pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50 - 80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30 - 49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki;
- W przypadku pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny w zakresie 15-29 ml/min) należy zachować ostrożność (znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi);
- W przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny <15 ml/min nie zaleca się stosowania Xarelto.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rywoksabanu uwzględniono 1 randomizowane badanie kliniczne COMPASS, opisane w 12 publikacjach, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu (RVX) w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym (ASA) z monoterapią ASA.

Do badania włączono dorosłych chorych ze stabilną chorobą wieńcową (ang. *Coronary Artery Disease* CAD) i/lub chorobą tętnic obwodowych (ang. *Peripheral Artery Disease* PAD). W przypadku pacjentów z CAD kryterium włączenia był wiek ≥ 65 lat lub < 65 lat, ale z udokumentowaną miażdżycą lub rewaskularyzacją co najmniej w dwóch częściach układu naczyniowego lub występowaniem co najmniej dwóch dodatkowych czynników ryzyka: palenie tytoniu (w przeciągu 1 roku od momentu randomizacji), cukrzyca, niewydolność nerek z pomiarem eGFR < 60 ml/min, niewydolność serca, niezatokowy (nielakularny) udar niedokrwieny przeżyty w ciągu ≥ 1 miesiąca od randomizacji. Oceniane wskazanie dotyczy pacjentów z CAD, zatem nie przedstawiono wyników dla populacji PAD.

Zgodnie z badaniem definicja CAD obejmuje:

- przeżyty w ciągu 20 lat zawał serca, lub
- wielonaczyniową CAD z występującymi obecnie lub w przeszłości objawami stabilnej lub niestabilnej dusznicy, lub
- wielonaczyniowy zabieg PCI w wywiadzie, lub
- wielonaczyniowy zabieg CABG w wywiadzie.

Typ hipotezy badania: superiority. W badaniu analizowano 3 grupy pacjentów: tj. stosujących RVX w dawce 2,5 mg (2 x dzień) + ASA 100 mg (1 x dzień); RVX w dawce 5 mg (2 x dzień) + placebo (PLC) oraz stosujących ASA w dawce 100 mg (1 x dzień) + PLC (2 x dzień). W ramach analizy wnioskodawcy nie rozpatrywano grupy stosującej RVX w dawce 5 mg.

Okres obserwacji wynosił 23 miesiące.

Liczebność populacji:

- Populacja CAD i/lub PAD:
 - ✓ RVX 2,5 mg + ASA 100 mg: 9152;
 - ✓ RVX 5 mg + PLC: 9117;
 - ✓ ASA 100 mg + PLC: 9126;
- Populacja CAD:
 - ✓ RVX 2,5 mg + ASA 100 mg: 8313;
 - ✓ RVX 5 mg + PLC: 8250;
 - ✓ ASA 100 mg + PLC: 8261;

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu COMPASS wg Cochrane Collaboration zostało ocenione jako niskie we wszystkich analizowanych domenach.

W populacji CAD wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść RVX+ASA vs ASA w zakresie redukcji ryzyka:

- udaru niedokrwiennego lub nieokreślonego o 50%, HR=0,50, [95% CI: 0,36; 0,67];

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do udaru krwotocznego, zawału serca, niewydolności serca, rewaskularyzacji mięśnia sercowego, zakrzepicy w stencie, migotania przedsionków, odsetka pacjentów poddanych hospitalizacji ogółem oraz hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 8% (w przypadku tego punktu końcowego wyniki na granicy istotności statystycznej).

W ramach analizy *post-hoc* oceniano także złożone punkty końcowe: MI/nagła śmierć sercowa oraz MI/zgon z powodu choroby wieńcowej/nagła śmierć sercowa/przywrócona akcja serca/niestabilna dławica piersiowa. W przypadku punktu końcowego MI/nagła śmierć sercowa wynik nie był istotny statystycznie, natomiast w przypadku punktu MI/zgon z powodu choroby wieńcowej/nagła śmierć sercowa/przywrócona akcja serca/niestabilna dławica piersiowa wynik był istotny statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji (redukcja ryzyka o 17%, HR 0,83, [95% CI 0,71; 0,98]).

Bezpieczeństwo

W badaniu COMPASS zgony analizowane były jako część złożonego punktu końcowego odnoszącego się do skuteczności oraz jako zgony ogółem.

Populacja CAD

Nie zaobserwowano wyników istotnych statystycznie wskazujących na lepszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w porównaniu do komparatora.

