



Kosteneffectiviteit van orale anticoagulantia voor primaire en secundaire preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en voor preventie van CVA bij patiënten met voorkamerfibrillatie: Britse analyse versus Belgische gegevens (voor VKF)

Referentie

Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017;21:1-386. DOI: 10.3310/hta21090

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

De beschikbare orale anticoagulantia in België anno 2018 zijn ofwel de vitamine K-antagonisten, waarvan warfarine het best geëvalueerd is, ofwel de directe orale anticoagulantia (apixaban, dabigatran, edoxaban en rivaroxaban).

De belangrijkste indicaties van de vitamine K-antagonisten en de directe orale anticoagulantia zijn de preventie van veneuze trombo-embolie bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een trombo-embolisch risico (op basis van de CHADS₂- of de CHA₂DS₂-VASc-score*), primaire preventie (alleen bij electieve orthopedische chirurgie voor de directe orale anticoagulantia behalve edoxaban), behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembool.

Het syntheserapport van Minerva over de orale anticoagulantia bespreekt alle studies die een direct oraal anticoagulans vergelijken met warfarine in de verschillende indicaties (1). Het zijn non-inferioriteitsstudies met alle beperkingen van dien (2-4) en de studies includeerden soms populaties met uiteenlopende kenmerken voor dezelfde indicatie. De werkzaamheid van de directe orale anticoagulantia onderling is alleen op een indirecte manier vergeleken. Studies met indirecte vergelijking hebben heel wat beperkingen.

Met al deze beperkingen moeten we rekening houden bij de interpretatie van de resultaten van Health Technology Assessment-rapporten met farmaco-economische analyses.

Het Britse National Institute for Health Research publiceerde in 2017 een Health Technology Assessment-rapport over het relatieve nut van vitamine K-antagonisten en directe orale anticoagulantia voor veneuze trombo-embolie en voorkamerfibrillatie (5). De auteurs van deze netwerk meta-analyse besluiten dat directe orale anticoagulantia (in de eerste plaats apixaban en verder edoxaban) een meerwaarde hebben bij patiënten met voorkamerfibrillatie. Ze vonden geen betrouwbaar bewijs voor de vervanging van warfarine of een heparine met laag moleculair gewicht door een direct oraal anticoagulans voor primaire preventie, noch voor de behandeling en zeker niet voor secundaire preventie van veneuze trombo-embolie.

Kunnen we hieruit besluiten trekken voor de Belgische context?

Ja

- We kunnen besluiten dat de kosteneffectiviteitsverhouding van de directe orale anticoagulantia versus warfarine verschilt naargelang de indicatie (preventie van trombo-embolie bij risicopatiënten met voorkamerfibrillatie, primaire preventie, behandeling en secundaire preventie van veneuze trombo-embolie).

Neen

- De kostprijs van orale anticoagulatie (geneesmiddelen en bewaking) is niet dezelfde in Groot-Brittannië als in België. In België is de situatie nog complexer omdat directe orale anticoagulantia terugbetaald worden in het kader van artikel 81-overeenkomsten. Artikel 81-overeenkomsten zijn een wettelijke regeling voor de terugbetaling van een (nieuw) geneesmiddel, waardoor patiënten gemakkelijker toegang krijgen tot innovatieve geneesmiddelen terwijl er toch nog onzekerheden bestaan over de werkzaamheid van het middel. In de periode van de overeenkomst moeten de onzekerheden door extra informatie opgelost worden. Over de terugbetaling onderhandelt de firma met de overheid voor een bepaald percentage van de ontvangen bedragen in functie van contractueel vastgelegde schijven, zonder vermindering van de publieksprijs. Op basis van een wettelijke bepaling zijn de gegevens van artikel 81-overeenkomsten betrouwbaar. Het is dus niet mogelijk om te weten te komen hoeveel een geneesmiddel dat onder deze overeenkomst valt, werkelijk kost aan de sociale zekerheid. Het KCE dat evenmin toegang kreeg tot de overeenkomsten, publiceerde in 2017 een zeer interessant rapport hierover: “Pistes om het Belgische systeem van artikel 81 overeenkomsten te verbeteren” (6).
- De auteurs van de hier besproken netwerk meta-analyse besluiten dat het ene directe orale anticoagulans een betere kosteneffectiviteitsverhouding heeft dan het andere versus warfarine. Zonder directe vergelijking is dit een precaire conclusie, ook omdat voor dezelfde indicatie de kenmerken van de studiepopulaties niet strikt dezelfde waren. De interpretatie van de resultaten van een netwerk meta-analyse is altijd zeer delicaat (7), vooral als er zoals in dit geval geen directe vergelijking gebeurde tussen de directe orale anticoagulantia.
- Een globale kosteneffectiviteit berekenen voor een indicatie zorgt bij voorschrijvers meer voor problemen dan voor opheldering. Vooraleer te beslissen over de aanpak moeten zorgverleners rekening houden met het initiële risico van de patiënt. Het KCE geeft in het Health Technology Assessment-rapport (2016) over antistolling en voorkamerfibrillatie enkele kernboodschappen aan (8). De auteurs stellen dat bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en een CHA₂DS₂-VASc-score=0 het risico van CVA door voorkamerfibrillatie lager is dan het risico van hemorragie door de anticoagulantia en dat deze dus best niet voorgeschreven worden. Voor de patiënten met een CHA₂DS₂-VASc-score=1 (mannen) en =2 (vrouwen) zijn de internationale aanbevelingen enigszins voor interpretatie vatbaar. De KCE-experten analyseerden opnieuw de studiegegevens en stelden vast dat bij deze populatie het risico van CVA door voorkamerfibrillatie dat men wil vermijden, ongeveer even groot is als het risico van hemorragie door de behandeling met anticoagulantia. Het KCE besluit dus dat bij patiënten met een CHA₂DS₂-VASc-score=1 (mannen) en =2 (vrouwen) anticoagulantia over het algemeen niet aanbevolen zijn, want men kan hen niet blootstellen aan het bloedingsrisico terwijl het risico van trombose gering is.
- De hier besproken netwerk meta-analyse geeft geen antwoord op de vraag waarmee voorschrijvers vaak geconfronteerd worden: moet ik een vitamine K-antagonist of een direct oraal anticoagulans voorschrijven? Minerva publiceerde in 2017 de bespreking van een analyse van de GRADE Working Group die het gebruik van ‘Evidence to Decision’-tabellen toepaste op het voorschrijven van anticoagulantia (9,10). Op basis van de EBM-literatuur doet deze groep een ‘voorwaardelijke’ aanbeveling door te suggereren dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie en een matig tot hoog risico van CVA een overschakeling van warfarine naar dabigatran alleen nuttig is als deze patiënten onvoldoende onder controle zijn met warfarine ondanks een goede therapietrouw. Bij goed gecontroleerde patiënten is warfarine kosteneffectiever dan dabigatran.

