

2.8 Anticoagulants

(เฉพาะยากิน)

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Warfarin sodium	Tab	บัญชี ค เงื่อนไข (ไม่ระบุ)
2	Dabigatran	Cap 110 mg, 150 mg	ไม่เลือก เหตุผล ปัจจุบันมียาที่เหมาะสมสำหรับการใช้อยู่ในบัญชียาหลักฯ แล้ว อีกทั้งยา Dabigatran etexilate เป็นยาที่มีราคาแพง
3	Rivaroxaban	Tab 10 mg	ไม่เลือก เหตุผล <ol style="list-style-type: none"> เอกสารหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยายังไม่เพียงพอ (BNF 61st, CP 2011, MM 2011, Uptodate 2011) NHS และ Clinical Guide : VTE Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery โดย The Thrombosis Interest Group of Canada Update ปี 2009 กล่าวว่า ยา rivaroxaban เป็นเพียงหนึ่งในรายการยาทางเลือกในข้อบ่งใช้สำหรับ thromboprophylaxis ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระดูกสะโพกหรือเปลี่ยนข้อเข่า แต่ยา Rivaroxaban(10mg once daily) นี้มีแนวโน้มของราคาที่สูงกว่ารายการยาที่มีอยู่ในบัญชียาหลักฯ ซึ่งใช้เป็นตัวแทนเปรียบเทียบคือ Enoxaparin(40 mg SC daily) และ Warfarin(determined by prothrombin time) (NHS : Scottish Medicines Consortium) ข้อมูลจาก NGC เกี่ยวกับ Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) Following Total Hip and Knee Replacement มีการเปรียบเทียบแนวทางการรักษาดังต่อไปนี้ AAOS 2007, ACCP 2008, BSC 2007 แนะนำให้ยากลุ่ม anticoagulant คือ heparin, LMWH (BSC specifies enoxaparin), warfarin ซึ่งล้วนเป็นรายการยาที่อยู่ในบัญชียาหลักฯ แต่ไม่พบยา Rivaroxaban ในแนวทางการรักษาใด ๆ ที่ NGC อ้างอิง

1. ข้อมูลโดยสรุป

Dabigatran และ rivaroxaban ถูกเสนอให้พิจารณาในเงื่อนไข “ใช้ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (DVT, Deep Vein Thrombosis) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่กระดูกสะโพก และส่วนขา (major orthopedic surgery)” การจัดทำข้อมูลในครั้งนี้จึงมุ่งเปรียบเทียบกับยาที่มีในบัญชี ได้แก่ warfarin, heparin และ enoxaparin เป็นหลัก

Dabigatran เป็นยาที่ค่อนข้างไปในทางมีประสิทธิภาพในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันจากการผ่าตัดหัวเข่าหรือสะโพก อย่างไรก็ตาม ยาอื่นๆ อย่าง warfarin, heparin และ enoxaparin ก็ได้รับการประเมินว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันโดยไม่ได้เจาะจงสาเหตุ ส่วน rivaroxaban ไม่ได้ได้รับการประเมินโดย Micromedex⁽¹⁾ มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ใกล้เคียงหรือไม่ด้อยไปกว่า warfarin^(2, 3) หรือ enoxaparin⁽¹⁻⁶⁾ อย่างไรก็ตาม แนวเวชปฏิบัติในต่างประเทศก็มีทั้งฉบับที่แนะนำว่ายาดังกล่าวเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา⁽⁷⁻¹²⁾ และฉบับที่ไม่กล่าวถึงยาทั้งสองรายการ⁽¹³⁾

ในด้านค่าใช้จ่าย พบว่า ยาทั้งสองรายการเป็นยาที่มีค่าใช้จ่ายสูงกว่ายาในบัญชียาหลักแห่งชาติ (ตารางที่ 4) มีการศึกษาในต่างประเทศที่แสดงให้เห็นว่ายาทั้งสองรายการมีความคุ้มค่า^(11, 14-19) แต่ก็มีอีกหลายการศึกษาเช่นกันที่แสดงให้เห็นว่าไม่คุ้มค่า โดยมี incremental cost effectiveness ratios (ICERs) ที่สูงมาก^(7, 9, 10, 20-26) และอาจไม่คุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดความหลากหลายของค่า ICERs ตั้งแต่ไม่คุ้มค่าจนลดลงมาถึงระดับ cost saving ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย แต่ที่สำคัญ ได้แก่ การเลือกตัวเปรียบเทียบ และ การเลือกมุมมองที่ใช้วิเคราะห์ (societal perspective หรือ payer's perspective)

ข้อมูลจากบัญชียาและรายการเบิกจ่ายในต่างประเทศ ไม่พบข้อมูลในรายการยาจำเป็นขององค์การอนามัยโลก^(27, 28) สำหรับประเทศสกอตแลนด์อนุมัติให้เบิกจ่ายเฉพาะ rivaroxaban⁽²⁹⁾ ส่วนประเทศออสเตรเลียอนุมัติให้เบิกจ่ายได้ทั้ง dabigatran และ rivaroxaban⁽³⁰⁾

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้พิจารณาแล้วเห็นว่า ปัญหาสุขภาพดังกล่าวมียาในบัญชียาหลักแห่งชาติ (ได้แก่ warfarin และ heparin หรือ enoxaparin) ที่สามารถใช้ได้อย่างเหมาะสมแล้ว อีกทั้งยาใหม่ทั้งสองรายการมีค่าใช้จ่ายสูงซึ่งอาจไม่คุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จึงมีมติไม่เลือกยาทั้งสองรายการ