Różnice istotne statystycznie na niekorzyść RVX+ASA vs ASA odnotowano w odniesieniu do większego ryzyka:

- krwawień z układu pokarmowego, HR=2,13 [95% CI: 1,57; 2,12];
- poważnych krwawień ogółem, HR=1,66 [95% CI: 1,37; 2,03];
- krwawień wymagających hospitalizacji ogółem, HR=1,85 [95% CI: 1,46; 2,35];
- krwawień skórnych lub w miejscu iniekcji, HR=2,47 [95% CI: 1,19; 5,14];
- poważnych krwawień ogółem, HR=1,66 [95% CI: 1,37; 2,03];
- innych poważnych krwawień, HR=1,85 [95% CI: 1,46; 2,34];

- poważnych krwawień wg kryteriów ISTH, HR=1,77 [95% CI: 1,39; 2,24];
- umiarkowanych krwawień wg kryteriów GUSTO, HR=2,04 [95% CI: 1,38; 3,03];
- transfuzji w ciągu 48h po krwawieniu, HR=1,92 [95% CI: 1,31; 2,80];
- mniejszych krwawień, HR=1,74 [95% CI: 1,55; 1,95].

Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy RVX+ASA i ASA odnotowano w odniesieniu do ryzyka:

- krwawień wewnątrzczaszkowych;
- poważnych krwawień zakończonych zgonem;
- krwawień wymagających ponownej operacji;
- krwawień w układzie moczowym;
- niezakończonych zgonem objawowych ICH (krwawienie wewnątrzczaszkowe, ang. *intracranial hemorrhage*);
- niezakończonych zgonem lub ICH, objawowych krwawień w krytycznym miejscu;
- krwawień zakończonych zgonem lub objawowych ICH;
- krwawień zakończonych zgonem lub objawowych krwawień w krytycznym miejscu lub do miejsca operacji wymagających ponownej operacji;

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- poważnych lub zagrażających życiu krwawień wg kryteriów GUSTO.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Xarelto jako działania niepożądane zgłaszane bardzo często ($\geq 1/100$) wskazano: niedokrwistość, zawroty głowy, ból głowy, krwotok oczny, nadciśnienie tętnicze, krwiak, krwawienie z nosa, krwiotłucie, krwawienia z dziąseł i przewodu pokarmowego, zwiększenie aktywności aminotransferaz, świąd, ból kończyn, krwotok z układu moczowo-płciowego, zaburzenia czynności nerek, gorączkę, obrzęk obwodowy.

Jako niezbyt częste działania niepożądane ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) w ChPL wymieniono: nadpłytkowość, reakcje alergiczne, alergiczne zapalenie skóry, krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie, tachykardię, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, pokrzywkę, wylew krwi do stawu, złe samopoczucie, zwiększenie poziomu LDH, zwiększenie aktywności lipazy i amylazy.

Wśród działań niepożądanych, raportowanych na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) najczęściej raportowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (42 102 przypadki), zaburzenia układu nerwowego (23 519 przypadków) oraz zaburzenia naczyniowe (18 955 przypadków).

Natomiast w bazie ADRR (ang. *adverse drug reaction reports*, baza zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych) liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 177 734. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń żołądkowo-jelitowych (37 406), zaburzeń naczyniowych (21 187) oraz zaburzeń układu nerwowego (20 731). Należy wziąć pod uwagę fakt, iż przedstawione statystyki dotyczą nie tylko produktu leczniczego Xarelto 2,5 mg, ale również większych dawek.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) odnaleziono następujące informacje/komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii:

- FDA

FDA zwraca uwagę na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia ostrej niewydolności nerek, uszkodzeń wątroby oraz zapalenia naczyń w przypadku stosowania leku Xarelto i rozważa podjęcie działań regulacyjnych (FDA Drug Safety 2016, 2017, 2018). ChPL Xarelto zostało zaktualizowane o powyższe dane.

- EMA

W związku z informacją, iż zidentyfikowano przypadki pacjentów stosujących rywaroksaban, u których doszło do zatoru cholesterolowego EMA wezwała firmę do przedstawienia raportu w sprawie. Przy czym nie odaleziono raportu na stronie EMA.

- URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Xarelto 2,5 mg. Odnaleziono informacje o bezpieczeństwie leku Xarelto 10 mg. W komunikacie z dnia 3 października 2018 r. dostępnym na stronie wskazano, iż rywaroksaban w badaniu klinicznym GALILEO powodował zwiększenie ogólnej śmiertelności, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i krwawień u pacjentów po przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej. Ponadto zidentyfikowano komunikat z dnia 20 maja 2019 r. o niestosowaniu rywaroksabanu (Xarelto w dawkach 20 i 15 mg), apiksabanu (Eliquis), eteksylanu dabigatranu (Pradaxa), edoksabanu (Lixiana/Roteas) u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym z powodu możliwego zwiększonego ryzyka nawrotów zdarzeń zakrzepowych.

Ograniczenia

Do podstawowych ograniczeń analizy klinicznej, wpływających na wiarygodność wnioskowania należą:

- mała liczba dowodów naukowych oceniających efektywność wnioskowanej technologii - analizę kliniczną wnioskodawcy oparto wyłącznie na jednym badaniu klinicznym (COMPASS).
- populacja w badaniu COMPASS nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej:
 - wnioskowane wskazanie dotyczy dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 60ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.;
 - w badaniu uczestniczyli pacjenci z CAD, lecz zawał serca występował jedynie u 62% w grupie RVX+ASA oraz 63% w grupie ASA, natomiast występowanie zaburzeń nerek nie było kryterium obowiązkowym u włączanych do badania pacjentów i występowało jedynie u ok. 23% pacjentów włączonych do badania.
- w badaniu COMPASS nie analizowano przeżycia pacjentów ani ich jakości życia.
- zestawienie wyników dla subpopulacji CAD+IRF+MI stanowi analizę post-hoc. Dodatkowo, wyniki te pochodzą z nieopublikowanego źródła (dokumenty wewnętrzne wnioskodawcy), co ogranicza ich wiarygodność. Wnioskodawca nie przedstawił charakterystyki wejściowej pacjentów z subpopulacji CAD+IRF+MI znajdujących się w ramionach interwencji i komparatora, co uniemożliwia analizę homogeniczności grup oraz wykluczenie wpływu stanu wejściowego pacjentów na wyniki analizy.
- dla części istotnych klinicznie punktów końcowych przedstawiono wyniki jedynie w populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z CAD), co ogranicza wiarygodne wnioskowanie na ich podstawie odnośnie wielkości efektu w populacji, która docelowo miałaby zostać objęta ocenianą interwencją;

- spośród pacjentów włączanych do badania COMPASS 37- 38% osób z CAD (w każdym z ramion) nie przeżyło zawału serca, co oznacza, że wyniki dla populacji CAD dotyczą pacjentów mniej obciążonych i skuteczność rywaroksabanu we wnioskowanej populacji chorych po zawale z zaburzeniami nerek może być inna, co jest szczególnie istotne przy interpretacji tych punktów końcowych, które oceniane były jedynie w populacji CAD, [REDACTED].
- czas trwania badania COMPASS (23 mies.) nie umożliwia wnioskowania o długofalowym stosunku korzyści do ryzyka wynikającym z zastosowania wnioskowanej interwencji, w tym jej wpływu na odległe przeżycia pacjentów.
- pierwszorzędowy punkt końcowy MACE (poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe) obejmujące wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub udaru mózgu lub zawału serca) dotyczący skuteczności jest punktem złożonym, co utrudnia wnioskowanie na temat wpływu ocenianej interwencji na jego poszczególne komponenty, a wyniki uzyskane w zakresie większości pojedynczych punktów końcowych, m.in. zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, które stanowią składowe MACE nie potwierdzają uzyskanej w nim przewagi nad komparatorem.
- badanie COMPASS obejmowało okres fazy wstępnej badania (ang. *run-in*) trwający 30 dni, a do właściwego etapu badania włączani byli wyłącznie pacjenci, których stosowanie się do terapii (ang. *adherence*) podczas okresu *run-in* wynosiło >80%. Do fazy randomizacji badania COMPASS włączana więc była populacja wyselekcjonowana pod względem adherencji do terapii. Ze względu na konieczność przewlekłego stosowania leku Xarelto stosowanie się pacjentów do terapii w warunkach praktyki klinicznej, a co za tym idzie jej skuteczność może więc znacznie odbiegać od tej zaobserwowanej w badaniu COMPASS.
- nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej, które umożliwiłyby potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii wykazanej w badaniu klinicznym.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedłożonych analiz przedstawiono propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), w ramach którego wnioskodawca [REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W celu oceny ekonomicznej produktu leczniczego Xarelto (rywaroksaban, RVX) w analizowanym wskazaniu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) i dodatkowo analizę kosztów-efektywności.

