

## A rivaroxaban költség-hasznossági modelljének hazai adaptációja

Tolnai Györgyi, Dr. Gerencsér Zsolt, Hosptess Kft.

Az elektív csípő- és térdprotézis műtéteket követően a betegeknek trombózis profilaxisban kell részesülniük annak érdekében, hogy a vénás tromboembóliás szövődmények (VTE) kockázata minimálisra csökkenthető legyen. A profilaxis aranystandardja évtizedek óta a szubkután injekció formájában adható alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH). A rivaroxaban napi egyszer adható faktor Xa inhibitor, orális antikoaguláns készítmény, mely hatásosságában megelőzi az enoxaparinat. A rivaroxabant az alacsony molekulatömegű heparinokhoz (LMWH) hasonlítottuk egy az IMS által kifejlesztett költség-hasznossági modell alapján. A modellben szereplő hatásossági adatok a RECORD vizsgálatokból, a hasznossági adatok nemzetközi felmérésekből származnak, a költségadatok a magyar rendszerre vonatkoznak. A modell három modulból épül fel, melyek a profilaxis alatti és utáni időszakot, valamint a hosszú távú következményeket fedik le.

A rivaroxaban terápia esetén egy életminőséggel korrigált életévnyereség 2,98 millió forintba, egy további szimptomatikus VTE esemény elkerülése pedig 274 093 forintba kerül az enoxaparinhoz képest. Életminőséggel korrigált életévnyereségben számolva tehát 2,98 millió forintba kerül, ha az LMWH-k helyett a hatásosabb, orális készítményt alkalmazzuk a trombózis profilaxis során, mely kedvező értéknek mondható.

*Following hip and knee replacement surgery, patients need to get therapy for thrombosis prophylaxis to minimise the risk of venous thromboembolic events (VTE). The gold standard of prophylaxis has been a low molecular weight heparin (LMWH) therapy for several decades. Rivaroxaban is a factor Xa inhibitor, an oral anticoagulant which overtakes enoxaparin in efficacy. Rivaroxaban was compared to enoxaparin, (LMWH) based on a cost-utility model designed by IMS. Efficacy data came from the RECORD studies, utility values were acquired from international surveys and cost values from the Hungarian health care system. The model is built up of three modules, covering the prophylaxis period, the post-prophylaxis period and the long-term consequences. One extra quality-adjusted life year costs 2.98 million HUF, avoiding one symptomatic VTE event costs 274 093 HUF with rivaroxaban therapy compared to enoxaparin. In terms of quality adjusted life years, it costs 2.98 million HUF if we apply the oral, more effective anticoagulant instead of enoxaparin, which is a favourable result.*

### BEVEZETÉS

A véralvadás természetes folyamat, melynek lényege, hogy artéria- vagy vénasérülés esetén megakadályozza a vérvesztést. Azonban, ha a vér nem az erek kívül, hanem azokon belül alvad meg, vérrögök képződnek, ami veszélyes következményekkel járhat. Ha a vérrög leszakad az ér belső faláról, és elindul a vérárammal, eljuthat a tüdőbe (tüdőembólia), akadályozhatja a légzést, akár halálos kimenetelű lehet. Különböző érsérülések, a vérkeringés lassulása (hosszú ideig tartó mozgásképtelenség/mozgáshiány miatt) és a vér fokozott alvadákonysága a vérrögek képződés legfőbb kockázati tényezői (Virchow triász) [1].

A trombus-képződéssel összefüggő negatív eseményeket gyűjtőnéven vénás tromboembóliáknak (VTE) nevezzük. A VTE előfordulása gyakori, és ezeknél a betegeknél nagy a valószínűsége újabb VTE kialakulásának. A szövődmények súlyosak, de önmagában is halált okozhat.

Elektív csípő- és térdprotézis műtét után a beteg hosszú ideig ágyhoz kötött, az érfal sérülése mellett lelassul a vérkeringése. A műtét egyik legfontosabb általános szövődménye a mélyvénás trombózis és az ezt követően kialakuló tüdőembólia. Az Egészségügyi Minisztérium 2008-as VTE-vel kapcsolatos szakmai irányelve szerint a nagyobb ortopédiai műtéten átesett betegek a magas VTE kockázatú csoportba tartoznak (1. táblázat), ezért 2-5 hetes gyógyszeres profilaxisban kell részesülniük mechanikus kiegészítő terápiával [3].