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

ฝ่ายเลขานุการฯ จัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณา ยา dabigatran และ rivaroxaban ดังนี้

ประเด็นที่พิจารณา: ประเด็นประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความคุ้มค่า

ข้อมูลประกอบการพิจารณา: หลักฐานเชิงประจักษ์ประกอบการพิจารณาได้แก่ Micromedex 2011, UpToDate version 19.1 (2011), CP 3.09 (2011), BNF 61st, Lothian Joint Formulary 2010, PBS 2010, NHS, NGC, NEJM, American Academy of Orthopaedic Surgeons 2007(AAOS), American College of Chest

Physicians 2008(ACCP), Brazilian Society of Cardiology 2007(BSC), eMC, The Thrombosis Interest Group of Canada Update 2009

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1. ข้อมูลจากรายการยาและการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

1) องค์การอนามัยโลก^(27, 28)

ไม่พบข้อมูล

2) PBS Australia⁽³⁰⁾

Dabigatran etexilate ได้อนุมัติการเบิกจ่ายในประเทศออสเตรเลีย

Authority required

Prevention of venous thromboembolism in a patient undergoing total hip/knee replacement.

ส่วน rivaroxaban อนุมัติให้เบิกจ่ายเฉพาะเงื่อนไข การป้องกัน venous thromboembolism ในผู้ป่วยที่จะผ่าตัดเปลี่ยนเข่าหรือสะโพก

Authority required :

Prevention of venous thromboembolism in a patient undergoing total hip replacement.

Prevention of venous thromboembolism in a patient undergoing total knee replacement.

Note Shared Care Model:

For prescribing by nurse practitioners where care of a patient is shared between a nurse practitioner and medical practitioner in a formalized arrangement with an agreed management plan. Further information can be found in the Explanatory Notes for Nurse Practitioners.

Note No applications for increased maximum quantities and/or repeats will be authorised for the 30 tablet pack.

3) Lothian Joint Formulary⁽³¹⁾

Dabigatran etexilate ไม่ได้รับการอนุมัติการเบิกจ่ายในประเทศสกอตแลนด์

ส่วน rivaroxaban อนุมัติให้เบิกจ่ายได้ในเงื่อนไขป้องกัน venous thromboembolism ในการผ่าตัด

First choice: warfarin <i>Prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedics</i>
First choice: rivaroxaban
Prescribing notes : Rivaroxaban is approved for specialist use only, in hip and knee replacement surgery, for prophylaxis of venous thromboembolism

3.2. ข้อมูลจาก drug monographs

ยา dabigatran ในสหราชอาณาจักรได้รับการอนุมัติในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกัน venous thromboembolism หลังจากผ่าตัดเปลี่ยนกระดูกข้อเข่าหรือสะโพกในผู้ใหญ่ สำหรับสหรัฐอเมริกาอนุมัติในข้อบ่งใช้ ป้องกัน stroke หรือ ลิ่มเลือดในผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นแฉ่วระรัว หรือในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าหรือข้อสะโพก

ส่วนของยา rivaroxaban ยังไม่ได้รับการอนุมัติข้อบ่งใช้ deep venous thrombosis ในสหรัฐอเมริกา ส่วนในสหราชอาณาจักร ข้อบ่งใช้ได้รับอนุมัติคือ ป้องกัน venous thrombosis หลังจากผ่าตัดเปลี่ยนกระดูกข้อเข่าหรือสะโพกใน

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลข้อบ่งใช้และประสิทธิภาพของยาจาก drug monographs

ชื่อยา	BNF 62 (2011) ⁽³²⁾	Micromedex 2011 ⁽¹⁾	CP 2011 ⁽³³⁾																														
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults 	<ul style="list-style-type: none"> Atrial fibrillation Thromboembolic disorder; Prophylaxis <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Adult</th> <th>Pediatric</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDA Approval</td> <td>yes</td> <td>no</td> </tr> <tr> <td>Efficacy</td> <td>E</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Recommendation</td> <td>IIa</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Strength of Evidence</td> <td>B</td> <td>n/a</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Postoperative deep vein thrombosis; Prophylaxis - Replacement of hip Arthroplasty of knee - Postoperative deep vein thrombosis; Prophylaxis Venous thromboembolism <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Adult</th> <th>Pediatric</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDA Approval</td> <td>no</td> <td>no</td> </tr> <tr> <td>Efficacy</td> <td>F</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Recommendation</td> <td>IIb</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Strength of Evidence</td> <td>B</td> <td>n/a</td> </tr> </tbody> </table>		Adult	Pediatric	FDA Approval	yes	no	Efficacy	E	n/a	Recommendation	IIa	n/a	Strength of Evidence	B	n/a		Adult	Pediatric	FDA Approval	no	no	Efficacy	F	n/a	Recommendation	IIb	n/a	Strength of Evidence	B	n/a	<ul style="list-style-type: none"> Dabigatran is an oral direct thrombin inhibitor indicated to reduce the risk of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. It is also approved in Canada and Europe for thromboprophylaxis in patients after undergoing hip and knee replacement surgeries.
	Adult	Pediatric																															
FDA Approval	yes	no																															
Efficacy	E	n/a																															
Recommendation	IIa	n/a																															
Strength of Evidence	B	n/a																															
	Adult	Pediatric																															
FDA Approval	no	no																															
Efficacy	F	n/a																															
Recommendation	IIb	n/a																															
Strength of Evidence	B	n/a																															
Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxis of venous thromboembolism following knee/hip replacement surgery 	-	<ul style="list-style-type: none"> deep venous thrombosis (DVT) prophylaxis † †non-FDA-approved indication 																														
Warfarin sodium	<ul style="list-style-type: none"> prophylaxis of embolisation in rheumatic heart disease and atrial fibrillation; prophylaxis after insertion of prosthetic heart valve; prophylaxis and treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism; transient ischaemic 	<ul style="list-style-type: none"> Venous thromboembolism Venous thromboembolism; Prophylaxis <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Adult</th> <th>Pediatric</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDA Approval</td> <td>yes</td> <td>no</td> </tr> <tr> <td>Efficacy</td> <td>E</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Recommendation</td> <td>IIa</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Strength of Evidence</td> <td>B</td> <td>n/a</td> </tr> </tbody> </table>		Adult	Pediatric	FDA Approval	yes	no	Efficacy	E	n/a	Recommendation	IIa	n/a	Strength of Evidence	B	n/a	<ul style="list-style-type: none"> the treatment and further prevention of DVT or pulmonary embolism after the initial, acute phase has been treated with heparin, LMWH, or thrombolytic therapy: DVT prophylaxis: 															
	Adult	Pediatric																															
FDA Approval	yes	no																															
Efficacy	E	n/a																															
Recommendation	IIa	n/a																															
Strength of Evidence	B	n/a																															