W analizie uwzględniono dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową i współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR<60 ml/min) oraz zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału wyniósł ≥12 miesięcy.

Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorców) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Wnioskowaną terapię skojarzoną, tj. RVX + ASA, porównano z monoterapią ASA w niskich dawkach (75-100 mg).

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne: koszty leków i koszty leczenia zdarzeń głównych (w tym zakończonych zgonem) oraz zdarzeń dodatkowych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach analiz wrażliwości przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

[Redacted text block]

Ograniczenia

W analizie ekonomicznej (AE) przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego produktu leczniczego i komparatora na podstawie analizy klinicznej. Zatem ograniczenia analizy klinicznej odnoszą się również do analizy ekonomicznej.

Poważnym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku (powyżej 47 miesięcy). W AE wnioskodawcy od piątego roku analizy ryzyko zdarzeń głównych oraz zgonów sercowo-naczyniowych oszacowano przy uwzględnieniu wzrostu ryzyka zgodnie z danymi z rejestru REACH (HR=1,03 dla zdarzeń głównych i HR=1,05 dla zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych). Prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń głównych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych dla schematu RVX + ASA obliczono na podstawie wartości współczynników HR względem terapii referencyjnej ASA z badania COMPASS. Zdaniem analityków Agencji przyjęcie takich założeń, a w szczególności stałego w czasie współczynnika HR dla porównania wnioskowanej interwencji z terapią referencyjną stanowi bardzo duże uproszczenie analizy i wiąże się ze znacznym ograniczeniem wiarygodności długoterminowych wyników zdrowotnych analizy.

Nie odnaleziono danych pozwalających na oszacowanie czasu stosowania profilaktyki RVX + ASA lub ASA w ramach praktyki klinicznej. W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, zgodnie z którym profilaktyka ta stosowana jest dożywnotnio, co może nie mieć przełożenia na rzeczywiste obciążenia kosztowe i wyniki zdrowotne.

Poważnym ograniczeniem analizy zdaniem analityków Agencji jest założenie, zgodnie z którym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Xarelto będzie finansowany w ramach oddzielnej grupy limitowej, chociaż rywaroksaban (Xarelto) jest już refundowany w istniejącej grupie limitowej 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych w innym wskazaniu i w innej dawce. Wnioskodawca przedstawił jedynie wariant analizy wrażliwości, w którym założył, że produkt leczniczy Xarelto w dawce 2,5 mg będzie finansowany w grupie limitowej z lekami zawierającymi substancje czynne: rywaroksaban, apiksaban i dabigatran. Obliczenia w tym wariantcie przeprowadzono na podstawie opinii Rady Przejrzystości z 2017 r. (ORP 264/2017) dotyczącej utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne: apixabanum, dabigatranum etexilatium, rivaroxabanum. Z uwagi na fakt, że opinia ta została wydana w 2017 r. i do dnia zakończenia prac nad niniejszą analizą Obwieszczenie MZ nie uległo zmianie w tym zakresie, w opinii analityków Agencji wariant ten jest mało prawdopodobny.

Ograniczenie analizy stanowi również wykorzystanie w niej danych nieopublikowanych, w tym wspomnianych w analizie wnioskodawcy danych dotyczących prawdopodobieństw występowania zdarzeń i przechodzenia między stanami zdrowia z badania COMPASS, ale również danych dotyczących użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia również z badania COMPASS.

Ograniczenie analizy stanowi również fakt, że badanie COMPASS nie było zaprojektowane pod względem oceny użyteczności, a liczba uzyskanych kwestionariuszy EQ-5D w tym badaniu była niewielka. W analizie klinicznej nie przedstawiono danych dotyczących jakości życia. Pomimo tego w analizie ekonomicznej w wariancie podstawowym przyjęto dane EQ-5D z badania COMPASS. Wartości użyteczności bazujące na wartościach literaturowych z przeprowadzonego przeglądu systematycznego testowano jednak w jednym ze scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Należy wyraźnie podkreślić, że koszty uwzględnione w modelu są jedynie przybliżeniem realnie ponoszonych kosztów. Uwaga ta odnosi się głównie do kosztów związanych z leczeniem zdarzeń uwzględnionych w modelu, które oszacowano na podstawie danych literaturowych, założeń arbitralnych wnioskodawcy i statystyk JGP z 2016 r. Wykorzystanie danych z roku 2016 w ramach odpowiedzi wnioskodawcy na pismo dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań przez analizy uzasadniono faktem, że rok 2016 jest ostatnim, dla którego raportowane są dane dotyczące kosztów hospitalizacji. W związku z tym w analizie wnioskodawcy zdecydowano się na pozostawienie cen na poziomie z roku 2016 jako ostatnich realnych danych. Ponadto, zgodnie z opinią wnioskodawcy, z uwagi na spodziewany wzrost cen w latach 2017-2018 oraz wyższą skuteczność schematu RVX + ASA względem ASA (co przekłada się na niższą liczbę zdarzeń w ramieniu interwencji ocenianej) podejście to ma charakter konserwatywny.

