



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій: ривароксабан

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 07.02.2024.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 07.02.2024 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

КСАРЕЛТО® - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг; № 14 (14x1); № 42 (14x3): по 14 таблеток у блістері, по 1, або по 3 блістери в картонній пачці;

РП UA/9201/01/02 термін дії необмежений з 04.10.2018

КСАРЕЛТО® - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг № 28 (14x2), № 100 (10x10): по 10 або по 14 таблеток у блістері; по 2 або по 10 блістерів у картонній пачці;

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

РП UA/9201/01/03 термін дії необмежений з 04.10.2018

Виробник - Байєр АГ, Німеччина

Заявник - Товариство з обмеженою відповідальністю «Байєр»

2) торговельна назва лікарського засобу:

КСАРЕЛТО®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Ривароксабан/Rivaroxaban

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

Діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза 5 ср, гіпромелоза 15 ср, лактози моногідрат, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, макрогол 3350, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172).

5) форма випуску:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг; № 14 (14x1); № 42 (14x3): по 14 таблеток у блістері, по 1, або по 3 блістери в картонній пачці;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг № 28 (14x2), № 100 (10x10): по 10 або по 14 таблеток у блістері; по 2 або по 10 блістерів у картонній пачці;

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Для перорального застосування. Таблетки лікарського засобу Ксарелто® 15 мг та 20 мг слід приймати під час їжі. Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 20 мг 1 раз на добу, ця доза також є максимальною рекомендованою дозою.

Лікування препаратом Ксарелто® слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від профілактики інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотеч.

У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку.

Ксарелто® протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, що асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком виникнення кровотечі, у тому числі хворим на цироз печінки класу В та С за класифікацією Чайлда – П'ю.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

КСАРЕЛТО® - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг.

Реєстраційне посвідчення UA/9201/01/02, термін дії необмежений з 04.10.2018.

КСАРЕЛТО® - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг.

Реєстраційне посвідчення UA/9201/01/03, термін дії необмежений з 04.10.2018.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Ривароксабан – високоселективний прямий інгібітор фактору Ха, що має достатньо високу біодоступність при пероральному застосуванні. Блокування активності фактору Ха перериває внутрішній та зовнішній шляхи коагуляційного каскаду, і, як наслідок, пригнічується формування тромбіну та утворення тромбу. Ривароксабан безпосередньо не пригнічує активність тромбіну (активованого фактора II) та не впливає на тромбоцити.

Фармакотерапевтична група: Антитромботичні засоби. Код АТХ B01A F01.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (далі - НФП) із ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із НФП та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі.

Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих.

В інструкції для медичного застосування заявленого лікарського засобу наведені фактори ризику на основі шкали CHADS₂. Заявником зазначено, що згідно рекомендацій Європейського товариства кардіології (ESC) щодо діагностики та лікування фібриляції передсердь (далі - ФП), розроблених у співпраці з Європейською асоціацією кардіо-торакальної хірургії (EACTS) та Європейською асоціацією серцевого ритму (EHRA) від 2020 року², рішення про призначення антикоагулянтної терапії при НФП повинно базуватись на оновленій шкалі ризику розвитку емболічних ускладнень CHA₂DS₂-VASc, що відповідає показанню до медичного застосування, за яким подавалася заява.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

В досьє зазначено, що ривароксабан застосовується при лікуванні НФП задля профілактики тромбоемболічних ускладнень, зокрема гострого ішемічного інсульту. Згідно з розробленим документом Експертного комітету

² <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/5/373/5899003>

“Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати”, фібриляція передсердь (I48-I48.9) входить до пріоритетних захворювань у пацієнтів віком 70+ років (8-ий ранг). Також варто відзначити, що ішемічний інсульт, задля профілактики якого застосовується ривароксабан, входить до пріоритетних захворювань у віковій групі 15-49 років (3-ій ранг), 50-69 років (1-ий ранг), 70+ років (2-ий ранг).³

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” пріоритетним напрямком є першочергове забезпечення за рахунок наявних та додаткових ресурсів профілактики, ранньої діагностики і лікування неінфекційних захворювань, зокрема: серцево-судинних захворювань, зокрема, артеріальної гіпертензії, гострого інфаркту міокарда та церебро-васкулярних захворювань, зокрема гострого мозкового інсульту, а також розширення Національного переліку основних лікарських засобів, зокрема новими лікарськими засобами для лікування станів і захворювань, які включені до зазначеного Національного переліку та/або необхідними для реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення на відповідний рік, його адаптація відповідно до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (далі - ВООЗ).⁴

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану):

В досьє зазначено, що ФП - це одна з найпоширеніших серцевих аритмій, яка характеризується нерегулярністю шлуночкового ритму та відсутністю Р-хвиль на ЕКГ. Як наслідок можуть виникати ускладнення захворювання, зокрема інсульт та серцева недостатність. ФП має тенденцію до збільшення поширеності та захворюваності в світі та Україні, а також призводить до значного навантаження на систему охорони здоров'я.

ФП є одним з основних факторів ризику розвитку ішемічного інсульту та збільшує ризик розвитку інсульту орієнтовно в 5 разів. В країнах, що розвиваються, та в Україні інсульт є суттєвим тягарем для системи охорони здоров'я, призводить до значної смертності та інвалідизації, що робить боротьбу з інсультом одним з головних пріоритетів для розвитку системи охорони здоров'я.

Згідно з визначенням Американської асоціації серця/Американського коледжу кардіології/Товариства серцевого ритму (American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society), розрізняють наступні форми ФП:

³ <https://drive.google.com/file/d/1mz8CBmTwCBxdh2dF889rhtxME6dhFYgd/view>

⁴ <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

- Пароксизмальна - завершується самостійно або внаслідок інтервенції протягом 7 днів від виникнення. Епізоди можуть періодично виникати повторно;
- Персистуюча - не зникає самостійно протягом більше 7 днів і може вимагати фармакологічного/електрофізіологічного втручання;
- Тривало персистуюча - позначає ФП, яка триває більше 12 місяців;
- Постійна - форма персистуючої ФП, при якій прийнято спільне рішення лікаря та пацієнта про відмову від стратегії відновлення синусового ритму.

Також розрізняють поняття клапанної та неклапанної ФП. Клапанна ФП позначає ФП, яка асоціюється із гемодинамічно значущою патологією клапанів серця, зокрема мітральний стеноз, чи ФП за наявності штучного клапану. Неклапанна ФП – це ФП за відсутності ревматичного мітрального стенозу, механічного або біопротезу серцевого клапана або пластики мітрального клапана.

Загальне лікування ФП складається із 3 основних напрямків (ABC):

1. Антикоагулянтна терапія для попередження тромбоемболічних ускладнень та інсульту (Anticoagulation/Avoid stroke);
2. Полегшення симптомів (Better symptom management);
3. Коригування серцево-судинних факторів ризику та лікування супутніх захворювань (Cardiovascular and Comorbidity optimization).

Крім того специфічне лікування ФП полягає у відновленні синусового ритму за допомогою електричної або фармакологічної кардіоверсії.

Антикоагулянтна терапія може проводитися як антагоністами вітаміну К (далі - АВК), так і прямими вітаміні К-незалежними пероральними антикоагулянтами (далі - НОАК). Оцінка необхідності антикоагулянтної терапії відбувається на основі шкали CHA₂DS₂-VASc, яка включає в себе наступні елементи:

1. Застійна серцева недостатність (наявність симптомів/ознак серцевої недостатності або об'єктивних доказів зниженої фракції викиду лівого шлуночка) - 1 бал;
2. Артеріальна гіпертензія (АТ у стані спокою $>140/90$ мм.рт.ст. під час як мінімум 2 вимірювань або прийом антигіпертензивної терапії) - 1 бал;
3. Вік >75 років - 2 бали;
4. Цукровий діабет (рівень глюкози натще >7 ммоль/л або лікування гіпоглікемічними препаратами та/або інсулінотерапія) - 1 бал;
5. Анамнез інсульту, транзиторної ішемічної атаки або тромбоемболії - 2 бали;
6. Судинне захворювання (анамнез інфаркту міокарда, захворювання периферичних артерій, атеросклероз аорти) - 1 бал;
7. Вік від 65 до 74 років - 1 бал;
8. Жіноча стать - 1 бал;

Ривароксабан показаний всім пацієнтам із неклапанною формою ФП та ризиком розвитку інсульту/системної емболії, який визначається за шкалою

CHA₂DS₂-VASc (≥ 1 балу для чоловіків та ≥ 2 балів для жінок). При цьому, ривароксабану разом із іншими представниками групи НОАК рекомендується надавати перевагу перед іншими засобами для антикоагулянтної терапії (напр., варфарином). Захворювання може діагностуватися на всіх ланках медичної допомоги при зверненні пацієнта, проте згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної та третинної допомоги “Фібриляція передсердь” (наказ МОЗ №597 від 15.06.2016 року), ривароксабан може призначатися на первинній, вторинній та третинній ланці в якості антикоагулянтної терапії з метою профілактики гострого ішемічного інсульту та системної емболії при неклапанній ФП у пацієнтів з високим ризиком розвитку таких ускладнень (згідно шкали CHA₂DS₂-VASc₂).

Для прогнозування кількості пацієнтів, які мають потребу у заявленому лікарському засобі, заявник вказав, що епідеміологічні параметри ФП в Україні залишаються контрверсійними. На сайті Центру громадського здоров'я МОЗ України опубліковано дані щодо поширеності та захворюваності на ФП до 2017 року включно у Формі 12⁵, і після відміни якої, офіційних даних щодо епідеміологічних показників ФП немає.

У 2017 році кількість всіх пацієнтів із ФП становила 58326, серед них 9606 нових пацієнтів. Виходячи з цих даних, поширеність ФП в Україні складала 0,137% від загальної кількості населення у 2017 році. Відповідні показники захворюваності склали 0,0226% у 2017 році.

П'ятирічний горизонт планування загальної кількості пацієнтів із ФП при застосуванні лінійної регресії у період з 2018 по 2027 роки наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Загальна кількість пацієнтів з ФП

Рік	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Прогноз, кількість пацієнтів	61074	63880	66687	69493	72300	75106	77912	80719	83525
Прогноз, кількість пацієнтів у % від населення					0,177	0,185	0,194	0,202	0,211

За даними Національного інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, ФП значно поширеніша в Україні, ніж це наводять офіційні дані. За результатами популяційного дослідження, проведеного в інституті, було встановлено, що поширеність ФП складає 1,2% серед міського населення та 0,6% серед сільського.⁶ У перерахунку на кількість населення станом на 01.2022, це складатиме понад 411 тис. осіб, що у 7 разів більше за зазначену кількість пацієнтів станом на 2017 рік.⁷

⁵ <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXX.html>

⁶ https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_597_ykpmf_fibrpreds.pdf

⁷ Державна служба статистики України (ukrstat.gov.ua)

Заявником зазначено, що міжнародні дані свідчать про вищу поширеність ФП. Згідно з результатами дослідження у Великобританії, поширеність склала 1,76%⁸. Відповідно до звіту робочої групи Американського коледжу кардіологів/Американської кардіологічної асоціації щодо практичних настанов та Комітету Європейського товариства кардіологів із практичних настанов поширеність ФП становить від 0,4% до 1%⁹, а велике європейське дослідження, що присвячене епідеміології ФП наводить дані у 2% поширеності.¹⁰ Згідно даних Global Burden of Disease у 2019 році в Україні спостерігалось 845401 пацієнт з ФП з захворюваністю у 57171 нових випадки на рік.