ชื่อยา	BNF 62 (2011) ⁽³²⁾	Micromedex 2011 ⁽¹⁾			CP 2011 ⁽³³⁾
	attacks				
Heparin sodium	<ul style="list-style-type: none"> Treatment of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, unstable angina, and acute peripheral arterial occlusion Prophylaxis in surgery 	<ul style="list-style-type: none"> Venous thromboembolism Venous thromboembolism; Prophylaxis 	Adult	Pediatric	<ul style="list-style-type: none"> For the treatment of DVT /pulmonary embolism; for the treatment of arterial thromboembolism including cerebral thromboembolism; or for the treatment of mural thrombosis:
		FDA Approval	yes	yes	
		Efficacy	E	Effective	
		Recommendation	IIa	IIa	
		Strength of Evidence	B	B	
Enoxaparin sodium	<ul style="list-style-type: none"> prophylaxis of DVT especially in surgical patients Prophylaxis of DVT in medical patients Treatment of DVT or pulmonary embolism 	<ul style="list-style-type: none"> Deep venous thrombosisⁱ Deep venous thrombosis, In patients with restricted mobility from acute illness; Prophylaxisⁱⁱ 	Adult	Pediatric	<ul style="list-style-type: none"> For the treatment of venous thromboembolism (VTE) including acute DVT or pulmonary embolism (PE): For thrombosis prophylaxis:
		FDA Approval	yes	no	
		Efficacy	E	n/a	
		Recommendation	IIa ⁱ (I ⁱⁱ)	n/a	
		Strength of Evidence	B	n/a	

3.3. ข้อมูลจากแหล่งอื่นๆ สำหรับยา rivaroxaban

- Rivaroxaban ได้รับการอนุมัติในสหภาพยุโรป และแคนาดา สำหรับป้องกันภาวะอุดตันของหลอดเลือดดำในผู้ใหญ่ในการผ่าตัดสะโพกหรือการผ่าตัดเปลี่ยนหัวเข่า (the prevention of venous thromboembolism in adults undergoing elective hip or knee replacement surgery) แต่ไม่ได้รับการอนุมัติการใช้ใน US FDA^(29, 30, 34)
- NHS และ Clinical Guide : VTE Prophylaxis in Major Orthopedic Surgery โดย The Thrombosis Interest Group of Canada Update ปี 2009⁽¹²⁾ แนะนำยา rivaroxaban เป็นเพียงหนึ่งในรายการยาทางเลือกได้รับการพิสูจน์ประสิทธิภาพในข้อบ่งใช้สำหรับ thromboprophylaxis ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระดูกสะโพกหรือเปลี่ยนข้อเข่า

The following methods of thromboprophylaxis have proven to be effective for total hip or knee arthroplasty:

- A low molecular weight heparin (LMWH); once or twice daily SC dosing.
- The pentasaccharide, fondaparinux; once daily SC dosing.
- Direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate; once daily oral dosing.
- Direct Xa inhibitor, rivaroxaban; once daily oral dosing.**
- Warfarin in doses to prolong the INR to 2.0 - 3.0.

The following options are NOT recommended as sole methods of prophylaxis after major orthopedic surgery: low dose heparin, aspirin, graduated compression stockings, intermittent pneumatic compression (IPC) devices. IPC devices and venous foot pumps appear to provide some protection, but the evidence is limited, they are probably less effective than the anticoagulant alternatives, and are cumbersome, often disliked by patients, and cannot be used after discharge.

IPC devices should be confined to patients with valid absolute contraindications to anticoagulants, and should be replaced with anticoagulant prophylaxis when the contraindication resolves.