Ograniczenie analizy stanowi również oszacowanie kosztów ASA na podstawie danych kosztowych dla wszystkich dostępnych na rynku opakowań ASA. Zdaniem analityków Agencji w oszacowaniu kosztów ASA nie powinno się uwzględniać preparatów zawierających ASA w dawkach 300-500 mg. Produkty te są bowiem wskazane w leczeniu stanów ostrych, a nie w profilaktyce sercowo-naczyniowej. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań zgodził się z uwagą Agencji, jednak wskazał, że jej uwzględnienie nie wpłynęłoby na wyniki analizy z perspektywy NFZ i wpłynęłoby jedynie nieznacznie na koszty ASA z perspektywy wspólnej (spadek kosztów dobowych ASA o ok. 0,06 zł na dobę i ok. 20 zł rocznie), co zostało pozytywnie zweryfikowane przez analityków Agencji.

Obliczenia własne Agencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W scenariuszu przedstawionym przez wnioskodawcę odpłatność pacjenta wyniosła [Redacted]. W przypadku, gdy lek Xarelto 2,5 mg byłby finansowany w ramach grupy limitowej 22.0, odpłatność pacjenta za opakowanie leku wyniosłaby: [Redacted] przy przyjęciu LDD w wysokości 10 mg lub [Redacted] gdy LDD wyniesie 5 mg [Redacted]

[Redacted]

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. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z uwzględnieniem w analizie klinicznej randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego nad refundowanym komparatorem w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa kwalifikująca się do stosowania wnioskowanej technologii wynosi [REDACTED].

W modelu uwzględniono koszty medyczne analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wydatki związane z finansowaniem ocenianej technologii:

[REDACTED]

- Należy zwrócić uwagę, iż w praktyce, największy wpływ na docelowe rozpowszechnienie leku Xarelto 2,5 mg będzie mieć wysokość dopłaty pacjenta, która uzależniona jest zarówno od kwalifikacji do grupy limitowej, jak i wnioskowanej ceny leku. Ponadto należy zauważyć, iż część pacjentów z analizowanym wskazaniem jest już skutecznie leczona z zastosowaniem ASA. U tych pacjentów może nie występować konieczność rozszerzania terapii o drugi lek, który wiąże się wprawdzie z wyższą skutecznością, ale prowadzi do częstszych krwawień w populacji z chorobą wieńcową i podnosi znacząco koszt terapii.
- Ponadto zgodnie z ChPL, Xarelto w dawce 2,5 mg może być stosowany u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym z podwyższonymi biomarkerami sercowymi. Natomiast oceniane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz z zawałem serca w wywiadzie (czas od jego wystąpienia ≥ 12 mies.). W związku z tym, w celu uniknięcia możliwego nadużywania ocenianej technologii, przestrzeganie czasu do rozpoczęcia profilaktyki RVX + ASA u pacjentów po zawale oraz odpowiednie monitorowanie, szczególnie w zakresie czynności nerek jest konieczne.

Obliczenia własne Agencji

W związku z brakiem oszacowań wnioskodawcy w zakresie uwzględnienia ocenianego leku w ramach istniejącej grupy limitowej, w Agencji przeprowadzono obliczenia własne w tym zakresie.