Загальна кількість пацієнтів із ФП включає також і пацієнтів із клапанною формою ФП, при якій НОАК не застосовуються. Згідно з міжнародними даними 9,07% всіх пацієнтів із ФП складають саме клапанна форма¹¹. Для подальших розрахунків взято всіх пацієнтів із НФП із результатами шкали CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 як такі, які потребують антикоагулянтної терапії. Із усіх пацієнтів із НФП таких нараховується 97,1% в світі та 97,3% в Польщі за даними GARFIELD-AF¹². Показник 97,3% використаний заявником для розрахунку пацієнтів з НФП в Україні. Також заявником враховано, що в популяції буде 5% пацієнтів, яким протипоказано ривароксабан - пацієнтам із захворюваннями печінки, що асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком виникнення кровотечі, у тому числі хворим на цироз печінки класу В та С за класифікацією Чайлда – П'ю (припущення на основі даних виробника).

При застосуванні наведених вище коефіцієнтів на прогнозовану популяцію станом на 2022-2026 орієнтовна потреба у НОАК за розрахунками заявника (в тому числі у ривароксабані) наведена в таблиці 2.

Таблиця 2. Орієнтовна потреба у НОАК на 2022-2026 роки, осіб

Рік	2022	2023	2024	2025	2026
Загальна кількість пацієнтів із ФП 100%	72300	75106	77912	80719	83525
К-сть пацієнтів із НФП 90,3%	65742	68294	70845	73398	75949
К-сть пацієнтів із НФП, які потребують антикоагулянтної терапії 97,3%	63967	66450	68933	71416	73899
К-сть пацієнтів, яким не протипоказано ривароксабан 95%*	60769	63127	65486	67845	70204

*припущення згідно даних виробника

⁸ <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.106.653048>

⁹ <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circulationaha.106.177292>

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064952/>

¹¹ [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(20\)30454-9/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(20)30454-9/fulltext)

¹² https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/78216

Таким чином, заявником встановлено, що потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі на 2024 рік становитиме 65486 пацієнтів, на 2025 рік - 67845 пацієнтів, на 2026 рік - 70204 пацієнта.

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та встановлено наступне. На основі даних, що опубліковані на сайті Центру громадського здоров'я МОЗ України щодо поширеності та захворюваності на ФП дорослих пацієнтів старше 18 років до 2017 року включно у Формі 12¹³, заявником проведено п'ятирічний горизонт планування загальної кількості пацієнтів із ФП при застосуванні лінійної регресії у період з 2018 по 2027 роки. Враховуючи те, що офіційних даних щодо поширеності та захворюваності на ФП після 2017 року в Україні немає, уповноваженим органом є прийнятним проведення регресійного аналізу на 2018 - 2027 рр. для планування загальної кількості пацієнтів із ФП.

У досє враховано, що кількість пацієнтів із НФП серед загальної кількості пацієнтів із ФП становить 90,3%, кількість пацієнтів із НФП, які потребують антикоагулянтної терапії становить 97,3% та враховано припущення, що 5% пацієнтів мають протипоказання до застосування ривароксабану. З метою верифікації припущення заявника щодо кількості пацієнтів, які мають протипоказання до застосування ривароксабану, уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я. Спеціалісти КНП "Хмельницький обласний серцево - судинний центр", КНП "Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради" та КНП "Львівський обласний клінічний лікувально - діагностичний кардіологічний центр" зазначають, що відсоток пацієнтів з НФП, які мають протипоказання до препаратів групи НОАК, коливається в межах від 1% - 5%. Уповноважений орган погоджується з використаними заявником відсотками для розрахунку кількості пацієнтів, які потребуватимуть антикоагулянтної терапії, проте, зважаючи на відповіді спеціалістів профільних закладів охорони здоров'я, зауважуємо, що 5% пацієнтів протипоказано не лише ривароксабан, а в цілому лікарські засоби групи НОАК.

За результатами аналізу даних Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті захворюваність на фібриляцію та тріпотіння передсердь за 2019 рік в Україні становила 57170,99 (89 позиція за даним показником серед усіх захворювань); на ішемічний інсульт 87590,05 (76 позиція за даним показником серед усіх захворювань); поширеність фібриляції та тріпотіння передсердь на 2019 рік становила 845400,72 (54 позиція за даним показником серед усіх захворювань); ішемічного інсульту - 700661,21 (63 позиція за даним показником серед усіх захворювань).

¹³ <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXX.html>

Відповідно до даних міжнародних наукових публікацій^{14,15,16} та даних Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, поширеність ФП у світі знаходиться в межах 0,5% - 4% від загальної кількості населення. За результатами когортного дослідження, метою якого було визначення поширеності та захворюваності ФП серед літніх пацієнтів первинної ланки медичної допомоги (*Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation Among Older Primary Care Patients, 2023*¹⁷) встановлено, що поширеність ФП у пацієнтів 65 - 69 років становить 6,4% та збільшується у пацієнтів ≥ 85 років до 28,5%. Захворюваність у пацієнтів віком 65-69 років становить 14,2 на 1000 пацієнто-років та 50,8 на 1000 пацієнто-років у віці ≥ 85 років.

У відповідь на запит уповноваженого органу спеціалісти КНП “Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради” зазначають, що в закладі щорічно отримують амбулаторно-консультативну допомогу близько 15 тис. пацієнтів, при цьому НФП зустрічається у 40% випадків надання медичної допомоги.

Враховуючи дані Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, дані міжнародних наукових публікацій, результати проаналізованого когортного дослідження, а також дані спеціалістів профільного закладу охорони здоров'я, варто зауважити, що кількість пацієнтів із ФП, в тому числі із НФП, в Україні потенційно може бути більшою, що вказано заявником в досьє.

Як зазначено заявником, потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі (ривароксабані) на 2024 рік становитиме 65486 пацієнтів, на 2025 рік - 67845 пацієнтів, на 2026 рік - 70204 пацієнта. Проте уповноважений орган зауважує, що розрахована заявником кількість пацієнтів за доступними даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, це та кількість пацієнтів із НФП, які потребують загалом антикоагулянтної терапії та яким не протипоказана терапія НОАК і не може розглядатись уповноваженим органом як кількість пацієнтів, що потребуватимуть лише ривароксабан, оскільки необхідно врахувати наступне. За даними Державного реєстру лікарських засобів в Україні зареєстровано 4 лікарські засоби групи НОАК (ривароксабан, дабігатран, апіксабан, едоксабан). Аналіз ринку препаратів групи НОАК та АВК (реалізація лікарських засобів за 2022 рік за базою даних експертно - аналітичних досліджень фармацевтичного ринку України “PharmXplorer”) свідчить про найбільшу кількість закупівель ривароксабану в роздрібному сегменті (████████ уп.), 2 місце займає варфарин (████████ уп.), далі дабігатран (████████ уп.), едоксабан (████████ уп.) та апіксабан (████████ уп.); за реалізацією у госпітальному сегменті найбільшу частку займає варфарин (████████ уп.), далі

¹⁴ <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>

¹⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064952/>

¹⁶ <https://www.oatext.com/pdf/VDT-6-189.pdf>

¹⁷ <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2801355>

ривароксабан (██████ уп.), едоксабан (██████ уп.), апіксабан (██████ уп.) та дабігатран (██████ уп.). Проте варто зауважити, що аналіз ринку препаратів групи НОАК та АВК представлений без урахування показань до медичного застосування згідно затверджених інструкцій. В той же час, дабігатран та апіксабан пройшли державну оцінку медичних технологій за аналогічним показанням (профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із НФП із ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок) та включені до Національного переліку основних лікарських засобів. Крім того, варто зауважити, що препарат групи АВК - варфарин, забезпечується пацієнтам в рамках програми реімбурсації "Доступні ліки". Додатково необхідно зазначити, що за даними спеціалістів КНП "Черкаський обласний кардіологічний центр Черкаської обласної ради" приблизно 65% пацієнтів отримують антикоагулянтну терапію варфарином, за даними спеціалістів КНП "Хмельницький обласний серцево - судинний центр" відсоток пацієнтів із НФП, що отримують варфарин, становить 20%. Також клінічні фахівці вищезгаданих закладів охорони здоров'я зазначили, що в реальній клінічній практиці найчастіше з лікарських засобів групи НОАК призначається ривароксабан.

Зважаючи на викладене вище, уповноважений орган зазначає, що потреба в лікарському засобі ривароксабан залишається невизначеною.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів:

Ривароксабан включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) 23 редакції, 2023 року¹⁸ як терапевтична альтернатива дабігатрану при фібриляції передсердь, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку заявленого лікарського засобу¹⁹. Відповідно до додатку 2 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, якщо заявлений досліджуваний лікарський засіб включено до останньої актуальної версії Базового переліку ВООЗ за досліджуваним показанням, пункти 8 і 9 досьє не заповнюються. Однак для послідовності представлення результатів для клінічної та економічної оцінки, заявником надані в клінічному розділі досьє результати рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) ROCKET AF відповідно до критеріїв PICO:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти із НФП із ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок;

Втручання (I, intervention) - ривароксабан у терапевтичних дозах (20 або 15 мг 1 раз на добу);

¹⁸ <https://list.essentialmeds.org/>

¹⁹ <https://list.essentialmeds.org/?query=rivaroxaban>

Компаратор (C, comparator) - варфарин у терапевтичних дозах для підтримки рівня МНВ в діапазоні 2.0 - 3.0;

Кінцеві точки (O, outcomes) - інсульт (ішемічний або геморагічний), системна емболія, кінцеві точки безпеки - клінічно значущі невеликі кровотечі та великі кровотечі.

Тип дослідження (S, study type) - рандомізоване клінічне дослідження.

Заявником зазначено, що згідно Настанови «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2021 затвердженої наказом МОЗ України від 29.03.2021 № 593 для державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) для лікарських засобів, компаратором має бути препарат, що є поточною практикою лікування та найбільш призначуваною терапією в Україні, що широко застосовуються в клінічній практиці, включений до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, та в установленому порядку зареєстрований в Україні для відповідного показання та лінії лікування.

Варфарин входить до стандартів надання допомоги хворим на ФП в Україні - «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, затвердженого наказом МОЗ України №597 від 15.06.2016 року «Фібриляція передсердь», до чинної версії 15 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 16.06.2023 № 1102.

Варфарин включено до програми реімбурсації «Доступні ліки».

На момент створення корпоративної фармакоеконімічної моделі та при проведенні клінічних досліджень препаратів групи НОАК варфарин був основним препаратом для порівняння як клінічних, так і фармакоеконімічних ефектів НОАК і був препаратом першого вибору при профілактиці інсульту та системної емболії у хворих з ФП.

Варфарин до 2020 року мав найбільшу частку українського ринку виражену у кількості DDD в роздрібному сегменті серед антикоагулянтів за даними бази даних PharmExplorer від Proxima Research (з 2020 по 2022 роки найбільшу частку українського ринку виражену у кількості DDD в роздрібному сегменті серед антикоагулянтів мав ривароксабан, варфарин займав 2 місце). Однак варто відмітити обмеження аналізу даних ринку, оскільки і ривароксабан, і варфарин застосовуються також і при інших нозологіях, які вимагають антикоагулянтної терапії.