Direct Oral Thombin and Xa Inhibitors

Dabigatran etexilate and **rivaroxaban** have been approved for the prevention of DVT following total hip and/or total knee arthroplasty

- ข้อมูลจาก NGC เกี่ยวกับ Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) Following Total Hip and Knee Replacement⁽¹³⁾ ซึ่งเปรียบเทียบแนวทางการรักษาดังต่อไปนี้ AAOS 2007, ACCP 2008, BSC 2007 พบว่ามี การแนะนำการให้กลุ่มยา anticoagulant thromboprophylaxis ซึ่งมีการแนะนำการให้ heparin, LMWH (BSC specifies enoxaparin), warfarin ซึ่งไม่พบยา Rivaroxaban ในแนวทางการรักษาใด ๆ ที่ NGC อ้างอิง
- NHS: Scottish Medicines Consortium⁽³⁵⁾ สรุปค่าใช้จ่ายโดยประมาณของยา ซึ่งพบแนวโน้มของราคายา Rivaroxaban (10 mg once daily - £45 per 10 days) สูงกว่ารายการยาที่มีอยู่ในบัญชียาหลักๆ ซึ่งใช้เป็นตัว เปรียบเทียบคือ Enoxaparin (40 mg SC daily - £42 per 10 days) และ Warfarin (determined by prothrombin time – less than £1 per 10 days) อย่างไรก็ตาม คณะกรรมการฯ ก็ยังยอมรับให้ใช้ rivaroxaban ในประเทศสกอตแลนด์

rivaroxaban (Xarelto®) is accepted for use within NHS Scotland for the prevention of venous thromboembolism (VTE) in adult patients undergoing elective hip or knee replacement surgery.

In three large phase III studies in patients undergoing either total knee or total hip replacement surgery, rivaroxaban was superior to low molecular weight heparin in reducing the incidence of VTE and all cause mortality with patients while having a similar incidence of major bleeding events.

- ข้อมูลจาก Uptodate version 19.1 (2011)⁽³⁴⁾ สรุปประเด็นสำคัญได้ดังนี้

Rivaroxaban ได้รับการอนุมัติในสหภาพยุโรป และแคนาดา สำหรับป้องกันภาวะอุดตันของหลอดเลือดดำในผู้ใหญ่ในการผ่าตัดสะโพกหรือการผ่าตัดเปลี่ยนหัวเข่า (the prevention of venous thromboembolism in adults undergoing elective hip or knee replacement surgery) แต่ไม่ได้รับการอนุมัติการใช้ใน US FDA ซึ่งมีข้อมูลจากการศึกษาเกี่ยวกับขนาดการใช้ยาที่เหมาะสม ในผู้ป่วย undergoing orthopedic procedures ใน phase III trials สำหรับการป้องกันการ VTE ซึ่งให้เห็นว่าการให้ยา 10 mg/day ในทำนองเดียวกันขนาดยาสำหรับการรักษาของ VTE อยู่ในช่วง 20 ถึง 40 mg/day และในการศึกษาแบบ In vitro แสดงให้เห็นว่า rivaroxaban ไม่เป็นสาเหตุในการเกิด platelet activation หรือ aggregation in the presence of HIT antibodies และไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติของ platelet factor 4 (release of, or interact with, platelet factor 4) ดังนั้นจึงมีการแนะนำการใช้ rivaroxaban ในผู้ป่วยที่มีภาวะ heparin-induced thrombocytopenia

- Rivaroxaban has been approved in the European Union (EU) and Canada for the prevention of venous thromboembolism in adults undergoing elective hip or knee replacement surgery, at a fixed oral dose of 10 mg/day beginning after hemostasis has been established. This dose does not require laboratory monitoring or adjustment. It should not be used in severe renal insufficiency or significant hepatic impairment.

- Dose-finding studies in patients undergoing orthopedic procedures suggested that an oral dose of 10 mg/day was suitable for investigation in phase III trials for the PREVENTION of VTE. Similarly, a dose of 20 to 40 mg/day was deemed suitable for phase III trials investigating the TREATMENT of VTE. In vitro studies have shown that rivaroxaban did not cause platelet activation or aggregation in the presence of HIT antibodies. Furthermore, it did not cause the release of, or interact with, platelet factor 4, suggesting the potential use of this agent in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT).

➤ การเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา rivaroxaban และ enoxaparin⁽¹⁾

การเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา rivaroxaban และ enoxaparin ในการศึกษาปี 2008 จำนวน 3 งานวิจัย โดยแบ่งเป็นการผ่าตัดกระดูกสะโพก 2 งานวิจัย และการผ่าตัดข้อเข่า 1 งานวิจัย พบว่ายา rivaroxaban มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา enoxaparin สำหรับการป้องกันในระยะสั้นทั้งในการผ่าตัดกระดูกสะโพกและข้อเข่า แต่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทั้ง 2 ชนิดนี้ไม่แตกต่างกัน กล่าวคือในการศึกษาด้านความปลอดภัย ที่ primary safety outcome คือ การเกิด bleeding เหมือนกันทั้งในยา rivaroxaban และ enoxaparin (Eriksson et al, 2008, Kakkar et al, 2008, Lassen et al, 2008)

➤ ข้อมูลจาก NEJM: Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip (Eriksson และคณะ)⁽⁴⁾ / knee Arthroplasty. (Lassen และคณะ)⁽⁵⁾ ปี 2008 สรุปได้ว่า rivaroxaban มีประสิทธิภาพในการป้องกันลิ่มเลือดอุดตันได้ดีกว่า enoxaparin 40 mg CS ในผู้ป่วยที่จะผ่าตัดเปลี่ยนสะโพก โดยยาทั้งสองมีความปลอดภัยที่ใกล้เคียงกัน แต่กรณีผ่าตัดเปลี่ยนเข่า rivaroxaban มีประสิทธิภาพเหนือกว่า โดยมีอัตราการเกิดเลือดออกไม่ต่างกัน

Conclusions

A once-daily, 10-mg oral dose of rivaroxaban was significantly more effective for extended thromboprophylaxis than a once-daily, 40-mg subcutaneous dose of enoxaparin in patients undergoing elective total hip arthroplasty. The two drugs had similar safety profiles. (ClinicalTrials.gov number, NCT00329628.)