Procedure	Any DVT (Radiological)	Proximal DVT (Radiological)	Clinical DVT	Non-fatal PE	Fatal PE
THR	32%	16%	1.9%	1.2%	0.3%
TKR	66%	16%	9%	1.9%	0.4%
Hip #	46%	19%	7%	8%	4%

Forrás: [10]

1. táblázat  
Trombózis-kockázat profilaxis nélkül

### A RIVAROXABAN HELYE A TÉRD- ÉS CSÍPŐPROTÉZIS MŰTÉTEKET KÖVETŐ VTE PREVENCIÓBAN

A rivaroxaban – a 2008-as alkalmazási előírása szerint – elektív csípő- vagy térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegeknél vénás tromboembólia megelőzésére javallott. A javasolt dózis napi egyszer 10 mg orálisan. Az első dózist a műtét után 6-10 órával kell adni, a kezelést csípőműtét után 5 hétig, térdműtét után 2 hétig kell folytatni [14].

A véralvadási kaszkád három részre: extrinsic, intrinsic és közös szakaszra bontható. A folyamat kulcslépése az aktív trombin megjelenése, ami a vérben inaktív állapotában protrombinnak nevezett fehérjéből jön létre. A rivaroxaban közvetlen Xa faktor inhibitor, az intrinsic és extrinsic útvonalakat egyszerre állítja le, ezért a kaszkád a trombin termelés előtt megszakad, és a vér nem alvad meg. A rivaroxaban a trombin működésére és a vérelemekre nincs hatással [14].

A RECORD 1-4 vizsgálatok (RECORD: Regulation of Coagulation in major Orthopedic surgery reducing the Risk of DVT and PE) szerint a vérrög kialakulás kockázata a rivaroxaban használata mellett csípőműtét esetén 2% alá és térdműtét esetén 10% alá csökkenthető. A rivaroxaban előnye a nagyobb hatásosság mellett, hogy per os formában, napi egyszer, könnyen alkalmazható, ezzel csökkennek a beadás költségei és nő a beteg compliance [6, 7, 11, 12].

**KÖLTSÉG-HASZNOSSÁGI ELEMZÉS**

A költség-hasznossági elemzés során egy IMS által fejlesztett modellt adaptáltunk. A hatásossági adatok a RECORD 1-4 vizsgálatokból származnak, komparátornak a vizsgálatokból kiindulva az enoxaparinat választottuk. Az eredményeket 5 éves időtávon értékeltük a társadalom szemszögéből. A költségadatok a magyar egészségügyi rendszerre vonatkoznak, az egy éven túli költségeket és hasznokat egységesen 5 százalékos ráta mentén diszkontáltuk.

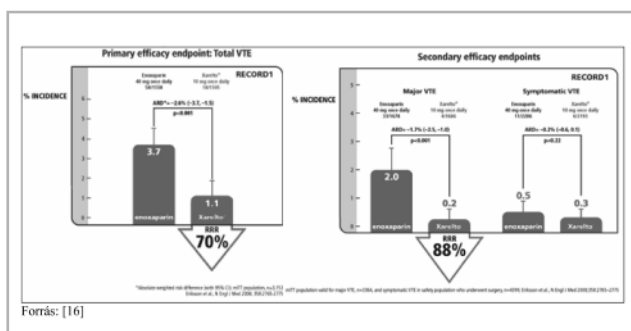
A nemzetközi RECORD program célja a rivaroxaban és enoxaparin hatásosságának összehasonlítása térd- vagy csípőprotézis műtétet követő tromboprofilaxis során. A négy, fázis III-as, prospektív, randomizált, kettős-vak vizsgálatban összesen 12 729 beteg vett részt [6, 7, 11, 12].

A RECORD1 tanulmány a csípőműtétek utáni hosszú távú (5 hetes), a RECORD3 a térdprotézis műtét utáni 10-14 napos rivaroxaban illetve enoxaparin profilaxis kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálja. Mindkét vizsgálatban az egyik csoport 10 mg orális rivaroxaban készítményt kapott naponta egyszer, a másik csoport szubkután 40 mg-os enoxaparin kezelésben részesült.