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору компаратора та встановлено, що вибір компаратора проводився відповідно до настанови «Державна оцінка медичних технологій» СТ-Н МОЗУ 42-9.1:23, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі - Настанова). Вибір компаратора є прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу, що надана в досьє

У досьє представлено результати багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого, з подвійною імітацією, керованого подіями дослідження ривароксабану в порівнянні з варфарином для профілактики інсульту та системної емболії ROCKET AF (The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), ClinicalTrials.gov, NCT00403767, що описані в публікації Patel et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. The New England Journal of Medicine. Sep 2011. Vol. 365, №10, P. 883–891.²⁰

Рандомізація проведена централізовано у співвідношенні 1:1 за допомогою системи голосової відповіді для прийому фіксованої дози ривароксабану (20 мг на добу або 15 мг на добу у пацієнтів із кліренсом креатиніну від 30 до 49 мл на хвилину) або скоригованої дози варфарину (цільове міжнародне нормалізоване співвідношення (далі - МНВ) від 2,0 до 3,0). У групу ривароксабану було рандомізовано 7131 пацієнти, у групу варфарину - 7133 пацієнти.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: дорослі пацієнти (>18 років) з НФП з мінімум двома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі (CHADS2). У групі ривароксабану супутня терапія включала: бета-блокатори - 65%, діуретики - 60%, інгібітори АПФ - 55%, статини - 43%, препарати наперстянки - 39%, АСК - 38%. Супутня терапія пацієнтів групи варфарину: бета-блокатори - 66%, діуретики - 60%, інгібітори АПФ - 54%, статини - 43%, препарати наперстянки - 39%, АСК - 39%.

Первинною кінцевою точкою ефективності в дослідженні було виникнення випадку інсульту (ішемічний або геморагічний) або системної емболії.

Вторинними кінцевими точками ефективності в дослідженні були:

- комбінована точка – виникнення інсульту, системної емболії поза ЦНС або смерті від серцево – судинних причин;

- комбінована точка – виникнення інсульту, системної емболії поза ЦНС, смерті від серцево – судинних причин або інфаркт міокарда;

Компоненти комбінованої первинної та вторинних кінцевих точок ефективності:

- інсульт;

- системна емболія поза ЦНС

- інфаркт міокарду;

- смерть від серцево – судинних причин;

- смертність від інших причин.

²⁰ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1009638>

За результатом комбінованої **первинної кінцевої точки**, виникнення інсульту або системної емболії поза ЦНС спостерігалось рідше у пацієнтів з групи ривароксабану (188 пацієнтів, 1,7% на рік), аніж з групи варфарину (241 пацієнта, 2,2% на рік): HR 0,79; 95% CI 0,66 – 0,96; $p < 0,001$.

В досьє, заявником представлено результати всіх вторинних кінцевих точок, визначених в дослідженні. За результатами комбінованих **вторинних кінцевих точок** встановлено клінічну перевагу ривароксабану порівняно варфарином із статистично значущою різницею щодо виникнення:

- інсульту (ішемічного або геморагічного) або системної емболії поза ЦНС, або смерті від серцево-судинних причин, що спостерігались у 3,1% пацієнтів з групи ривароксабану проти 3,6% на рік у групі варфарину: HR 0,86; 95% CI від 0,74 до 0,99; $p=0,034$;

- інсульту (ішемічного або геморагічного) або системної емболії поза ЦНС, або смерті від серцево-судинних причин, або інфаркту міокарда, що спостерігались у 3,9% пацієнтів з групи ривароксабану проти 4,6% на рік у групі варфарину: HR 0,85; 95% CI від 0,74 до 0,96; $p=0,01$;

За результатами окремих компонентів комбінованої первинної та комбінованих вторинних кінцевих точок ефективності клінічні переваги свідчили на користь ривароксабану:

- ішемічний інсульт виникав в групі ривароксабану у 1,34% пацієнтів та у групі 1,42% пацієнтів групи варфарину: HR 0,94; 95% CI від 0,75 до 1,17; $p=0,581$, проте без статистичної достовірності;

- інсульт, що призводить до інвалідності спостерігався у 0,4% пацієнтів в групі ривароксабану проти 0,5% на рік у групі варфарину: HR 0,77; 95% CI від 0,52 до 1,14; $p=0,188$, проте без статистичної достовірності;

- інсульт, що призводить до смерті спостерігався у 0,4 % пацієнтів в групі ривароксабану проти 0,6% на рік у групі варфарину: HR 0,71; 95% CI від 0,49 до 1,03; $p=0,075$, проте без статистичної достовірності;

- геморагічний інсульт виникав у 0,3% пацієнтів в групі ривароксабану проти 0,4% на рік групи варфарину: HR 0,59; 95% CI від 0,37 до 0,93; $p=0,024$, статистично достовірний результат;

- системна емболія поза ЦНС виникала у 0,04% пацієнтів в групі ривароксабану проти 0,19% на рік в групі варфарину: HR 0,23; 95% CI від 0,09 до 0,61; $p=0,003$, результат статистично достовірний;

- інфаркт міокарду спостерігався у 0,91% пацієнтів в групі ривароксабану проти 1,12% на рік: HR 0,81; 95% CI від 0,63 до 1,06; $p=0,121$, проте без статистичної достовірності;

- смерть від будь-яких причин виникала у 1,9% пацієнтів в групі ривароксабану проти 2,2% на рік в групі варфарину: HR 0,85; 95% CI від 0,7 до 1,02; $p=0,073$, проте без статистичної достовірності;

- серцево-судинна смерть виникла групі ривароксабану у 1,5% пацієнтів проти 1,7% на рік в групі варфарину: HR 0,89; 95% CI від 0,73 до 1,1; $p=0,289$, проте без статистичної достовірності.

Результати кінцевих точок, які включено до фармакоеконічного аналізу наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Кінцеві точки, які включені до фармакоеконічного аналізу

Кінцева точка	Ривароксабан проти варфарину
Ішемічний інсульт	HR 0,94; 95% CI від 0,75 до 1,17; $p=0,581$
Системна емболія поза ЦНС	HR 0,23; 95% CI від 0,09 до 0,61; $p=0,003$
Внутрішньочерепна кровотеча	HR 0,67; 95% CI від 0,47 до 0,93; $p=0,02$
Велика кровотеча	HR 1,04; 95% CI від 0,90 до 1,20; $p=0,58$
Клінічно значуща невелика кровотеча	HR 1,04; 95% CI від 0,96 до 1,13; $p=0,35$
Інфаркт міокарду	HR 0,81; 95% CI від 0,63 до 1,06; $p=0,121$

Під час проведення державної ОМТ заявленого лікарського засобу уповноваженим органом було здійснено верифікацію даних, представлених у клінічному розділі досьє, та проаналізовано дослідження *ROCKET AF* (Patel et al., 2011).

Метою дослідження є порівняння перорального прийому ривароксабану один раз на добу з коригованою дозою варфарину для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, які мали помірний або високий ризик інсульту.

Первинна гіпотеза дослідження полягала в тому, що ривароксабан не поступатиметься (*noninferiority*) варфарину в профілактиці інсульту або системної емболії. Первинний аналіз не меншої ефективності (**primary noninferiority analysis**) був попередньо визначений для проведення в популяції згідно з протоколом (*per-protocol population*), тобто включала всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу, не мали серйозних порушень протоколу і за якими спостерігали щодо подій під час прийому досліджуваного лікарського засобу або протягом 2 днів після його припинення. Якщо в первинному аналізі було досягнуто не меншої ефективності, проводилась закрита процедура тестування на перевагу (**primary superiority analysis**) в популяції безпеки, яка включала пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного лікарського засобу і за якими спостерігали щодо подій, незалежно від дотримання протоколу, під час прийому досліджуваного лікарського засобу або протягом 2 днів після припинення.

Ключові вторинні кінцеві точки ефективності також були протестовані щодо переваги в популяції безпеки. Тестування щодо не меншої ефективності та переваги також проводилося в ІТТ-популяції, яка включала всіх пацієнтів, які

пройшли рандомізацію і за якими велося спостереження щодо подій під час лікування або після передчасного припинення лікування (**ITT superiority analysis**).

Дизайн дослідження передбачав, що тривалість лікування залежатиме від часу, що необхідний для досягнення певної кількості первинних кінцевих точок ефективності, тобто інсульту, системної емболії поза ЦНС в популяції за протоколом. Базові характеристики пацієнтів при включенні у дослідження двох груп лікування загалом були подібними.

Заявником надані результати первинної кінцевої точки аналізу не меншої ефективності популяції за протоколом, що свідчать про меншу частоту виникнення інсульту або системної емболії поза ЦНС у пацієнтів з групи ривароксабану ніж у пацієнтів з групи варфарину: HR 0,79; 95% CI 0,66 – 0,96; $p < 0,001$. У популяції безпеки проведений аналіз переваги також свідчив про зменшення частоти виникнення інсульту або системної емболії поза ЦНС у пацієнтів групи ривароксабану порівняно із пацієнтами у групі варфарину: HR 0,79; 95% CI 0,65 до 0,95; $p=0,01$. Серед усіх рандомізованих пацієнтів ITT-популяції аналіз не меншої ефективності показав клінічні переваги із зменшенням виникнення інсульту або системної емболії поза ЦНС у групі ривароксабану порівняно із пацієнтами з групи варфарину: HR 0,88; 95% CI від 0,74 до 1,03; $p<0,001$, проте для аналізу переваги результати були подібними в двох групах лікування, $p=0,12$.

За результатами вторинних кінцевих точок в аналізі переваги ривароксабан продемонстрував клінічні переваги порівняно з варфарином щодо зменшення частоти виникнення інсульту (ішемічного або геморагічного) або системної емболії поза ЦНС, або смерті від серцево-судинних причин; зменшення частоти виникнення інсульту (ішемічного або геморагічного) або системної емболії поза ЦНС, або смерті від серцево-судинних причин, або інфаркту міокарда; зменшення частоти виникнення геморагічного інсульту; зменшення частоти виникнення системної емболії поза ЦНС. Результати наступних вторинних точок свідчать про порівнювану ефективність ривароксабану та варфарину щодо частоти виникнення ішемічного інсульту; частоти виникнення інсульту, що призводить до інвалідності; частоти виникнення інсульту, що призводить до смерті; частоти виникнення інфаркту міокарду; частоти виникнення смерті від будь-яких причин; частоти виникнення серцево-судинної смерті.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження ROCKET AF (Patel et al., 2011) за листом оцінки щодо державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Враховуючи те, що проведене дослідження чітко вивчає визначене клінічне питання, а саме: порівняння перорального прийому ривароксабану один раз на добу з коригованою дозою варфарину для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів із НФП, які мали помірний або високий ризик інсульту, було рандомізованим у співвідношенні 1:1 за допомогою системи голосової відповіді, подвійне сліпе,

подвійне фіктивне, кероване подіями, демографічні характеристики пацієнтів групи лікування та контролю були схожими на початку дослідження, а результати представлені за всіма зазначеними кінцевими точками, встановлено високу методологічну якість дослідження.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу ривароксабан представлено за даними дослідження ROCKET - AF (публікація Patel et al., 2011).

В досьє зазначено, що виникнення великих і клінічно значущих невеликих кровотеч статистично не відрізняється між групами (14,9% в групі ривароксабану та 14,5% в групі варфарину): HR - 1,03; 95% CI від 0,96 до 1,11; $p=0,44$. Частота великих кровотеч також не відрізнялася між пацієнтами групи ривароксабану та групи варфарину (3,6% проти 3,4%); $p=0,58$. У групі ривароксабану порівняно з групою варфарину внутрішньочерепні кровотечі рідше виникали у пацієнтів групи ривароксабану (0,5%) аніж в групі варфарину (0,7%): HR 0,67; 95% CI від 0,47 до 0,93; $p=0,02$. Фатальні кровотечі зустрічались з меншою частотою в пацієнтів групи ривароксабану (0,2%) аніж у пацієнтів групи варфарину (0,5%): HR 0,5; 95% CI від 0,31 до 0,79; $p=0,007$. Відзначалась вища кількість кишково-шлункових кровотеч в групі ривароксабану аніж у пацієнтів групи варфарину (3,2% проти 2,2%), $p=0,001$. Великі та невеликі клінічно значущі кровотечі рівномірно виникали в обох групах (3,6% проти 3,4%): HR 1,04; 95% CI від 0,9 до 1,2; $p=0,58$ та (11,8% проти 11,4%): HR 1,04; 95% CI від 0,96 до 1,13; $p=0,35$. Не спостерігалось відмінності в профілі безпеки за частотою виникнення та характером інших побічних реакцій. Частота виникнення кровотеч наведена в таблиці 4.