Rivaroxaban was superior to enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty, with similar rates of bleeding. (ClinicalTrials.gov number, NCT00361894.)

➤ ประเด็นความปลอดภัย : สืบค้นจาก Uptodate version 19.1 (2011) ณ วันที่ 4 กันยายน 2554

Adverse Reactions Significant

1% to 10%:

Gastrointestinal: Nausea (1%)

Hematologic: Bleeding: Major: (<1% to 2%, includes surgical site bleeding events with decreased hemoglobin or transfusion); Nonmajor: (4% to 7%), anemia (1%)

Hepatic: Transaminases increased (2%; ALT >3 X upper limit of normal [ULN] 2% to 6%), GGT increased (1%)

<1% (Limited to important or life-threatening): Abdominal pain, alkaline phosphatase increased, allergic dermatitis, amylase increased, bilirubin increased, BUN increased, constipation, creatinine increased, diarrhea, dizziness, dyspepsia, ecchymosis, fatigue, fever, headache, hematuria, hypersensitivity, hypotension, jaundice, LDH increased, lipase increased, pain, peripheral edema, pruritus, rash, syncope, tachycardia, thrombocytopenia, urticaria, vomiting, weakness, xerostomia

3.4. ข้อมูลด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

ข้อสังเกตจากผลลัพธ์ทั้ง NICE guidance และ NHS evidence

- Efficacy พบว่า rivaroxaban และ dabigatran แสดงประสิทธิภาพที่อย่างน้อยไม่ด้อยกว่ายาที่ใช้ในปัจจุบัน (enoxaparin และ warfarin) รวมถึงความปลอดภัย (โดยเฉพาะเลือดออก) ที่ใกล้เคียงกัน
- ข้อมูลส่วนใหญ่พบว่า rivaroxaban มีประสิทธิภาพมากกว่าตัวเปรียบเทียบ อย่างไรก็ตาม มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกสูงขึ้นเช่นกัน
- มีข้อสังเกตว่า ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรงกับ fondaparinux และข้อมูลที่ใช้เป็น indirect comparison
- จากข้อมูลด้านความคุ้มค่า จะเห็นว่ามีความหลากหลายมาก มีตั้งแต่ ICER ที่สูงมาก จนลดลงมาถึงระดับ cost saving ซึ่งขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย แต่ที่สำคัญ ได้แก่ การเลือกยาที่ใช้เปรียบเทียบ และ การเลือกมุมมองที่ใช้วิเคราะห์ (societal or payer)
- ข้อมูลที่จำเป็นต้องพิจารณาเพิ่มเติมคือความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกนั้นไม่ได้ และยาแต่ละรายการมียาต้านการเกิดเลือดออกที่ต่างกันไป ยาบางรายการไม่มียาต้านเฉพาะและจำเป็นต้องใช้ recombinant Factor VIIa ซึ่งมีราคาแพง⁽²⁾
- ในมุมมองของ Payer เห็นว่า ในขณะนี้มียาที่ใช้ป้องกัน VTE ในหลายๆ ข้อบ่งใช้ตามมาตรฐานการรักษา ยาใหม่มีส่วนเพิ่มของประโยชน์ อย่างไรก็ตาม ต้องพิจารณาควบคู่ไปกับ **ภาระงบประมาณที่เพิ่มขึ้น** และความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกที่อาจเพิ่มขึ้น
- หากพิจารณาในเบื้องต้นจากปริมาณการผลิตหรือนำเข้า warfarin เห็นได้ว่าในปี 2553 มีปริมาณ > 20 ล้านเม็ด (ตารางที่ 4) หากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเปลี่ยนไปใช้ dabigatran อย่างน้อย 1,000,000 เม็ด ในราคาเม็ดละ 121 บาท จะมีค่าใช้จ่ายด้านยาเพิ่มขึ้นประมาณ 120 ล้านบาทหรือใช้ rivaroxaban อย่างน้อย 1,000,000 เม็ด ในราคาเม็ดละ 360 บาท จะมีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 360 ล้านบาท