Oszacowano inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, dla wariantu, w którym produkt Xarelto po objęciu refundacją zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej, tj. 22.0 – Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych – [redacted]. W jednym ze scenariuszy założono, że limitowa dawka dobową (LDD), na podstawie której obliczane są poziomy odpłatności pacjenta dla każdego z opakowań będzie równa 5 mg (dawka dobową zgodną z ChPL), a w scenariuszu drugim założono, że LDD będzie wynosić 10 mg (tak jak w przypadku preparatów Xarelto znajdujących się już na liście refundacyjnej). Rozpowszechnienie terapii RVX + ASA przyjęto zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy, tj. [redacted] (osiągnięte od początku drugiego roku analiz). [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy podkreślić, iż wskazanie rejestracyjne jest znacznie szersze od wnioskowanego i bez właściwej preskrypcji (przestrzegania czasu do rozpoczęcia profilaktyki RVX + ASA u pacjentów po zawale oraz odpowiedniego monitorowania zaburzeń nerek) może dojść do nadużywania ocenianej technologii (wzrostu populacji). Należy również zaznaczyć, że oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji są niepewne ze względu na przyjęte założenia. Zatem, biorąc pod uwagę powyższe kwestie, należy zaproponować dodatkowy instrument dzielenia ryzyka oparty np. o wolumen sprzedaży.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie mające na celu uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego,

- wynegocjowanie redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej.
- obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych i biopodobnych, po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych kliniczne dotyczących leczenia przeciwplatekowego:

- American Family Physician AFP 2018 (USA);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 2018 (Szkocja);
- European Society of Cardiology ECS 2013, 2016 (Europa);
- Canadian Cardiovascular Society CCS 2014 (Kanada);
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2011, 2013 (Wielka Brytania);
- American College of Physicians ACP 2012 (USA);
- ACCF - American College of Cardiology Foundation; AHA - American Heart Association; ACP - American College of Physicians, AATS - American Association for Thoracic Surgery, PCNA - Preventive Cardiovascular Nurses Association, SCAI - Society for Cardiovascular Angiography

and Interventions; STS - Society of Thoracic Surgeons ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012 (USA)

Odnalezione rekomendacje kliniczne są zgodne w zakresie zaleceń dotyczących leczenia przeciwplatekowego. Terapia skojarzona kwasem acetylosalicylowym oraz kłopidogrelem jest rekomendowana u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) lub kłopidogrelu (w przypadku nietolerancji ASA) w celu zapobiegania powstawaniu skrzeplin w tętnicach wieńcowych.

Żadne z odnalezionych rekomendacji nie wskazują możliwości stosowania rywaroksabanu.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej technologii:

- SMC, 2019 (Szkocja) – pozytywna warunkowa z ograniczeniem w prewencji incydentów miażdżycowo-zakrzepowych w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową, chorobą tętnic obwodowych z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych. Xarelto powinien być stosowany u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową nie wymagających podwójnej terapii przeciwplatekowej;
- CADTH, 2018 Kanada – pozytywna w zakresie leczenia pacjentów z chorobą wieńcową i/lub chorobą tętnic obwodowych.

Należy zauważyć, że wskazania określone w powyższych rekomendacjach są szersze niż wskazanie wnioskowane do refundacji. Populacja objęta przedmiotowym wnioskiem uwzględnia podanie rywaroksabanu jedynie osobom ze stabilną chorobą wieńcową, niewydolnością nerek eGFR<60ml/min oraz przebytym zawałem serca ≥ 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Odnaleziono również rekomendację NICE z 2015 roku, która dotyczyła zapobiegania zdarzeniom niepożądanym po ostrym zespole wieńcowym. Wytyczne wskazują, że decyzja o kontynuacji leczenia z wykorzystaniem Xarelto 2,5 mg w terapii skojarzonej z ASA w dawce 75-100 mg powinna zostać podjęta najpóźniej 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wskazuje to na możliwość leczenia długofalowego u pacjentów, których stan się ustabilizował, czyli u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.

Odnaleziono również informację, że w sierpniu 2019 r. NICE planuje publikację rekomendacji dotyczącej łączonej terapii rywaroksaban + ASA w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową lub chorobą tętnic obwodowych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xarelto jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA: w Niemczech, Szwecji i Wielkiej Brytanii (na 31 wskazanych).

Lek nie jest refundowany w żadnym z krajów o PKB zbliżonym do Polski.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.04.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.218.2019.3.MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Xarelto (rivaroxabanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125, we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies., 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. z 2019 r., poz. 784), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 53/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Xarelto (rivaroxabanum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2019 z dnia 1 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Xarelto (rivaroxabanum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies.;
2. Raport nr OT.4330.12.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi ≥ 12 mies. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 19.06.2019 r.