Таблиця 4. Частота виникнення кровотеч

Кінцева точка	Ривароксабан		Варфарин		HR (95% CI)	P Value
	Кількість пацієнтів (%)	Частота події у % на рік	Кількість пацієнтів (%)	Частота події у % на рік		
Великі або клінічно значущі невеликі кровотечі	1475 (20,7)	14,9	1449 (20,3)	14,5	1,03 (0,96-1,11)	0,44
Великі кровотечі						
- З будь-яких причин	395 (5,6)	3,6	386 (5,4)	3,4	1,04 (0,90-1,20)	0,58
- Зниження рівня гемоглобіну ≥ 2 г/дц	305 (4,3)	2,8	254 (3,6)	2,3	1,22 (1,03-1,44)	0,02
- Трансфузії	183 (2,6)	1,6	149 (2,1)	1,3	1,25 (1,01-1,55)	0,04
- Критична кровотеча	91 (1,3)	0,8	133 (1,9)	1,2	0,69 (0,53-0,91)	0,007
- Летальна кровотеча	27 (0,4)	0,2	55 (0,8)	0,5	0,50 (0,31-0,79)	0,003
Інтракраніальна кровотеча	55 (0,8)	0,5	84 (1,2)	0,7	0,67 (0,47-0,93)	0,02
Клінічно значуща невелика кровотеча	1185 (16,7)	11,8	1151 (16,2)	11,4	1,04 (0,96-1,13)	0,35

В досьє зазначено про наявність антитоду для ривароксабану - андексанету альфа, що отримав реєстраційний статус в Європейській медичній агенції

(EMA)²¹ та в Управлінні по контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA)²² за МНН andexanet alfa. Андексанет альфа дозволяє зупинити дію антикоагулянта та покращити гемостатичний ефект при виникненні та лікуванні неконтрольованих кровотеч. Це дозволяє зробити застосування ривароксабану ще безпечнішим.

Станом на дату підготовки даного висновку, зазначений антидот в Україні не зареєстрований.

Варто зазначити, що частота виникнення кровотеч визначалась у популяції безпеки для аналізу переваги (superiority). Таким чином, аналіз безпеки ривароксабану порівняно з варфарином показав клінічну перевагу ривароксабану щодо меншої частоти виникнення критичної кровотечі (HR 0,69; 95% CI від 0,53 до 0,91; $p=0,007$); меншої частоти виникнення летальної кровотечі (HR 0,50; 95% CI від 0,31 до 0,79; $p=0,003$); меншої частоти виникнення інтракраніальної кровотечі (HR 0,67; 95% CI від 0,47 до 0,93; $p=0,02$). Подібний профіль безпеки ривароксабану та варфарину спостерігався щодо виникнення великих або клінічно значущих кровотеч (HR 1,03; 95% CI від 0,96 до 1,11; $p=0,44$); великих кровотеч з будь-яких причин (HR 1,04; 95% CI від 0,90 до 1,20; $p=0,58$); клінічно значущих невеликих кровотеч (HR 1,04; 95% CI від 0,96 до 1,13; $p=0,35$). В той же час у групі ривароксабану порівняно з групою варфарину спостерігалась вища кількість подій щодо виникнення кровотеч, що супроводжуються зниженням гемоглобіну $\geq 2g/dl$ (HR 1,22; 95% CI від 1,03 до 1,44; $p=0,02$) та великих кровотеч, що потребують трансфузії (HR 1,25; 95% CI від 1,01 до 1,55; $p=0,04$).

Ривароксабан (разом із апіксабаном та едоксабаном) включений до останньої 23 версії **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023** у розділ “Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію” як терапевтична альтернатива дабігатрану.²³

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України ривароксабан включений до **15 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 16.06.2023 № 1102).²⁴

Як зазначено в досьє, ривароксабан входить до переліку препаратів, необхідних для лікування фібриляції передсердь, визначених **Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, затвердженим Наказом МОЗ України №597 від 15.06.2016 року**, розроблений на основі адаптованої клінічної настанови «Фібриляція передсердь». Положенням протоколу встановлено, що антикоагулянтна терапія показана всім пацієнтам з ФП (CHA2DS2-Vasc ≥ 1) не визначено довго. При CHA2DS2-Vasc ≥ 1 перевагу потрібно надавати новим пероральним антикоагулянтам (дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан).

²¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_en.pdf

²² <https://www.fda.gov/media/113279/download?attachment>

²³ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

²⁴ <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>

Ривароксабан як засіб профілактики тромбоемболій при фібриляції передсердь входить в наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн:

1. Національна настанова “Фібриляція передсердь: діагностика та ведення”, Велика Британія, 2021²⁵. NICE Atrial fibrillation: diagnosis and management, 2021.

Антикоагулянтна терапія для профілактики інсульту

Рекомендація 1.6.3. Запропонувати антикоагулянтну терапію пероральним антикоагулянтом прямої дії, особам із ФП і балом CHA₂DS₂-VASc 2 або вище, беручи до уваги ризик кровотечі. Апіксабан, дабігатран, едоксабан і ривароксабан рекомендовані як варіанти, якщо вони використовуються відповідно до критеріїв, зазначених у відповідних оцінках медичних технологій NICE.

Рекомендація 1.6.4. Розглянути антикоагулянтну терапію пероральними антикоагулянтами прямої дії для чоловіків із ФП і балом CHA₂DS₂ -VASc 2, беручи до уваги ризик кровотечі. Апіксабан, дабігатран, едоксабан і ривароксабан рекомендовані як варіанти, якщо вони використовуються відповідно до критеріїв, зазначених у відповідних оцінках медичних технологій NICE.

Рекомендація 1.6.5. Якщо пероральні антикоагулянти прямої дії протипоказані, не переносяться або не підходять людям із ФП, запропонувати АВК.

Рекомендація 1.6.6. Дорослим із ФП, які вже приймають АВК і мають стабільний стан, слід продовжувати приймати поточну терапію та обговорити варіант зміни лікування під час наступного планового прийому, враховуючи час, протягом якого МНВ у пацієнта перебувало у терапевтичному діапазоні.

Рекомендація 1.6.7. Не слід пропонувати терапію для профілактики інсульту за допомогою антикоагулянтів людям віком до 65 років із ФП і відсутністю інших факторів ризику, окрім їх статі (тобто дуже низький ризик інсульту, що відповідає оцінці CHA₂DS₂ -VASc 2 для чоловіків 0 та 1 для жінок).

2. Настанова щодо діагностики та лікування ФП Європейського товариства кардіологів розроблена у співпраці із Європейською асоціацією кардіо - торакальних хірургів, 2020. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)²⁶.

Рекомендації для попередження виникнення тромбоемболічних подій у пацієнтів із ФП

- для попередження виникнення інсульту у пацієнтів із ФП, яким потрібен прийом пероральних антикоагулянтів, рекомендовано віддавати перевагу новим пероральним антикоагулянтам у порівнянні із антагоністом вітаміну К (за

²⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng196/resources/atrial-fibrillation-diagnosis-and-management-pdf-66142085507269>

²⁶ <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/5/373/5899003>

винятком пацієнтів із механічним серцевим клапаном або помірним чи важким мітральним стенозом) (клас рекомендацій IA);

- для оцінки ризику інсульту рекомендовано використовувати клінічну шкалу ризику інсульту CHA₂DS₂ -VASc для визначення пацієнтів із “низьким ризиком інсульту” (CHA₂DS₂ -VASc = 0 для чоловіків або 1 для жінок), яким не слід призначати антикоагулянтну терапію (клас рекомендацій IA);

- НОАК рекомендовано для попередження виникнення інсульту у пацієнтів із ФП за шкалою CHA₂DS₂ -VASc ≥ 2 для чоловіків та ≥ 3 жінок (клас рекомендацій IA);

- для оцінки ризику кровотечі рекомендована формальна структурована оцінка ризику кровотечі для допомоги визначення немодифікованих та усунення модифікованих факторів ризику кровотечі у пацієнтів із ФП, а також визначити пацієнтів із потенційно високим ризиком кровотечі, яким слід запланувати ранній та більш частий клінічний огляд та спостереження (клас рекомендацій IB);

- рекомендовано періодично проводити повторну оцінку ризику інсульту та кровотечі для прийняття рішень щодо лікування (наприклад, початок НОАК у пацієнтів, які більше не мають низького ризику інсульту) та для вирішення потенційно модифікованих факторів ризику кровотечі (клас рекомендацій IB);

- якщо використовується АВК, рекомендоване цільове МНВ 2.0-3.0, із індивідуальним ЧТД $\geq 70\%$ (клас рекомендацій IB);

- у пацієнтів, які приймають АВК із низьким часом у терапевтичному діапазоні (ЧТД $< 70\%$), рекомендовано перейти на НОАК (клас рекомендацій IB);

- антитромбоцитарна терапія (монотерапія або аспірин у комбінації з клопідогрелем) не рекомендована для попередження виникнення інсультів у пацієнтів із ФП (клас рекомендацій IIIA);

3. Оновлення настанови 2019 АНА/АСС/НРС, що засноване на настанові 2014 АНА/АСС/НРС щодо ведення пацієнтів із ФП: звіт Американського коледжу кардіології/ Робочої групи Американської кардіологічної асоціації з рекомендацій щодо клінічної практики та Товариства серцевого ритму у співпраці з Товариством торакальних хірургів. 2019 АНА/АСС/НРС Focused Update of the 2014 АНА/АСС/НРС Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons²⁷.

Рекомендації для вибору антикоагулянту, оцінюючи користь та ризик:

1. Для пацієнтів із ФП, у яких бал за шкалою CHA₂DS₂ -VASc ≥ 2 для чоловіків та ≥ 3 жінок, рекомендований прийом НОАК, що включає в себе: варфарин, дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан.

²⁷ <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000665>

2. НОАК (дабігатран, ривароксабан, апіксабан та едоксабан) рекомендовано замість варфарину у пацієнтів, яким підходять НОАК із ФП (окрім пацієнтів із середнього або важкого ступеня важкості мітрального стенозу або ж із механічним серцевим клапаном).

Оновлення: критерії виключення визначаються як помірний або важкий мітральний стеноз або механічний серцевий клапан. Коли дослідження розглядають групу НОАК, прямі фактори тромбіну та інгібітори фактора Ха були не гіршими, а в деяких дослідження переважали варфарин щодо запобігання інсульту та системної емболії та були пов'язані з меншим ризиком серйозної кровотечі.

3. Серед пацієнтів, які лікуються варфарином, МНВ слід визначати принаймні щотижня на початку антикоагулянтної терапії та принаймні щомісяця, коли МНВ в діапазоні.

Оновлено: “Антитромботичний” замінено на “антикоагулянт”.

4. У хворих на ФП (за винятком помірно - важкого мітрального стенозу або механічного серцевого клапану) оцінка ризику інсульту рекомендована за шкалою CHA₂DS₂ -VASc 2.

5. Пацієнтам при ФП із механічними клапанами серця рекомендується варфарин.