Az elsődleges hatásossági végpont a mélyvénás trombólízis (DVT), a nem halálos kimenetelű pulmonális embólia (PE) és a bármely okból bekövetkező halálozás összessége volt, a másodlagos végpontok a súlyos VTE és a szimptomatikus VTE bekövetkezése [6, 7].

A RECORD1 vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont (összes VTE) 1,1%-ban teljesült a rivaroxaban csoportban, és 3,7% volt az enoxaparin csoportban (RRR= 70%). Súlyos vénás tromboembólia előfordulása 0,2% volt a rivaroxabannal, és 2,0% az enoxaparinnal kezelt csoportban (RRR= 88%). A szimptomatikus VTE előfordulása 0,3% volt a rivaroxaban és 0,5% az enoxaparin esetében (1. ábra).

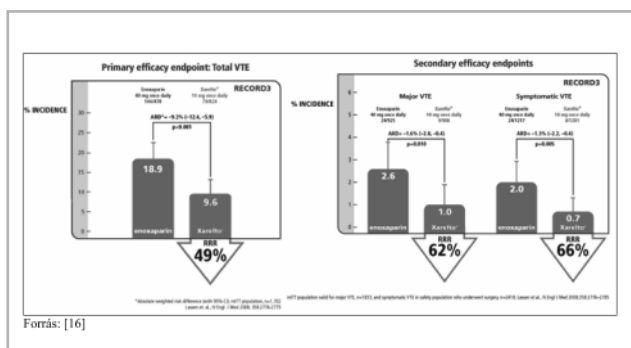
A RECORD1 vizsgálat igazolta, hogy a napi egyszer adagolt orális 10 mg rivaroxaban szignifikánsan hatásosabb, mint a 40 mg enoxaparin szubkután injekció az elek-



1. ábra RECORD1 vizsgálat eredményei

tív csípőprotézis műtéten átesett felnőtt betegek hosszú távú tromboprofilaxisában. A rivaroxaban kifejezettebb eredményessége mellett a két gyógyszer hasonló biztonságossági profillal rendelkezett.

A RECORD3 vizsgálatban az elsődleges végpont (összes VTE) 9,6%-ban teljesült a rivaroxaban csoportban, és 18,9% volt az enoxaparin csoportban (RRR= 49%). Súlyos vénás tromboembólia 1,0% volt a rivaroxabannal, és 2,6% az enoxaparinnal kezelt csoportban (RRR= 62%). A szimptomatikus VTE előfordulása 0,7% volt a rivaroxaban és 2,0% az enoxaparin esetében (RRR= 66%) (2. ábra).



2. ábra RECORD3 eredményei

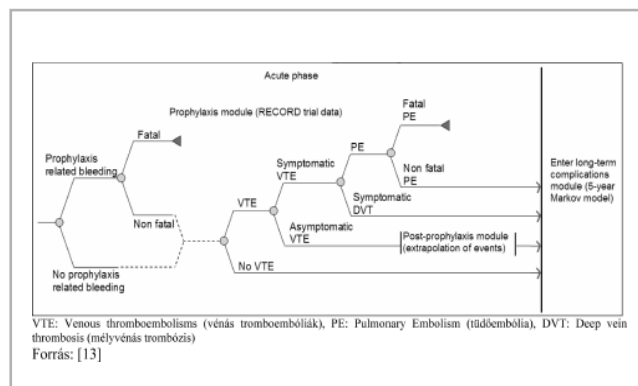
A RECORD3 vizsgálat igazolta, hogy a napi egyszer adagolt orális 10 mg rivaroxaban szignifikánsan hatásosabb volt, mint a 40 mg enoxaparin szubkután injekció az elektív térdprotézis műtéten átesett felnőtt betegek tromboprofilaxisában. A rivaroxaban kifejezettebb eredményei mellett az enoxaparinhoz hasonló biztonságossági profillal rendelkezett.

A modellben szereplő költségeket 2008 júniusa és júliusa között gyűjtöttük össze. Az alkalmazott orvosi eljárásokat szakértői konzultációk alapján, az egységköltségeket minden esetben az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) hivatalos adatbázisai alapján határoztuk meg [15].