3.4.1. NICE guidance

ตารางที่ 2 ข้อมูลสรุปจาก NICE guidance ต่อการใช้ rivaroxaban และ dabigatran

No.	References	Indications	Cost effectiveness	Recommendation																		
1	TA170 (2012) ⁽⁷⁾	Total hip or knee replacement	...rivaroxaban compared with enoxaparin was £14,616 per QALY gained.	Rivaroxaban, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the prevention of venous thromboembolism in adults having elective total hip replacement surgery or elective total knee replacement surgery.																		
2	TA157 (2011) ⁽⁸⁾	Total hip or knee replacement	Dabigatran vs LMWH <table border="1"> <thead> <tr> <th>Potency</th> <th>Indication</th> <th>Cost</th> <th>Effective</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Dabigatran 220 mg</td> <td>Hip</td> <td>↓</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td>Knee</td> <td>↓</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Dabigatran 150 mg</td> <td>Hip</td> <td>↓</td> <td>↑</td> </tr> <tr> <td>Knee</td> <td>↑</td> <td>↓</td> </tr> </tbody> </table>	Potency	Indication	Cost	Effective	Dabigatran 220 mg	Hip	↓	↑	Knee	↓	↑	Dabigatran 150 mg	Hip	↓	↑	Knee	↑	↓	Dabigatran etexilate, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the primary prevention of venous thromboembolic events in adults who have undergone elective total hip replacement surgery or elective total knee replacement surgery.
Potency	Indication	Cost	Effective																			
Dabigatran 220 mg	Hip	↓	↑																			
	Knee	↓	↑																			
Dabigatran 150 mg	Hip	↓	↑																			
	Knee	↑	↓																			
3	TA256 (2012) ⁽⁹⁾	Atrial fibrillation	...rivaroxaban compared with warfarin ... £18,883 per quality-adjusted life year (QALY) gained. Subgroup analyses: <ul style="list-style-type: none"> - For rivaroxaban compared with warfarin in people whose INR is poorly controlled on warfarin, rivaroxaban dominated (was more effective and cost less) warfarin. - For rivaroxaban compared with warfarin in people who had not previously received warfarin, the ICER was £15,494 per QALY gained. - For rivaroxaban compared with aspirin, the ICER was £2083 per QALY gained. - For rivaroxaban compared with dabigatran etexilate, rivaroxaban dominated dabigatran etexilate. 	1.1 Rivaroxaban is recommended as an option for the prevention of stroke and systemic embolism within its licensed indication, that is, in people with nonvalvular atrial fibrillation with one or more risk factors such as: <ul style="list-style-type: none"> - congestive heart failure - hypertension - age 75 years or older - diabetes mellitus, prior stroke or transient ischaemic attack. 1.2 The decision about whether to start treatment with rivaroxaban should be made after an informed discussion between the clinician and the person about the risks and benefits of rivaroxaban compared with warfarin . For people who are taking warfarin, the potential risks and benefits of switching to rivaroxaban should be considered in light of their level of international normalised ratio (INR) control.																		

4	TA249 (2012) ⁽¹⁰⁾	Atrial fibrillation	...ICER for dabigatran of £17,700 per QALY gained for the full sequential regimen in people starting treatment when younger than 80 years and £18,400 per QALY gained in people starting treatment at 80 years and older, compared with warfarin...	<p>1.1 Dabigatran etexilate is recommended as an option for the prevention of stroke and systemic embolism within its licensed indication, that is, in people with nonvalvular atrial fibrillation with one or more of the following risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> - previous stroke, transient ischaemic attack or systemic embolism - left ventricular ejection fraction below 40% - symptomatic heart failure of New York Heart Association (NYHA) class 2 or above - age 75 years or older - age 65 years or older with one of the following: diabetes mellitus, coronary artery disease or hypertension. <p>1.2 The decision about whether to start treatment with dabigatran etexilate should be made after an informed discussion between the clinician and the person about the risks and benefits of dabigatran etexilate compared with warfarin. For people who are taking warfarin, the potential risks and benefits of switching to dabigatran etexilate should be considered in light of their level of international normalised ratio (INR) control.</p>
5	TA261 (2012) ⁽¹¹⁾	Deep vein thrombosis and prevention of recurrent...	Treatment with rivaroxaban dominated treatment with LMWH and a vitamin K antagonist across all treatment durations... (0.02 incremental QALYs for all treatment durations and cost savings of £163 at 3 months, £124 at 6 months and £33 at 12 months).	Rivaroxaban is recommended as an option for treating deep vein thrombosis and preventing recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism after a diagnosis of acute deep vein thrombosis in adults.

3.4.2.NHS evidence

จากการสืบค้นฐานข้อมูล NHS evidence (<https://www.evidence.nhs.uk/>) เมื่อวันที่ 6 กันยายน 2555 ด้วยคำสำคัญ rivaroxaban และคำสำคัญ dabigatran พบผลลัพธ์ดังต่อไปนี้

Keywords: rivaroxaban →
 Systematic review 51 → 5
 HTA → 8
 dabigatran →
 Systematic review 51 → 5
 HTA → 9

ตารางที่ 3 ข้อสรุปด้านความคุ้มค่าจากการสืบค้น NHS evidence

No.	References	Indications	Efficacy	Safety	ICER (/QALY)	View point / Setting	Conclusion
1	Adcock 2012 ⁽²⁰⁾	Non-valvular atrial fibrillation, age \geq 65 yr	Dabigatran ? warfarin	?	\$12,286	? (USA setting)	Dabigatran is cost-effective alternate to warfarin
2	Kamel 2012 ⁽²¹⁾	Atrial fibrillation age \geq 70 yr	Dabigatran ? warfarin	?	\$25,000	? (USA setting)	Dabigatran is cost-effective relative to warfarin
3	Freeman 2011 ⁽²²⁾	Non-valvular atrial fibrillation, age \geq 65 yr	Dabigatran ? warfarin	?	\$45,372	Societal perspective (USA setting)	High dose dabigatran (150 mg b.i.d.) is cost-effective compare to warfarin
4	Kansal 2009 ⁽¹⁴⁾	Atrial fibrillation	Dabigatran ? warfarin ? aspirin	?	warfarin < 80yr £4,831 \geq 80yr £7,090 aspirin < 80yr £3,457	? (UK setting)	Dabigatran is cost-effective compare to warfarin & aspirin
5	Wolowacz 2010 ⁽¹⁵⁾	Total knee replacement, age > 75 yr	Dabigatran 150 mg OD ? enoxaparin 40 mg OD	?	Dabigatran was dominating	Government perspective (UK setting)	Dabigatran was cost saving compare to enoxaparin