6. Вибір антикоагулянтної терапії має ґрунтуватися на ризику виникнення тромбоемболії: незалежно від того чи ФП у вигляді пароксизмальної, персистуючої чи постійної форми.

7. Функцію нирок та печінки слід оцінювати перед початком прийому НОАК та перевіряти принаймні 1 раз на рік.

8. Для пацієнтів із ФП антикоагулянтну терапію слід підбирати індивідуально на основі спільного прийняття рішень після обговорення абсолютних і відносних ризиків інсульту та кровотечі, а також зручності та вподобання пацієнта.

9. Пацієнтам із тріпотінням передсердь, антикоагулянтна терапія рекомендована відповідно до такого ж профілю ризику як при ФП.

10. Рекомендовано періодично переглядати необхідність і вибір антикоагулянтної терапії для переоцінки ризиків інсульту та кровотечі.

11. Пацієнтам із ФП (за винятком помірно та тяжкого мітрального стенозу або механічного серцевого клапану), які не можуть підтримувати терапевтичний рівень МНВ за допомогою варфарину, рекомендується використання НОАК.

12. Пацієнтам із ФП (за винятком помірно та тяжкого мітрального стенозу або механічного серцевого клапану) та оцінкою CHA₂DS₂ -VASc 2 у чоловіків 0, а у жінок 1, доцільно не призначати антикоагулянтну терапію.

13. Для пацієнтів із ФП, які мають оцінку CHA₂DS₂ -VASc 2 або більше для чоловіків та 3 або більше у жінок і які мають термінальну стадію хронічної хвороби нирок (кліренс креатиніну (CrCl) <15мл\хв) або перебувають

на діалізі, доцільно призначити варфарин (МНВ 2,0 - 3,0) або апіксабан для пероральної антикоагулянтної терапії.

14. Для пацієнтів із ФП (за винятком помірно та тяжкого мітрального стенозу або механічного серцевого клапану) та ХХН середнього та тяжкого ступеня (сироватковий креатинін ≥ 15 мг/дц (апіксабан), CrCl 15 - 30 мл/хв (дабігатран), CrCl ≤ 50 мл/хв (ривароксабан) або CrCl від 15 до 50 мл/хв (едоксабан) з підвищеними балами за шкалою CHA₂DS₂ -VASc 2, можна розглянути лікування зниженими дозами прямого тромбіну або інгібіторів фактора Ха (наприклад дабігатран, ривароксабан, апіксабан або едоксабан).

15. Для пацієнтів із ФП (за винятком помірно та тяжкого мітрального стенозу або механічного серцевого клапану) і балом за шкалою CHA₂DS₂-VASc 1 у чоловіків та 2 у жінок, можна розглянути призначення пероральних антикоагулянтів для зниження ризику інсульту.

16. В пацієнтів з ФП та термінальною стадією ХХН або на діалізі, прямий інгібітор тромбіну дабігатран або інгібітори фактора Ха ривароксабан або едоксабан не рекомендуються через відсутність доказів клінічних досліджень, що підвищує ризик.

4. Настанова щодо діагностики та лікування ФП Національного кардіологічного фонду Австралії та кардіологічного товариства Нової Зеландії, 2018. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the diagnosis and Management of Atrial Fibrillation, 2018²⁸.

- Терапія НОАК рекомендована для попередження інсульту та системної емболії у пацієнтів з НФП, у яких бал за шкалою CHA₂DS₂ -VASc 2 = 2 або більше, якщо немає протипоказань до антикоагулянтної терапії (*Якість доказів GRADE: висока; сила рекомендації GRADE: сильна*);

- Терапію НОАК для попередження інсульту та системною емболії слід розглянути у пацієнтів із НФП у яких бал за шкалою CHA₂DS₂ -VASc 2 = 1 (*Якість доказів GRADE: помірні; сила рекомендації GRADE: сильна*);

- Терапія НОАК для попередження тромбоемболії та системної емболії не рекомендована для пацієнтів із НФП у яких бал за шкалою CHA₂DS₂ -VASc 2 = 0 (*Якість доказів GRADE: помірні; сила рекомендації GRADE: слабка*);

- у безсимптомних пацієнтів із передсердним електрокардіостимулятором, слід розглянути застосування антикоагулянтів при виявленій за допомогою пристрою та підтвердженій на ЕКГ ФП протягом 24 годин або більше у пацієнтів із CHA₂DS₂ -VA = 2 або більше (*Якість доказів GRADE: помірні; сила рекомендації GRADE: сильна*);

- коли у пацієнта із НФП розпочинається пероральна антикоагулянтна терапія, слід надавати перевагу НОАК - апіксабан, дабігатран чи ривароксабан

²⁸ [https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506\(18\)31778-5/fulltext](https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506(18)31778-5/fulltext)

замість варфарину (Якість доказів GRADE: помірна; сила рекомендації GRADE: сильна);

- варфарин рекомендовано, а НОАК не слід призначати пацієнтам із клапанною ФП (механічні серцеві клапани або середньої чи важкої ступені важкості мітральний стеноз) (Якість доказів GRADE: помірна; сила рекомендації GRADE: сильна);

- антитромбоцитарна терапія не рекомендована пацієнтам із НФП, незалежно від ступеня ризику виникнення інсульту. (Якість доказів GRADE: помірна; сила рекомендації GRADE: сильна).

Національні клінічні рекомендації щодо інсульту для Великої Британії та Ірландії, розроблені у співпраці Шотландської міжуніверситетської мережі клінічних настанов (SIGN) та Національної клінічної програми з інсульту, Ірландія, 2023.²⁹

Рекомендація А. Для пацієнтів із ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою і пароксизмальною, персистуючою чи постійною формою ФП (клапанною чи не клапанною) чи тріпотінням передсердь, пероральні антикоагулянти повинні бути стандартним довготривалим лікуванням для попередження виникнення інсульту. Антикоагулянтне лікування:

- не слід призначати, якщо на візуалізації головного мозку виявлено значний крововилив;

- не слід рекомендувати, якщо у пацієнта тяжка ступінь артеріальної гіпертензії (артеріальний тиск 180/120 чи більше), що має лікуватись в першу чергу;

- можна розглядати для пацієнтів із середнім та важким ступенем важкості інсульту через 5-14 днів після настання;

- слід розглянути для пацієнтів із легким ступенем важкості інсульту, раніше ніж 5 днів, якщо, на думку лікаря, ефективність переважає ризик раннього внутрішньочерепного крововиливу. Тим часом можна застосовувати аспірин 300 мг/д;

- слід розпочинати після 14 днів після настання інсульту як вторинну профілактику;

- слід розпочинати одразу після транзиторної ішемічної атаки, якщо на візуалізації головного мозку відсутня кровотеча, використовуючи препарати із швидким початком дії (наприклад, НОАК у пацієнтів із НФП або підшкірне введення низькомолекулярного гепарину під час початку АВК для пацієнтів з клапанною ФП)

- має включати заходи для зниження ризику кровотечі, використовуючи валідований інструмент для ідентифікації факторів ризику. (2023)

²⁹ <https://www.strokeguideline.org/app/uploads/2023/04/National-Clinical-Guideline-for-Stroke-2023.pdf>

Рекомендація В. Перша лінія лікування для пацієнтів із ішемічним інсультом чи ТІА внаслідок НФП повинна бути проведена антикоагулянтна терапія НОАК. (2023)

Рекомендація С. Пацієнтам з ішемічним інсультом чи ТІА при синусовому ритмі не потрібно отримувати антикоагулянти, якщо немає інших показань. (2023)

Рекомендація D. Пацієнтам з ішемічним інсультом або ТІА внаслідок клапанної/ревматичної ФП чи з механічно заміненим серцевим клапаном, а також тим, у кого є протипоказання або непереносимість НОАК, слід отримувати антикоагулянтну терапію з коригованою дозою варфарину (цільовий INR 2,5, діапазон від 2,0 до 3,0) з цільовим часом у терапевтичному діапазоні понад 72%. (2023)

Рекомендація Е. Для пацієнтів з кардіоеMBOLІчною ТІА чи інсультом, для яких лікування антикоагулянтами вважається недоцільним через високий ризик кровотечі:

- антитромботичне лікування не слід використовувати як альтернативу, якщо є абсолютні протипоказання до антикоагулянтної терапії (наприклад, недіагностована кровотеча);

- слід вжити заходів для зниження ризику кровотечі, використовуючи валідований інструмент для виявлення модифікованих факторів ризику. Якщо після втручання щодо відповідних факторів ризику ризик кровотечі вважається занадто високим для антикоагулянтної терапії, антиагрегантну терапію не слід використовувати як альтернативу;

- пристрій для оклюзії вушка лівого передсердя можна розглядати як альтернативу, за умови, що короточасне перипроцедурне застосування антитромбоцитарної терапії є прийнятним ризиком. (2023)

Рекомендація F. Пацієнти з кардіоеMBOLІчним ТІА чи інсультом, для яких лікування антикоагулянтами вважається не доцільним з інших причин, окрім ризику кровотечі, можна розглянути можливість призначення антиагрегантної терапії для зниження ризику вазо - оклюзійного захворювання. (2023)

Рекомендація G. Пацієнти, які спочатку мали рецидив ТІА або інсульт, повинні отримувати те саме антитромботичне лікування, що й ті, у кого була одна подія. Більш інтенсивну антитромботичну терапію або антикоагулянтну терапію слід проводити лише в рамках клінічного дослідження або за виняткових клінічних обставин. (2023)

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні;

Для оцінки ефективності витрат застосування ривароксабану порівняно із варфарином у дорослих пацієнтів із НФП, з мінімум двома факторами ризику,

такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі (CHADS2), було використано метод “витрати- ефективність”, в якому оцінювалися додані роки життя (LYG), та метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування ривароксабану. Заявником було обґрунтовано вибір методу тим, що Марківська модель з позитивним горизонтом планування є раціональним вибором для відображення перебігу ФП та її наслідків, через хронічний характер захворювання, та відповідний ризик ускладнень, що зберігається до кінця життя пацієнта.

Для аналізу заявником було проведено адаптацію до локальних даних існуючої оригінальної глобальної Марківської моделі, розробленої на основі даних клінічного дослідження ROCKET-AF в умовах Сполученого Королівства Великої Британії. Модель складається зі станів, що описують перебіг та наслідки для пацієнтів з НФП. Тривалість циклу моделі становить 3 місяці, часовий горизонт становить 30 років.

Модель складається з наступних основних станів: початковий стан - стабільна ФП, стан ініціації терапії, що може перейти у стабільну ФП без терапії при самовільній відміні препарату або стан в антикоагуляції в терапевтичному діапазоні (для ривароксабану та варфарину), поза терапевтичним діапазоном (для варфарину).

В кожному з відповідних станів можуть виникати ускладнення, що мають довготривалі наслідки (тобто пацієнти після цих ускладнень потрапляють у стан “після ускладнення”, проте в них зберігається ризик повторного виникнення гострих подій): ішемічний інсульт, внутрішньочерепна кровотеча, або геморагічний інсульт, інфаркт міокарду. Також можуть виникати стани, що не мають довготривалих наслідків (тобто пацієнти після них потрапляють в один з початкових станів, або помирають):

1) системна емболія;

2) велика кровотеча (велика кровотеча: внутрішньоочна, спінальна, перикардіальна, внутрішньосуглобова, ретроперитонеальна, що призводить до смерті, клінічно значуща кровотеча, що призводить до зниження гемоглобіну більш ніж на 20 г/л, переливання 2 одиниць еритроцитарної маси або цільної крові);

3) клінічно значуща невелика кровотеча (кровотеча, що не потрапляє в критерії “великої”, але потребує консультації, або медичної допомоги).