Besluit

Een kosteneffectiviteitsanalyse van een geneesmiddelenklasse of een geneesmiddel geldt voor een specifieke context. Het hier besproken Britse Health Technology Assessment-rapport over orale

anticoagulantia (directe orale anticoagulantia versus een vitamine K-antagonist) toont goed aan hoe moeilijk het is om betrouwbare besluiten te formuleren voor de Belgische context. Bovendien zijn de resultaten gebaseerd op een netwerk meta-analyse zonder directe vergelijking van de directe orale anticoagulantia onderling, wat een beperking is.

Merkmamen

- warfarine: Marevan®
- directe orale anticoagulantia:
 - apixaban: Eliquis®
 - dabigatran: Pradaxa®
 - edoxaban: Lixiana®
 - rivaroxaban: Xarelto®

Referenties

1. LRM. Orale anticoagulatie: nieuwe geneesmiddelen. Voor de praktijk : synthese. Minerva, laatste update: 31/03/2014.
2. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: de keuze van de non-inferioriteitsmarges. Minerva 2013;12(5):64.
3. Chevalier P. Vergelijking van twee behandelingen in non-inferioriteitsstudies: beperkingen van de courant gebruikte hazard ratio (HR). Minerva 2016;15(3):81-2.
4. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: als het risico van een geneesmiddel ‘zogezegd’ niet inferieur is aan het risico van placebo... zelfs al is het hoger. Minerva 2017;16(9):236-7.
5. Sterne JA, Bodialia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2017;21:1-386. DOI: 10.3310/hta21090
6. Gerkens S, Neyt M, San Miguel L, et al. How to improve the Belgian process for managed entry agreements? An analysis of the Belgian and international experience. Health Services Research (HSR). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2017. KCE Reports 288. D/2017/10.273/41.
7. Chevalier P. Netwerk meta-analyses: directe en indirecte vergelijkingen. Minerva 2009;8(9):136.
8. Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, et al. Antistolling en voorkamerfibrillatie – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), 2016. KCE Reports 279 As. D/2016/10.273/97.
9. Chevalier P. Van evidentie naar besluitvorming. GRADE stelt voor: Evidence to Decision-tabellen (EtD-tabellen). Minerva 2017;16(3):79-80.
10. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. BMJ 2016;353:i2089. DOI: 10.1136/bmj.i2089

* **Berekening van de CHA₂DS₂-VASC-score** (Bron: Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, et al. Antistolling en voorkamerfibrillatie – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), 2016. KCE Reports 279. D/2016/10.273/97.)

C	Congestief hartfalen (meer bepaald gematigde tot ernstige systolische dysfunctie van het linkerventrikel, willekeurig vastgesteld op basis van een linkerventrieklejectiefractie $\leq 40\%$)	1
H	Hypertensie	1
A₂	Age >74 jaar	2
D	Diabetes	1
S₂	Antecedenten van Stroke, transient ischaemic attack (TIA) of trombo-embolische problemen	2
V	Vasculaire aandoening (antecedenten van myocardinfarct, complexe plaque in de aorta, perifere arterieel lijden)	1
A	Age 65-74 jaar	1
Sc	Sex category (vrouwelijk geslacht)	1

De risicoscores worden verkregen door de cijfers (1 of 2) voor alle risicofactoren samen te tellen. Wanneer ‘vrouwelijk geslacht’ de enige risicofactor is, wordt deze niet meegeteld.