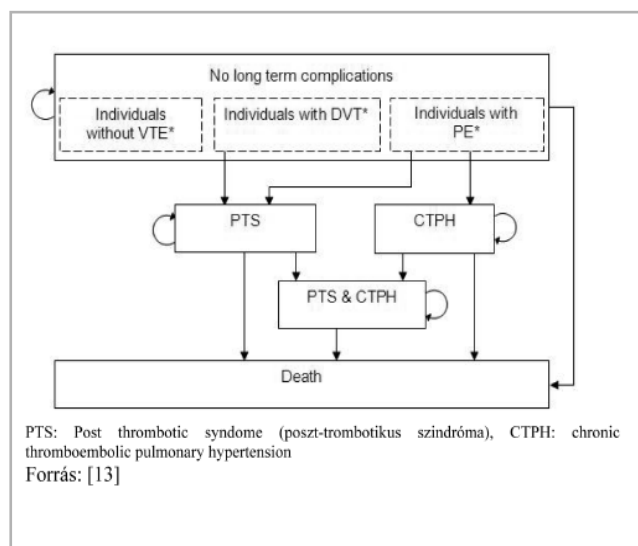
A hasznosságra vonatkozó megállapításaink magyar adatok hiányában nemzetközi publikációkból származnak. A tranzíciós valószínűségek, vagyis a stádiumok közötti át lépés valószínűségeinek alapjául nemzetközi cikkek és a Központi Statisztikai Hivatal mortalitási adatai szolgáltak [13, 15].

### MODELL STRUKTÚRA

A költség-hasznossági modell három modulból épül fel: a profilaxis modulból, a poszt-profilaxis modulból és a hosszú távú komplikációk moduljából. Az első két modul egy döntési fa (3. ábra) alapú szimuláció, míg a harmadik egy 5 éves időtávú Markov modell (4. ábra) [13].



**3. ábra**  
 A költség-hasznossági modell döntési fájának felépítése



**4. ábra**  
 Hosszú távú komplikációk modul (Markov modell)

	Rivaroxaban*	Enoxaparin	Különbég
Költségek	51 327,24 Ft	46 183,04 Ft	5 144,21 Ft
QALY	3,45343	3,45170	0,0017
Szimptomatikus VTE esemény	0,0094	0,0282	-0,0188
ICER	2 976 814,56 Ft	per QALY	
ICER	274 093,39 Ft	per szimptomatikus VTE esemény	

Forrás: [17]

**2. táblázat**  
 Eredmények

### EREDMÉNYEK

A költség-hasznossági modell futtatása a következő eredményekhez vezetett: a rivaroxaban terápia esetén egy életminőséggel korrigált életévnyereség 2,98 millió forintba, egy további szimptomatikus VTE esemény elkerülése pedig 274 093 forintba kerül az enoxaparinhoz képest, a finanszírozó szemszögéből, 5 éves időtávon vizsgálva (2. táblázat).

### MEGBESZÉLÉS ÉS KONKLÚZIÓ

A vénas thromboembóliák kialakulásának kockázata elektív csípő- és térdprotézis műtét után rendkívül magas, ezért a műtéten átesett betegeknek véralvadásgátló profilaxisban kell részesülniük. Az antikoaguláns kezelés jelenleg szubkután injekció formájában történik, ami kényelmi és ennek következtében compliance szempontból hátrányosnak tekinthető az orális alkalmazáshoz képest [7,11]. A rivaroxaban per os formában napi egyszer adható, ezáltal nőhet a beteg-együttműködés, valamint csökkenhetnek a beadással kapcsolatos költségek is.

Klinikai vizsgálatok bizonyítják, hogy a rivaroxaban hatássága megelőzi az LMWH-kat: csípőprotézis műtétek után 1,1%-ra (enoxaparin 3,7%, RRR=70%); térdprotézis műtétek után 9,6%-ra (enoxaparin 18,9%, RRR=49%) csökken az összes VTE esemény száma [6,7]. A költség-hasznossági modell alapján életminőséggel korrigált életévnyereségben számolva 2,98 millió forintba kerül, ha az LMWH-k helyett a hatásosabb, orális készítményt alkalmazzuk a trombozisos profilaxis során. A hazai szakirodalom, illetve az egészségpolitikai döntések alapján a magyar küszöb nagyságrendileg 2,8-8 millió Ft között található (egy főre eső GDP 1-3 szorosa, ami nagyságrendileg megegyezik a dialízis Cost/QALY értékével is).