Фінальний акумулюючий стан - смерть.

У фармакоеконімічній моделі показники витрат та ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. В модель включені лише прямі медичні витрати.

Результати фармакоеконімічного аналізу за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоеконічного аналізу ривароксабану за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p>Оцінювана технологія: ривароксабан</p> <p>Компаратор: варфарин</p> <p>Модель побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти із НФП, з мінімум двома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі (CHADS2).</p> <p>Фармакоеконічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).</p> <p>Часовий горизонт моделювання становить 30 років.</p> <p>Початковий середній вік пацієнта становить 67 років відповідно до публікації даних польської когорти з реєстру дослідження GARFIELD-AF, згідно з якою середній вік пацієнтів дорівнює 67 років³⁰.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження ROCKET-AF (Patel et al. 2011).</p> <p>Дані щодо корисності: показники корисності станів здоров'я ґрунтувались на публікаціях Wang 2015, Berg et al 2010, Hallan et al. 1999, Sullivan 2006, Sanders et al 2001, Haacke 2006.</p> <p>Заявником вказується, що зазначені публікації були обрані внаслідок систематичного пошуку при створенні оригінальної моделі та враховували оцінки якості життя для ускладнень без урахування специфічної терапії, і були зосереджені на популяції пацієнтів з ФП. Для інфаркту міокарду оцінки якості життя в оригінальній моделі базуються на дослідженні в загальній популяції безвідносно до статусу ФП, внаслідок відсутності специфічних даних на момент створення.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах 30-річного горизонту моделювання було отримано наступні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 9,57 LYG для ривароксабану та 9,45 LYG для варфарину; ● 7,26 QALY для ривароксабану та 7,00 QALY для варфарину. <p>Застосування ривароксабану забезпечує додаткові 0,12 LYG та 0,27 QALY для дорослих пацієнтів із НФП, з мінімум двома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі (CHADS2), враховуючи дисконтування.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії прямих витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● витрати на досліджуваний препарат та препарат порівняння

³⁰J. Stepińska et al., "Stroke prevention in atrial fibrillation patients in Poland and other European countries: insights from the GARFIELD-AF registry," *Kardiologia Pol. Pol. Heart J.*, vol. 74, no. 4, Art. no. 4, 2016, doi: 10.5603/KP.a2015.0173.

		<ul style="list-style-type: none"> • витрати на лікарські засоби, що є альтернативою базової терапії у разі відміни ривароксабану чи варфарину (ацетилсаліцилова кислота) • витрати на моніторинг лікування (амбулаторні візити, лабораторні аналізи, вартість моніторингу) • витрати на лікування станів, які є наслідками фібриляції передсердь (інсульт, системна емболія) • витрати на побічні явища терапії антикоагулянтами (кровотечі, внутрішньочерепні кровотечі) <p>Непрямі витрати в аналіз включені не були. Заявлена конфіденційна ціна за добову дозу ривароксабану 20 мг (15 мг) становить ██████ грн. Ціна за упаковку №28, ривароксабан 20 мг (15 мг) становить ██████ грн. Фактичний рівень оптово-відпускної ціни в Україні згідно з реєстром оптово-відпускних цін:</p> <ul style="list-style-type: none"> - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг № 100 - 5290 грн, (наказ про декларування змін оптово-відпускної ціни на лікарські засоби від 02.01.2019 № 12); - таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг; № 42 - 2544 грн (наказ про декларування змін оптово-відпускної ціни на лікарські засоби від 18.07.2022 № 1265). <p>Лікування ривароксабаном слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від профілактики інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотеч. Витрати на ривароксабан для одного пацієнта на одне застосування (1 таблетка 20 мг на добу) становлять ██████, а на рік лікування ривароксабаном - ██████ грн.</p> <p>Ціна для розрахунку витрат на застосування варфарину отримана за даними реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 10 серпня 2023 року та становить 2,6188 грн за визначену добову дозу (DDD). Таким чином, витрати на варфарин для одного пацієнта на одне застосування становлять 2,62 грн, а витрати на рік лікування варфарином - 955,86 грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (ривароксабан) на горизонт моделювання 30 років з дисконтуванням 3%: ██████ грн. Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (варфарин) на горизонт моделювання 30 років з дисконтуванням 3%: ██████ грн. Різниця витрат: ██████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ██████ грн/LYG; • ██████ грн/QALY. <p>Аналіз чутливості Заявником проведено однофакторний та ймовірнісний аналіз чутливості. За висновком заявника, згідно з результатами</p>

		<p>однофакторного аналізу чутливості, результати не виходять за межі порогу платоспроможності, та залишаються в межах до 1 ВВП на душу населення, за винятком декількох параметрів - погіршення якості життя при використанні варфарину - при нульовому показнику результат залишається в межах затвердженого показника "ефективних витрат" - ██████ грн/QALY. Іншим чутливим параметром є ціна на ривароксабан - за умови використання ціни з Реєстру оптово-відпускних цін у 59 грн за DDD, ICER збільшується значно - ██████ грн/QALY, проте залишається в межах рекомендованого показника "ефективних витрат".</p> <p>За висновком заявника, ймовірнісний аналіз чутливості демонструє стійкість моделі до невизначеності параметрів та за результатами моделювання ривароксабан лишається технологією з ефективними, або дуже ефективними витратами у 68% випадків за результатами ICER/QALY та у 95% за результатами ICER/LYG серед 1000 ітерацій.</p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>1. Основним недоліком, який притаманний будь-якому фармакоеконічному дослідженню в контексті системи охорони здоров'я України є недостатня кількість якісних досліджень, що описують локальні популяції зі специфічними хворобами, використання ресурсів системи охорони здоров'я та оцінки якості життя, що спричиняє необхідність робити припущення засновані на екстраполяції даних з інших країн, або засновані на експертній оцінці.</p> <p>2. Значним обмеженням є екстраполяція клінічних результатів, що використані в моделі на локальний контекст через значний вплив зовнішніх чинників, пов'язаних з ефективністю варфарину, за наведеним базовим сценарієм, ефективність варфарину є тотожною до результатів ROCKET-AF, проте є підстави вважати, що в реальній практиці в Україні його ефективність в популяції буде нижчою.</p> <p>3. Обмеженням даного аналізу є відсутність оцінки витрат з соціальної перспективи - згідно досліджень, лікування варфарином може мати додаткові незручності, навантаження та витрати для пацієнта, не пов'язані з витратами платника, а ускладнення ФП (інсульт, внутрішньочерепна кровотеча, системна емболія) можуть призвести до інвалідизації пацієнта та додаткових соціальних витрат згідно законодавства України.</p> <p>Проте, незважаючи на невизначеність пов'язану з вищезгаданими обмеженнями результат є стійким, якщо взяти до уваги перевірку чутливості всіх видів параметрів та параметрів з найбільшою невизначеністю, тобто ривароксабан є доцільним з клінічної та економічної точки зору в порівнянні з варфарином в українському контексті.</p> <p>Було зроблено припущення, що стани клінічно значущої невеликої кровотечі, малого інсульту, системної емболії не несуть додаткового ризику смерті. Також заявником було зроблено припущення, що 50% пацієнтів контролюватимуть терапію варфарином на первинній ланці, та 50% у лікаря-спеціаліста, - твердження, що також було верифіковане з експертами, з урахуванням на пріоритетність</p>

		розвитку первинної ланки для НСЗУ на даний момент. Заявником використано припущення на основі знайдених досліджень реальної клінічної практики. Для 1 циклу після ініціації припущення про використання 12 моніторингових МНВ (кожного тижня) на основі дослідження зі Швеції. Для наступних циклів припущення зроблене на основі середньозваженої оцінки зі знайдених досліджень без дослідження зі Швеції - у 5 візитів моніторингу на цикл. Для випадку реініціації - проміжна оцінка у 7 візитів моніторингу на цикл.
--	--	---

Отже, за розрахунками заявника застосування ривароксабану для лікування дорослих пацієнтів із НФП, з мінімум двома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі (CHADS2), забезпечує додаткові 0,12 LYG та 0,27 QALY, порівняно із застосуванням варфарину, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (████████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (████████ грн) у ██████████ рази.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ривароксабану для лікування дорослих пацієнтів із НФП, з мінімум двома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі (CHADS2), порівняно із застосуванням варфарину становить ██████████ грн на рік доданого життя (LYS) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування ривароксабану є дуже ефективними порівняно з варфарином, оскільки показник ICER/QALY не перевищує 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн).

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення у 2021 році, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022.

Додатково на запит уповноваженого органу, враховуючи те, що у Базовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) 23 редакції, 2023 року ривароксабан, апіксабан та едоксабан зазначені як терапевтична альтернатива дабігатрану у групі НОАК, а також те, що уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій було проведено оцінку лікарських засобів дабігатран та апіксабан із подальшим включенням дабігатрану та апіксабану до Національного переліку основних лікарських засобів та наявні госпітальні продажі даних лікарських засобів, заявником було проведено порівняння ривароксабану з дабігатраном та апіксабаном для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із НФП із ризиком інсульту за шкалою CHA2DS2-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок. Заявником зазначається, що для розрахунків додаткових

аналізів модель використовує відмінні від основного аналізу дані ефективності, що базуються на мережевому мета-аналізі проведеному компанією Oxford Outcomes станом на 4 березня 2013 року, що був проведений методом непрямого порівняння.

За результатами додаткового аналізу у порівнянні з дабігатраном заявником було встановлено, що ривароксабан є [REDACTED] (загальні витрати на ривароксабан у межах 30-річного часового горизонту становлять [REDACTED] грн та [REDACTED] QALY, а на дабігатран - [REDACTED] грн та [REDACTED] QALY).

В порівнянні з апіксабаном, відповідно до розрахунків заявника, ривароксабан є [REDACTED]. Загальні витрати на ривароксабан становлять [REDACTED] грн та [REDACTED] QALY, а на апіксабан - [REDACTED] грн та [REDACTED] QALY. Розрахований заявником показник ICER/QALY становить [REDACTED] грн.

Проте заявником зазначається, що за відсутності прямих порівнянь у рандомізованих клінічних дослідженнях, до результатів представленого аналізу слід ставитися з обережністю внаслідок обмежень мережевих мета-аналізів (різні дослідження мали різний дизайн, включаючи різні профілі ризику у пацієнтів (зокрема, за шкалою CHADS2 у дослідженні ривароксабану ризик інсульту у пацієнтів становив 3,5 балів, у дослідженні апіксабану - 2,1, у дослідженні дабігатрану - 2,1), різні кінцеві точки, що вивчалися та відмінні протоколи застосування препаратів (зокрема, протокол вибуття пацієнтів з дослідження та переходу на відкрите застосування антикоагулянтів) та ін.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію наданих заявником результатів аналізу порівняно із апіксабаном та дабігатраном у адаптованій до локальних даних оригінальній Марківській моделі та встановлено розбіжності із наданими заявником даними щодо розрахованого показника ICER/QALY між даними, представленими у фармакоеконічній моделі, та у досьє. Незважаючи на встановлені розбіжності, висновок за результатами аналізу залишається незмінним - ривароксабан є [REDACTED] порівняно із дабігатраном, а також [REDACTED] порівняно із апіксабаном за даними адаптованої оригінальної моделі. Уповноважений орган погоджується із заявником, що результати порівняння ривароксабану з апіксабаном та дабігатраном слід інтерпретувати з обережністю з огляду на обмеження проведеного непрямого порівняння.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактор, який має вплив на результат аналізу ефективності витрат:

Заявником використано показник зниження корисності внаслідок лікування варфарином, що становить 0,04, проте не застосовано показників зниження корисності для інших лікарських засобів, що представлені у моделі. Уповноваженим органом було встановлено, що існують також інші релевантні публікації, у яких порівнювався заявлений лікарський засіб і компаратор за

відповідним показанням та у яких наведені показники зниження корисності для варфарину (які є нижчими, ніж представлено у фармакоекономічній моделі), а також для ривароксабану та аспірину (наприклад, Sorensen, 2013, Kim, 2019). Проте зміна параметру зниження корисності для варфарину (від 0 до максимального значення 0,09) була оцінена в аналізі чутливості, за результатами якого було встановлено, що даний параметр має незначний вплив на результат аналізу та не змінює висновків щодо ефективності витрат ривароксабану.