No.	References	Indications	Efficacy	Safety	ICER (/QALY)	View point / Setting	Conclusion
6	Pink 2011 ⁽²³⁾	Non-valvular atrial fibrillation	Dabigatran ? warfarin	?	£23,082	Government perspective (UK setting)	Dabigatran (150 mg b.i.d.) was cost-effective compare to warfarin
7	Shah 2011 ⁽²⁴⁾	Atrial fibrillation age \geq 70 yr	Dabigatran ? warfarin ? dual aspirin-clopidogrel ? aspirin	?	Dabigatran (150mg) vs aspirin \$50,000 Dabigatran (150mg) vs warfarin \$86,000	? (USA setting)	Dabigatran was cost-effective...
8	Sorensen 2010 ⁽¹⁶⁾	Atrial fibrillation	Dabigatran ? warfarin (trial data) ? warfarin (real world data)	?	Warfarin trial data Can\$10,440 Warfarin real world data Can\$3,962	Government perspective (Canadian setting)	Dabigatran was highly cost-effective compare with usual system
9	Ndegwa 2009 ⁽²⁾	Surgery (total knee replacement: TKR, total hip replacement: THR, hip fracture surgery: HFS)	THR, TKR Dabigatran = enoxaparin THR, TKR Rivaroxaban > enoxaparin	THR, TKR Dabigatran = enoxaparin THR, TKR rivaroxaban = enoxaparin	-	-	(as the result)
10	Loke 2011 ⁽³⁾	Elective orthopaedic surgery	- Rivaroxaban > enoxaparin - Dabigatran was not inferior to enoxaparin - Rivaroxaban > dabigatran	- Rivaroxaban trend to be haemorrhage > enoxaparin - rivaroxaban trend to be haemorrhage > dabigatran	-	-	Rivaroxaban may be more effective than dabigatran but slightly trend to be more haemorrhage "3-15 VTE saved by add. 1 haemorrhage"

No.	References	Indications	Efficacy	Safety	ICER (/QALY)	View point / Setting	Conclusion
11	Gomez-Outes 2012 ⁽⁶⁾	total knee replacement: TKR, total hip replacement: THR	- rivaroxaban > enoxaparin - dabigatran & apixaban was not inferior to enoxaparin	Bleeding - rivaroxaban > enoxaparin - dabigatran = enoxaparin - apixaban < enoxaparin	-	-	1. ↑ efficacy ↑ bleeding 2. New anticoagulants are not sig. differ in efficacy & safety
12	McCullagh 2009 ⁽²⁵⁾	total knee replacement: TKR, total hip replacement: THR	Dabigatran ? rivaroxaban ? enoxaparin	? ?	THR Dabigatran vs enoxaparin €17,835 Rivaroxaban was dominating both TKR Dabigatran was dominating enoxaparin , rivaroxaban was dominating both	Government perspective (Irish setting)	Rivaroxaban was less costly & more effectively compare to dabigatran and enoxaparin
13	Holmes 2009 ⁽²⁶⁾	Elective hip and knee surgery	Dabigatran not inferior to enoxaparin	Dabigatran = enoxaparin	THR - Dabigatran 220 mg was dominating enoxaparin - Dabigatran 150 mg was dominating enoxaparin - Dabigatran was less cost-effective to fondaparinux - Fondaparinux vs dabigatran 220 mg £ 11,111 - Fondaparinux vs	? (UK setting?)	For DBG versus all comparators in all cases the cost-effectiveness results are based on small incremental cost and health benefits.

No.	References	Indications	Efficacy	Safety	ICER (/QALY)	View point / Setting	Conclusion
					dabigatran 150 mg £ 6,857 TKR - Dabigatran 220 mg was dominating enoxaparin - <i>Enoxaparin</i> was dominating dabigatran 150 mg - Fondaparinux was dominating dabigatran		
14	Diamantopoulos 2010 ⁽¹⁷⁾	total knee replacement: TKR, total hip replacement: THR	Rivaroxaban ? enoxaparin	?	THR Cost-saving Can\$300 TKR Cost-saving Can\$129	Government perspective (Canadian setting)	Rivaroxaban was dominating compare to enoxaparin
15	Duran 2012 ⁽¹⁸⁾	total knee replacement: TKR, total hip replacement: THR	Rivaroxaban ? enoxaparin		THR Cost-saving \$511.93 / 0.0019 QALY gained TKR Cost-saving \$465.74 / 0.0024 QALY gained	Government perspective (USA setting)	Rivaroxaban was cost saving compare to enoxaparin
16	Ryttberg 2011 ⁽¹⁹⁾	total knee replacement: TKR, total hip replacement: THR	Rivaroxaban ? enoxaparin or dalteparin	?	Swedish kronor (SEK) THR Vs enoxaparin SEK29,378 Vs dalteparin SEK35,436 TKR Rivaroxaban was dominating both	? (Swedish setting)	Rivaroxaban was cost-effective