### IRODALOMJEGYZÉK

- [1] NHS Scotland, SMC briefing note, [http://www.scotnhs.uk/SMC/briefing%20note%20SMC\\_Dec08.pdf](http://www.scotnhs.uk/SMC/briefing%20note%20SMC_Dec08.pdf)
- [2] CDR Drug Database, Canada, <http://cadth.ca/index.php/en/cdr/search/?&status=all&keywords=rivaroxaban>
- [3] Az egészségügyi minisztérium szakmai irányelve – A thromboembóliák megelőzése és kezelése, 2005 Készítette: A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság, felkért szakértők, és a Transzfúziológiai és Haematológiai Szakmai Kollégium
- [4] Dr. Pfliegler György: A vénas thromboembolia diagnózisa, kezelése és megelőzése, Családorvosi Fórum. ISSN 1585-8529. 2005. 4. sz., p. 34-40.

- [5] Dr. Sas Géza: A tartós alvadásgátló kezelés régi gondjai és új távlatai, Orvosi Hetilap. ISSN 0030-6002. 2006. 147. évf. 19. sz., p. 869-875.
- [6] Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W: RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26; 358(26):2765-75. PMID: 18579811 [PubMed – indexed for MEDLINE]
- [7] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG: RECORD3 Investigators: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358(26):2776-86. PMID: 18579812 [PubMed – indexed for MEDLINE]
- [8] Lohrmann J, Becker RC: New anticoagulants – the path from discovery to clinical practice. *N Engl J Med*. 2008 Jun 26;358(26):2827-9. No abstract available. PMID: 18579818 [PubMed – indexed for MEDLINE]
- [9] Susanne Roehrig, Alexander Straub, Jens Pohlmann, Thomas Lampe, Josef Pernerstorfer, Karl-Heinz Schlemmer, Peter Reinemer, Elisabeth Perzborn: Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem*. 2005 Sep 22;48 (19):5900-8 16161994 (P,S,G,E,B,D)
- [10] Orthopedic World Literature Society, [www.orthoteers.org](http://www.orthoteers.org)  
[http://www.orthoteers.org/\(S\(pyok3n45c0atpf45lvi0y0m1\)\)/owls.aspx?section=2&article=143](http://www.orthoteers.org/(S(pyok3n45c0atpf45lvi0y0m1))/owls.aspx?section=2&article=143), letöltés ideje: 2008-10-31
- [11] Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Soglian AG, Pap AF, Misselwitz F, Haas S; RECORD2 Investigators: Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Jul 5;372(9632):31-9. Epub 2008 Jun 24. PMID: 18582928 [PubMed – indexed for MEDLINE]
- [12] Trupie A, Bauer K, Davidson B et al: Comparison of Xarelto – an oral, direct factor Xa inhibitor – and subcutaneous enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee replacement (RECORD 4, phase 3 study),
- [13] Economic Model Study Report, Cost effectiveness of rivaroxaban in the prevention of VTE, Prepared by Alexander Diamantopoulos, Fiona Forster, Aurea Duran and John Clegg, IMS publication 2008
- [14] Xarelto® alkalmazási előírás, 2008 Bayer Hungária Kft.
- [15] Az OEP hatályos törzsei (járó- és fekvőbeteg) és a Nemzeti Statisztikai Hivatal adatbázisa
- [16] A rivaroxaban informális oldala, [www.xarelto.com](http://www.xarelto.com)
- [17] Cost effectiveness of rivaroxaban in the prevention of VTE, az IMS által fejlesztett költséghatékonysági modell

## A SZERZŐK BEMUTATÁSA



**Tolnai Györgyi** 2008-ban végzett a Budapesti Corvinus Egyetemen nemzetközi kapcsolatok és egészségügyi közgazdaságtan szakirányon. Korábbi

munkahelyein nagy tapasztalatot szerzett a finanszírozási rendszerek értékelésében, részt vett Európai Unió egészségügyi témájú projektek megvalósításában. 2008 ősze óta a Hosptess Kft-nél dolgozik.



**Dr. Gerencsér Zsolt** orvos-közgazdász, belgyógyász, onkológus szakorvos. 1998-tól a Főv. Önkorm. Szt. Margit Kórházának onkológiai osztályán

dolgozik. 2005-től a Hosptess Kft. ügyvezetőjeként gyógyszer-gazdaság, egészség-gazdaság területén ír elemzéseket. Tagja a Magyar Egészség-gazdaságtani Társaságnak.