Отже, за результатами оцінки економічного аналізу уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що наведений вище фактор може мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER), однак його значення за заявленою конфіденційною ціною залишається в межах до 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн), що відповідає рівню дуже ефективних витрат.

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету;

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування ривароксабану порівняно із застосуванням варфарину на підставі як змодельованих так і незмодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дорослих пацієнтів із НФП, з мінімум двома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі (CHADS2).

Незважаючи на те, що заявником було проведено аналіз впливу на бюджет з використанням як змодельованих витрат з моделі Маркова, так і незмодельованих витрат, результати розрахунків з використанням змодельованих витрат не представляються уповноваженим органом у висновку з огляду на встановлені методологічні помилки та розбіжності. Зокрема, заявником було надано два файли адаптованої до локальних даних оригінальної Марківської моделі, у яких було представлено проведений аналіз впливу на показники бюджету зі змодельованими витратами. Результати аналізу впливу на показники бюджету відрізнялись між собою у двох вищезазначених файлах. Крім того, у одній із моделей значення витрат були введені вручну, таким чином, модель не є повністю активною, а результати не змінюються від зміни певних вхідних параметрів моделі.

Також варто зазначити, що для розрахунку цільової популяції заявником було проведено прогнозування показника поширеності, який відображає поширеність попереднього року із додаванням нових пацієнтів (захворюваність) та відніманням пацієнтів, що померли (смертність). Таким чином, використання змодельованих витрат із моделі Маркова, у яких також враховується смертність, призводить до подвійного вирахування кількості пацієнтів, що померли, та, відповідно, заниження витрат. Таким чином, у

висновку уповноваженого органу наводяться результати впливу на бюджет на основі незмодельованих недисконтованих прямих медичних витрат.

Заявником було використано два підходи щодо поступового переходу цільової когорти пацієнтів до застосування ривароксабану із використанням незмодельованих недисконтованих прямих медичних витрат.

Перший підхід - поділ ринку виключно між варфарином і ривароксабаном та поступовий перехід пацієнтів із застосування варфарину на застосування ривароксабану протягом п'яти років зі збільшенням частки нових пацієнтів на 20% щороку та урахування припущення, що всі нові пацієнти отримуватимуть ривароксабан, а не переходитимуть на нього з варфарину. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість пацієнтів, яким може бути показане застосування ривароксабану в Україні, буде коливатися від 60 769 пацієнтів у перший рік до 70 204 пацієнтів у п'ятий рік аналізу. За результатами аналізу впливу на показники бюджету за підходом розподілу ринку виключно між ривароксабаном та варфарином встановлено додатковий вплив на бюджет при застосуванні ривароксабану, що коливається від ██████ грн до ██████ грн при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування ривароксабану та повного переходу усіх нововиявлених пацієнтів на застосування ривароксабану.

Другий підхід враховував рівномірний поділ ринку між 4 НОАК (ривароксабан, дабігатран, апіксабан та едоксабан). Таким чином, сценарій 1 передбачає, що наразі четверта частина всіх пацієнтів застосовують варфарин, а сценарій 2 - поступовий перехід пацієнтів, що наразі лікуються варфарином, на застосування ривароксабану. За цим підходом, кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, за розрахунками заявника, становить від 15192 пацієнтів у перший рік до 17551 у п'ятий рік аналізу, тобто 1/4 всіх пацієнтів із НФП із ризиком інсульту, що потребують антикоагуляційної терапії для профілактики інсульту та системної емболії (таблиця 6). Крім того, варто зазначити, що при розрахунку впливу на бюджет за другим підходом, пацієнти, що наразі отримують лікування апіксабаном, дабігатраном та едоксабаном (3/4 всіх пацієнтів із НФП із ризиком інсульту, що потребують антикоагуляційної терапії для профілактики інсульту та системної емболії) не були включені в аналіз та витрати на них не розраховувались.

Враховуючи те, що у Базовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) 23 редакції, 2023 року ривароксабан, апіксабан та едоксабан зазначені як терапевтична альтернатива дабігатрану у групі НОАК, а також те, що уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій було проведено оцінку лікарських засобів дабігатран та апіксабан із подальшим включенням дабігатрану та апіксабану до Національного переліку основних лікарських засобів та наявні госпітальні

продажі даних лікарських засобів, уповноважений орган вважає підхід, який враховує розподіл ринку між усіма НОАК (таблиця 6), більш релевантним у рамках даного аналізу.

Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування ривароксабану порівняно із застосуванням варфарину з урахуванням рівномірного поділу ринку між 4 лікарськими засобами (ривароксабан, дабігатран, апіксабан та едоксабан) наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування ривароксабану порівняно із застосуванням варфарину за підходом рівномірного поділу ринку між НОАК

	1 рік	2 рік	3 рік	4 рік	5 рік
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів із НФП, які потребують лікування	60 769	63 127	65 486	67 845	70 204
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують варфарин	15 192	15 782	16 372	16 961	17 551
Сценарій 1 – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ривароксабан	0	0	0	0	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують компаратор - варфарин	12 154	9 053	5 997	2 982	0
Сценарій 2 – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ривароксабан (поступовий перехід)*	3 038	6 729	10 375	13 979	17 551
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Сценарій 1 – витрати у схемі лікування без	■	■	■	■	■

ривароксабану, грн					
Сценарій 2 – витрати у схемі лікування з досліджувальним заявленим лікарським засобом (ривароксабаном), грн (поступовий перехід)*	■	■	■	■	■
- з них витрати на ривароксабан, грн	■	■	■	■	■
Додатковий вплив на бюджет, грн (поступовий перехід)*	■	■	■	■	■

*не враховують витрати на моніторинг при застосуванні ривароксабану

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету за підходом рівномірного поділу ринку між 4 лікарськими засобами (ривароксабан, дабігатран, апіксабан та едоксабан) встановлено додатковий вплив на бюджет при застосуванні ривароксабану, що коливається від ■ грн до ■ грн при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років з варфарину на застосування ривароксабану та повного переходу усіх нововиявлених пацієнтів на застосування ривароксабану ("сценарій 2"). Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування ривароксабану вплив на бюджет на перший рік буде помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), на другий та третій рік - середнім (від 38 млн до 100 млн грн), на четвертий та п'ятий рік - великим (понад 100 млн грн).

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. Заявником було допущено методологічні помилки при розрахунку витрат на ривароксабан за підходом поділу ринку між 4 НОАК (сценарій 2), оскільки заявником не було враховано витрати на моніторинг при застосуванні ривароксабану, хоча такі витрати були враховані для варфарину. Таким чином, витрати на лікування із досліджуваним лікарським засобом ривароксабаном та

додатковий вплив на бюджет ривароксабану за підходом рівномірного поділу ринку між 4 НОАК може бути більшим.

2. За результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу в Україні встановлено, що відповідно до даних міжнародних наукових публікацій, а також даних Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, поширеність ФП у світі коливається у межах 0,5%-4% від загальної кількості населення, що свідчить про те, що кількість пацієнтів, які потребуватимуть лікування з використанням препаратів групи АВК та інших пероральних антикоагулянтів, в т.ч. ривароксабану, в Україні потенційно може бути значно більшою, що вказано заявником у досьє.

3. Дані системи дослідження ринку "ProximaResearch" свідчать про найбільші обсяги реалізації ривароксабану серед усіх лікарських засобів групи АВК та НОАК у 2022 році як у госпітальному, так і у роздрібному сегменті. Ці дані також вказують на те, що наразі лікарський засіб широко використовується та закуповується пацієнтами переважно за власний кошт (у 460 разів більше упаковок реалізовано у роздрібному сегменті порівняно із госпітальним сегментом). Таким чином, забезпечення лікарського засобу ривароксабан за державні кошти потенційно призведе до того, що потреба у заявленому лікарському засобі та відповідно вплив на бюджет ривароксабану можуть зрости за рахунок тих пацієнтів, які раніше не отримували антикоагуляційної терапії за державний кошт, а закуповували лікарські засоби самостійно.

4. Заявником було передбачено повний 100% перехід пацієнтів з варфарину на ривароксабан на 5 рік аналізу. Варто зазначити, що відповідно до Настанови 00983 «Показання та застосування антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь» (DUODECIM, 2017) при тривалому лікуванні добре налагоджена терапія варфарином може бути продовжена; зміна його на прямий антикоагулянт показана, якщо: (1) варфарин викликає алергію або не підходить з інших причин; (2) моніторинг МНВ неможливий. Крім того, відповідно до рекомендацій національної настанови Великої Британії «Фібриляція передсердь: діагностика та ведення» дорослим із ФП, які вже приймають АВК і мають стабільний стан, слід продовжувати приймати поточну терапію та обговорити варіант зміни лікування під час наступного планового прийому, враховуючи час, протягом якого МНВ у пацієнта перебувало у терапевтичному діапазоні. Таким чином, можливо, не всі пацієнти, що наразі отримують лікування варфарином, переходитимуть на застосування ривароксабану, оскільки частина з них продовжить застосовувати варфарин, тому уповноважений орган вважає, що впровадження заявленого лікарського засобу ривароксабану не відбуватиметься шляхом повного витіснення варфарину.

Отже, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що ривароксабан є більш витратним ніж варфарин, що призводить до наявності

додаткового впливу на бюджет, крім того, встановлено невизначеність щодо кількості пацієнтів із НФП, що потребуватимуть лікування ривароксабаном, яка потенційно може бути більшою.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником.

В досьє інформація щодо наявності клінічних переваг заявленого лікарського засобу ривароксабан у порівнянні із варфарином для дорослих пацієнтів із НФП із ризиком інсульту за шкалою CHA2DS2-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок надано коректно. Вибір компаратором варфарину є прийнятним для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах проведення даної державної ОМТ.

Ривароксабан включений до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованому ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) 23 редакції, 2023 року як терапевтична альтернатива дабігатрану при фібриляції передсердь, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку вищезазначеного лікарського засобу. Але для послідовності представлення результатів для клінічної та економічної оцінки, в клінічному розділі досьє надано результати багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого, подвійного фіктивного, керованого подіями дослідження ROCKET AF (публікація Patel et al., 2011).

Результати показників порівняльної ефективності та безпеки заявником вилучено коректно. Ривароксабан мав клінічні переваги над варфарином щодо частоти виникнення інсульту або системної емболії поза ЦНС ($p < 0,001$); інсульту (ішемічного або геморагічного) або системної емболії поза ЦНС, або смерті від серцево-судинних причин ($p = 0,034$); інсульту (ішемічного або геморагічного) або системної емболії поза ЦНС, або смерті від серцево-судинних причин, або інфаркту міокарда ($p = 0,01$); геморагічного інсульту ($p = 0,024$); системної емболії поза ЦНС ($p = 0,003$). Ривароксабан був порівняно ефективним з варфарином щодо частоти виникнення: ішемічного інсульту ($p = 0,581$); інсульту, що призводить до інвалідності ($p = 0,188$); інсульту, що призводить до смерті ($p = 0,075$); інфаркту міокарда ($p = 0,121$); смерті від будь-яких причин ($p = 0,073$); серцево-судинної смерті ($p = 0,289$).

