



**Stanowisko nr 6/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.
w sprawie finansowania rywaroksabanu (Xarelto[®]) w profilaktyce
żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po
przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna^a rekomenduje finansowanie ze środków publicznych rywaroksabanu (Xarelto[®]) w profilaktyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach wykazu leków refundowanych.

Uzasadnienie rekomendacji

Rywaroksaban stosowany profilaktycznie w żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej charakteryzuje się wyższą skutecznością od enoksaparyny i zadowalającym profilem bezpieczeństwa. W przeciwieństwie do heparyn drobnocząsteczkowych, stosowanych w iniekcjach podskórnych, rywaroksaban podawany jest doustnie, co ułatwia jego stosowanie w praktyce klinicznej i może zwiększać stosowanie się do zaleceń.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7686-19/MA/09) z dnia 29 maja 2009 r., na podstawie wniosku o wpisanie na wykazy leków refundowanych.

Problem zdrowotny

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ), na którą składają się zakrzepica żylna i zatorowość płucna, jest potencjalnie śmiertelną chorobą spowodowaną tworzeniem i migracją skrzeplin w naczyniach żylnych. Czynniki predysponującymi do ŻChZZ są: unieruchomienie, uraz, operacja, zakażenie, ciąża oraz połów, wiek powyżej 40 lat, nowotwór złośliwy, przebyta zakrzepica żylna i przebyty zator tętnicy płucnej, odwodnienie, terapia hormonalna, żylaki i otyłość.¹

Pacjenci poddawani operacjom ortopedycznym na kończynach dolnych są szczególnie narażeni na ŻChZZ. Szacuje się, że aż 50% chorych po operacjach na stawie biodrowym ma niemą klinicznie zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych, a u 2-5% występują objawy kliniczne ŻChZZ. Podwyższone ryzyko, w tym zgonu z powodu zatorowości płucnej, utrzymuje się do 3 miesięcy po zabiegu. W przypadku pacjentów po operacji wymiany stawu kolanowego, to ryzyko jest nieco niższe.¹

Obecna standardowa terapia

Podstawą profilaktyki ŻChZZ u pacjentów po wymianie biodra i kolana jest farmakoterapia. Postępowaniem z wyboru są heparyny drobnocząsteczkowe (LMWH), ale stosuje się również fondaparynuks i dabigatran. U pacjentów o dużym ryzyku krwawienia po operacji stosuje się tylko

^a Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



metody fizykalne, ale w późniejszym okresie po operacji również wskazana jest farmakoterapia. Antagoniści witaminy K nie są zalecani w profilaktyce ŻChZZ w ortopedii.¹

Proponowana terapia

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochoдную drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Lek ten nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano jego wpływu na płytki krwi.³

Rywaroksaban zarejestrowany jest w profilaktyce ŻChZZ u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego i wniosek refundacyjny dotyczy tych wskazań.^{3,4}

Rywaroksaban dostępny jest w postaci tabletek powlekanych 10mg. Zalecana dawka to 10 mg przyjmowane raz na dobę, doustnie. Leczenie należy rozpocząć w 6-10 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego, pod warunkiem uzyskania hemostazy oraz braku bezwzględnych przeciwwskazań. U 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.³

Rywaroksaban jest zalecany w profilaktyce ŻChZZ u pacjentów po wymianie biodra i kolana.¹

Skuteczność proponowanej terapii

Przedstawione dowody naukowe pochodzą z wiarygodnych badań RCT porównujących bezpośrednio rywaroksaban do enoksaparyny (LMWH). Z braku badań bezpośrednich porównujących rywaroksaban i fondaparinux lub dabigatran, przedstawiono porównanie pośrednie tych leków.

W porównaniu do enoksaparyny, rywaroksaban wykazał istotną przewagę w zakresie złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, na który składały się zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna niezakończona zgonem lub zgon z dowolnej przyczyny – RR 0,3 (95% CI 0,18-0,51). Ponadto, w dwóch badaniach RCT rywaroksaban wykazał istotną przewagę nad enoksaparyną w zakresie zapobiegania objawowej zakrzepicy żył głębokich lub objawowej zatorowości. Trudno ocenić istotność kliniczną tej różnicy, ze względu na małe ryzyko bezwzględne wystąpienia tego punktu końcowego (1-2%) oraz znikomą śmiertelność pacjentów.⁴

W porównaniach pośrednich, stanowiących dowody o zdecydowanie niższym poziomie wiarygodności, rywaroksaban okazał się podobnie skuteczny do fondaparinuxu oraz istotnie bardziej skuteczny od dabigatranu stosowanego doustnie – RR 0,33 (95% CI 0,18-0,63).⁴ Wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniach RCT.

Bezpieczeństwo terapii

Najważniejszymi działaniami niepożądanymi rywaroksabanu, wynikającymi z jego mechanizmu działania, są krwawienia i niedokrwistość. Ponadto, lek ten może powodować wzrost poziomu enzymów wątrobowych, tachykardię, omdlenia i inne objawy będące skutkiem krwawienia i niedokrwistości.³

W badaniach RCT rywaroksaban wykazał się podobnym do enoksaparyny profilem bezpieczeństwa. W porównaniach pośrednich nie odnaleziono istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa rywaroksabanu, fondaparinuxu i dabigatranu.⁴

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawiona analiza ekonomiczna zawiera szereg dyskusyjnych elementów, głównie po stronie kosztów, które mogą prowadzić do zaniżonej wyceny terapii rywaroksabanem. W porównaniu do enoksaparyny koszt terapii jednego pacjenta jest wyższy o ok. ■ zł w grupie po wymianie biodra i niższy o ok. ■ zł w grupie po wymianie stawu kolanowego, co daje odpowiednio ICUR ok. 86 tys. zł/QALY i dominację rywaroksabanu. Przy zastosowaniu innych danych, koszty te rosną odpowiednio

do ok. 280 i 130 zł, a wskaźniki ICUR do 440 tys. i 69 tys. zł/QALY. Koszty leków i procedur medycznych są najbardziej wrażliwymi parametrami modelu.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego, obarczona podobnymi do analizy ekonomicznej ograniczeniami, wykazała że finansowanie rywaroksabanu na zasadach zaproponowanych przez wnioskodawcę wiązałoby się z dodatkowymi kosztami rządu 0,08 mln zł w 2010 roku, około 1,5 mln zł w 2011 roku oraz około 3,4 mln zł w 2014 roku.⁴

SMC, NICE, CEDAC i PBAC rekomendują finansowanie rywaroksabanu ze środków publicznych w zarejestrowanym wskazaniu.^{5, 6, 7}

Biorąc pod uwagę udowodnioną przydatność kliniczną i skuteczność rywaroksabanu oraz korzystną dla pacjentów formę leku Rada Konsultacyjna uznała za celowe finansowanie go ze środków publicznych.

Piśmiennictwo:

1. Tomkowski et al. Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej „Konsensus Polski - aktualizacja styczeń 2009”
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xarelto
3. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę
4. SMC rivaroxaban 10mg film-coated tablets (Xarelto®) No. (519/08) 07 November 2008
5. NICE TA 170 Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults 2009
6. CEDAC Final Recommendation Rivaroxaban (Xarelto) December 17, 2008
7. PBAC Public Summary Document Rivaroxaban, tablet, 10 mg, Xarelto® March 2009