3.5. ราคาและปริมาณการผลิต/นำเข้า

ตารางที่ 4 ราคาจัดซื้อ และปริมาณการผลิต นำเข้า จำหน่าย

Generic	รูปแบบ	ความแรง	ราคาที่รพ.สต.จัดซื้อปี 2553 (บาท/หน่วย)		ปริมาณผลิตและนำเข้ายา ปี 2552	
			Original	Generic	Original	Generic
warfarin sodium	tablet	1 mg	-	1.38	-	180,000
		2 mg	-	1.49	-	3,831,200
		3 mg	-	2.66	-	15,110,000
		4 mg	-	2.80	-	472,600
		5 mg	-	3.25	-	4,672,900
heparin sodium	ointment	50000 IU/100 g	-	-	7510	-
	injection	5000 unit/1 ml	-	62.50	-	15,000
	injection	5000 unit/1 ml	114.15	108.59	492500	484,550
enoxaparin	Prefilled syringe	40 mg/0.4 ml	200.06	196.83	823,994	16,978
		60 mg/0.6 ml	242.53	234.47	868,864	79,189
		80 mg/0.8 ml	-	-	33,242	-
		150 mg/ml	-	-	40	-
rivaroxaban*	tablet	10 mg	360.24	-	29,660	-
dabigatran**	cap	110 mg	121.27	-	1,861,984	-

* เป็นข้อมูลปริมาณและราคาจากรายงานการนำเข้ายาปี 53 จากฐานข้อมูลอย. ราคาจัดซื้อปี 53 ไม่มีข้อมูล

** ข้อมูลราคาจัดซื้อในสังกัด รพ.สต. ปี 2554 และปริมาณการผลิตนำเข้าปี 2553

- ที่มา:
1. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข
 2. ระบบงานยา ระบบสำนักงานอัตโนมัติ กระทรวงสาธารณสุข

References:

1. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Feb 23]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
2. Ndegwa S, Moulton K, Argáez C. Dabigatran or rivaroxaban versus other anticoagulants for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: systematic review of comparative clinical-effectiveness and safety. Ontario: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
3. Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism: systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(1):111-24.
4. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765-75.
5. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776-278.
6. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea L, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *British Med J.* 2012;344:e3675.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults: NICE technology appraisal guidance 170. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery in adults: NICE technology appraisal guidance 157. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation: NICE technology appraisal guidance 256. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: NICE technology appraisal guidance 249. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Rivaroxaban for the treatment of deep vein thrombosis and prevention of recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: NICE technology appraisal guidance 261. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012.
12. Geerts B, Crowther M, Carrier M. VTE prophylaxis in major orthopedic surgery [online]. Ontario: The Thrombosis Interest Group of Canada; 2009 [updated 2009 Mar 17; cited 2012 Feb 23]; Available from: <http://www.tigc.org/clinical-guides/VTE-Prophylaxis-in-Major-Orthopedic-Surgery.aspx>.
13. National Guideline Clearinghouse (NGC). Prevention of Venous Thromboembolism (VTE) Following Total Hip and Knee Replacement [online]. Rockville (MD): National Guideline Clearinghouse; 2010 [updated 2010 Feb; cited 2012 Feb 23]; Available from: <http://guidelines.gov/syntheses/printView.aspx?id=16473> also available at: <http://www.scribd.com/doc/70437008/National-Guideline-Clearinghouse-Print-Prevention-of-Venous-Thromboembolism-VTE-Following-Total-Hip-and-Knee-Replacement>.

14. Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2012;98(7):573-8.
15. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Clemens A, Noack H, Robinson PA, et al. Economic evaluation of dabigatran etexilate the prevention of venous thromboembolism in patients aged over 75 years or with moderate renal impairment undergoing total knee or replacement. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):360-71.
16. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thromb Haemost*. 2011;105:908-19.
17. Diamantopoulos A, Lees M, Wells PS, Forster F, Ananthapavan J, McDonald H. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. *Thromb Haemost*. 2010;104(4):760-70.
18. Duran A, Sengupta N, Diamantopoulos A, Forster F, Kwong L, Lees M. Cost effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for prevention of post-surgical venous thromboembolism from a US payer's perspective. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(2):87-101.
19. Rytberg L, Diamantopoulos A, Forster F, Lees M, Fraschke A, Bjorholt I. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus heparins for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee surgery in Sweden. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(5):601-15.
20. Adcock AK, Lee-Iannotti JK, Aguilar MI, Hoffman-Snyder CR, Wingerchuk DM, Wellik KE, et al. Is dabigatran cost effective compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation?: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2012;18(2):102-7.
21. Kamel H, Johnston SC, Easton JD, Kim AS. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2012;43(3):881-3.
22. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):1-11.
23. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *British Med J*. 2011;343(d6333).
24. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;123(22):2562-70.
25. McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(10):829-46.
26. Holmes M, Carroll C, Papaioannou D. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing elective hip and knee surgery: a single technology appraisal. *Health Technology Assessment*. 2009;13(suppl 2):55-62.
27. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
28. World Health Organization. WHO model list of essential medicines: 17th list (March 2011). Geneva: WHO Press; 2011.

29. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2010.
30. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Mar 2011.
31. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2011.
32. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 63 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2012 Feb 23]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
33. Clinical Pharmacology (version 3.09) [database on CD-ROM]. Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2011.
34. Leung LLK. Anticoagulants other than heparin and warfarin [online]. 2011 [updated 2011 Feb 17; cited 2011 Jun 13]; Available from: <http://www.uptodateonline.com/>.
35. Scottish Medicines Consortium. Rivaroxaban 10mg film-coated tablets (Xarelto®) No. (519/08): Bayer Schering Pharma. Glasgow: Scottish Medicines Consortium; 2008.