За результатами аналізу безпеки ривароксабану порівняно з варфарином ривароксабан показав клінічну перевагу щодо меншої частоти виникнення критичної кровотечі ($p = 0,007$); меншої частоти виникнення летальної кровотечі ($p = 0,003$); меншої частоти виникнення інтракраніальної кровотечі ($p = 0,02$). Порівнюваний профіль безпеки ривароксабану та варфарину спостерігався щодо виникнення великих або клінічно значущих кровотеч ($p = 0,44$); великих кровотеч з будь-яких причин ($p = 0,58$); клінічно значущих невеликих кровотеч ($p = 0,35$). В той же час у групі ривароксабану порівняно з групою варфарину

спостерігалась вища кількість подій щодо виникнення кровотеч, що супроводжуються зниженням гемоглобіну ≥ 2 г/дц ($p=0,02$) та великих кровотеч, що потребують трансфузії ($p=0,04$).

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування ривароксабану має додану користь проте є більш витратним порівняно із застосуванням варфарину. Інкрементальний показник ефективності витрат ICER не перевищує 1 ВВП на душу населення, тому витрати на застосування ривароксабану є дуже ефективними порівняно з варфарином, що є коректним.

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що ривароксабан є більш витратним ніж варфарин, що є коректним. Уповноваженим органом визначено підхід рівномірного поділу ринку між усіма НОАК більш коректним у рамках даного аналізу. Відповідно до такого підходу додатковий вплив на бюджет ривароксабану може коливатись від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн при використанні поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років з варфарину на застосування ривароксабану. Проте, заявником та уповноваженим органом встановлено невизначеність щодо поширеності ФП в Україні та, відповідно, кількості пацієнтів із НФП та ризиком інсульту, що потребуватимуть лікування ривароксабаном, яка потенційно може бути більшою, тому вплив на бюджет ривароксабану теж потенційно збільшиться.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я.

Відповідно до пп.1 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу ривароксабан для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь із ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до розділу X “Лікарські засоби, що впливають на кров” Національного переліку основних лікарських засобів.

Відповідно до п.22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Ривароксабан (разом із апіксабаном та едоксабаном) включений до останньої 23 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 у розділ “Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію” як терапевтична альтернатива дабігатрану, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку заявленого лікарського засобу.

За результатами багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого, подвійного фіктивного, керованого подіями дослідження ROCKET AF (публікація Patel et al., 2011), метою якого було порівняння перорального прийому ривароксабану один раз на добу з варфарином із коригованою дозою для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, які мали помірний або високий ризик інсульту, встановлено наявність клінічних переваг ривароксабану щодо зменшення частоти виникнення інсульту або системної емболії поза ЦНС (HR 0,79; 95% CI 0,66 – 0,96; $p < 0,001$); зменшення частоти виникнення інсульту (ішемічного або геморагічного) або системної емболії поза ЦНС, або смерті від серцево-судинних причин (HR 0,86; 95% CI від 0,74 до 0,99; $p=0,034$); зменшення частоти виникнення інсульту (ішемічного або геморагічного) або системної емболії поза ЦНС, або смерті від серцево-судинних причин, або інфаркту міокарда (HR 0,85; 95% CI від 0,74 до 0,96; $p=0,01$); зменшення частоти виникнення геморагічного інсульту (HR 0,59; 95% CI від 0,37 до 0,93; $p=0,024$); зменшення частоти виникнення системної емболії поза ЦНС (HR 0,23; 95% CI від 0,09 до 0,61; $p=0,003$); меншої частоти виникнення критичної кровотечі (HR 0,69; 95% CI від 0,53 до 0,91; $p=0,007$), летальної кровотечі (HR 0,50; 95% CI від 0,31 до 0,79; $p=0,003$), інтракраніальної кровотечі (HR 0,67; 95% CI від 0,47 до 0,93; $p=0,02$).

За розрахунками заявника застосування ривароксабану для лікування дорослих пацієнтів із НФП, з мінімум двома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі (CHADS2), забезпечує додаткові 0,12 LYG та 0,27 QALY, порівняно із застосуванням варфарину, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (■■■■■ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (■■■■■ грн) у ■■■■■ рази. Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ривароксабану порівняно із застосуванням варфарину становить ■■■■■ грн на рік доданого життя (LYS) та ■■■■■ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY). Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування ривароксабану є дуже ефективними порівняно з варфарином,

оскільки показник ICER/QALY не перевищує 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн).

За підходом рівномірного поділу ринку між 4 лікарськими засобами (ривароксабан, дабігатран, апіксабан та едоксабан), який визначено уповноваженим органом більш релевантним, встановлено додатковий вплив на бюджет при застосуванні ривароксабану, що коливається від ██████ грн до ██████ грн при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років з варфарину на застосування ривароксабану та повного переходу усіх нововиявлених пацієнтів на застосування ривароксабану. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування ривароксабану вплив на бюджет на перший рік буде помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), на другий та третій рік - середнім (від 38 млн до 100 млн грн), на четвертий та п'ятий рік - великим (понад 100 млн грн). Проте, уповноваженим органом та заявником встановлено невизначеність щодо поширеності ФП в Україні та, відповідно, кількості пацієнтів із НФП, що потребуватимуть лікування ривароксабаном, яка потенційно може бути більшою, тому і вплив на бюджет ривароксабану теж потенційно збільшиться.

Таким чином, за результатами державної ОМТ щодо можливості включення лікарського засобу ривароксабан до пункту 2 “Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію” розділу X “Лікарські засоби, що впливають на кров” Національного переліку основних лікарських засобів, для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із НФП та ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок встановлено:

- наявність рекомендацій у міжнародних третинних джерелах доказових даних щодо застосування НОАК для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь із ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок (рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги NICE, 2021; Європейського товариства кардіологів у співпраці із Європейською асоціацією кардіо - торакальних хірургів, 2020; Американського коледжу кардіології/ Робочої групи Американської кардіологічної асоціації з рекомендацій щодо клінічної практики та Товариства серцевого ритму у співпраці з Товариством торакальних хірургів, 2019; Національного кардіологічного фонду Австралії та кардіологічного товариства Нової Зеландії, Шотландської міжуніверситетської мережі клінічних настанов (SIGN) та Національної клінічної програми з інсульту, Ірландія, 2023);

- ривароксабан (разом із апіксабаном та едоксабаном) включений до останньої 23 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 у розділ “Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію” як терапевтична

альтернатива дабігатрану, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку заявленого лікарського засобу;

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності встановлено, що при застосуванні ривароксабану у терапевтичних дозах (20 або 15 мг 1 раз на добу) у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь із ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок порівняно із варфарином (при утриманні міжнародного нормалізованого відношення в діапазоні 2.0 - 3.0.) спостерігаються клінічні переваги ривароксабану щодо частоти виникнення інсульту або системної емболії поза ЦНС ($p < 0,001$); інсульту або системної емболії поза ЦНС, або смерті від серцево-судинних причин ($p = 0,034$); інсульту або системної емболії поза ЦНС, або смерті від серцево-судинних причин, або інфаркту міокарда ($p = 0,01$); геморагічного інсульту ($p = 0,024$); системної емболії поза ЦНС ($p = 0,003$), але ривароксабан був порівняно ефективним з варфарином щодо частоти виникнення ішемічного інсульту; інсульту, що призводить до інвалідності; інсульту, що призводить до смерті; інфаркту міокарда; смерті від будь-яких причин; серцево-судинної смерті (рандомізоване клінічне дослідження ROCKET AF);

- аналіз безпеки ривароксабану порівняно з варфарином показав клінічну перевагу ривароксабану щодо меншої частоти виникнення критичної кровотечі, летальної кровотечі та інтракраніальної кровотечі; проте частота виникнення великих або клінічно значущих кровотеч, великих кровотеч з будь-яких причин та клінічно значущих невеликих кровотеч була подібною при застосуванні ривароксабану та варфарину. В той же час при лікуванні ривароксабаном порівняно з варфарином спостерігалась вища кількість подій щодо виникнення кровотеч, що супроводжуються зниженням гемоглобіну ≥ 2 г/дц та великих кровотеч, що потребують трансфузії (рандомізоване клінічне дослідження ROCKET AF);

- якість доказових даних (висока методологічна якість);

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні ривароксабану порівняно із варфарином свідчать, що витрати на ривароксабан є дуже ефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, оскільки значення показника ефективності витрат ICER/QALY, що становить ██████ грн, не перевищує показник 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн);

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету за підходом поділу ринку між чотирма НОАК додатковий вплив на бюджет при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років з варфарину на застосування ривароксабану може коливатися від ██████ грн до ██████ грн. Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, вплив на бюджет буде зростати від помірного (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн) на перший рік

до великого (понад 100 млн грн) на п'ятий рік. Проте, уповноваженим органом та заявником встановлено невизначеність щодо поширеності неклапанної фібриляції передсердь в Україні та, відповідно, кількості пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та ризиком інсульту, що потребуватимуть лікування ривароксабаном, яка потенційно може бути більшою, тому і вплив на бюджет ривароксабану теж потенційно збільшиться;

- епідеміологічні показники щодо захворювання (за останніми офіційними даними, що опубліковані на сайті Центру громадського здоров'я МОЗ України станом на 2017 рік, поширеність фібриляції передсердь становила 58 326 дорослих пацієнтів, віком 18+);

- орієнтовна кількість пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь із ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок за даними досьє становить на 2023 рік - 63167 пацієнтів, на 2024 рік - 65486 пацієнтів, на 2025 рік - 67845 пацієнтів, на 2026 рік - 70204 пацієнта. Проте це та кількість пацієнтів із НФП, які потребують загалом антикоагулянтної терапії та яким не протипоказана терапія НОАК і не може розглядатись уповноваженим органом як кількість пацієнтів, що потребуватимуть лише ривароксабан. Отже, враховуючи вищезазначене, а також дані Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, дані міжнародних наукових публікацій, дані спеціалістів профільних закладів охорони здоров'я, відсутність статистичних даних в Україні щодо фібриляції передсердь з 2018 року, кількість пацієнтів із НФП потенційно може бути більшою, проте кількість пацієнтів, які потребуватимуть заявлений лікарський засіб залишається невизначеною;

- пріоритетність даного захворювання (наказом МОЗ України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” визначено, що серцево-судинні захворювання є одним з пріоритетних напрямків розвитку сфери охорони здоров'я);

- генеричні лікарські засоби на ринку України для лікарського засобу ривароксабан відсутні.

Враховуючи вищевикладене, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу за міжнародною непатентованою назвою ривароксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг та 20 мг, для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь із ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок до пункту 2 “Лікарські засоби що впливають на коагуляцію” розділу Х “Лікарські засоби, що впливають на кров” Національного переліку основних лікарських засобів, із забезпеченням доступу пацієнтів до ривароксабану в рамках програми реімбурсації «Доступні ліки». Проте, зважаючи на додаткові витрати на заявлений лікарський засіб ривароксабан та потенційний великий вплив на бюджет рекомендовано визначення кількості пацієнтів, що потребуватимуть застосування ривароксабану, з урахуванням

Ривароксабан для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь із ризиком інсульту за шкалою CHA2DS2-VASc ≥ 1 для чоловіків та ≥ 2 жінок, 07.02.2024

локальних епідеміологічних показників та за умови наявності відповідних бюджетних асигнувань.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу.

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.