

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: 22.03.2024

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

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

Станом на 22.03.2024 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;

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

Виробник - Байер АГ, Німеччина

Заявник - Товариство з обмеженою відповідальністю «Байер»

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: ривароксабан. 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).

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

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;

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Дозування:

Лікування тромбозу глибоких вен (далі - ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (далі - ТЕЛА) та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА.

Протягом перших 3 тижнів для лікування гострого ТГВ і ТЕЛА рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 15 мг двічі на добу, після чого - по 20 мг Ксарелто® 1 раз на добу для тривалого лікування і профілактики рецидиву ТГВ та ТЕЛА.

Короткострокову терапію (принаймні протягом 3 місяців) слід призначати пацієнтам з ТГВ чи ТЕЛА за наявності тимчасових факторів ризику (наприклад, нещодавно перенесена операція або травма). Довгострокову терапію слід призначати пацієнтам з ТГВ чи ТЕЛА, що не пов'язані з тимчасовими факторами ризику, ідіопатичним ТГВ чи ТЕЛА або наявністю рецидивів ТГВ чи ТЕЛА в анамнезі.

Коли показане подовження профілактики рецидивів ТГВ або ТЕЛА (після завершення терапії ТГВ і ТЕЛА тривалістю щонайменше 6 місяців), рекомендована доза становить 10 мг один раз на добу. Для пацієнтів з високим ризиком рецидиву ТГВ або ТЕЛА, з ускладненими супутніми захворюваннями, а також для пацієнтів, які перенесли рецидив ТГВ чи ТЕЛА на фоні застосування лікарського засобу Ксарелто® 10 мг один раз на добу, з метою профілактики може бути доцільним застосування лікарського засобу Ксарелто® 20 мг один раз на добу.

Тривалість лікування визначається індивідуально після ретельної оцінки користі від застосування та потенційного ризику розвитку кровотеч.

У разі пропуску прийому таблетки Ксарелто® по 15 мг під час лікування по 15 мг лікарського засобу двічі на добу (1–21 день) пацієнт повинен негайно прийняти дозу Ксарелто®, щоб забезпечити прийом 30 мг Ксарелто® на добу. У цьому випадку можна прийняти одночасно 2 таблетки по 15 мг. Наступного дня слід продовжити звичайний режим по 15 мг двічі на добу, як рекомендовано.

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 фактора Ха, що має високу біодоступність при пероральному застосуванні. Блокування активності фактора Ха перериває внутрішні та зовнішні шляхи коагуляційного каскаду, внаслідок чого 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 В01А F01.

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

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

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 неклапанною фібриляцією передсердь 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.

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 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.

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, 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)².

² <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#n10>

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):

ТГВ - це утворення тромбу в системі глибоких вен (під глибокою фасцією) нижніх кінцівок, рідше верхніх кінцівок. Світова статистика декларує неукліний ріст кількості захворювань, які супроводжуються венозною тромбоемболією (далі - ВТЕ). За даними епідеміологічних досліджень, частота ТГВ нижніх кінцівок у загальній популяції щорічно становить 56–160 випадків на 100 тис. населення і має стійку тенденцію до збільшення. При цьому ТЕЛА як найбільш небезпечне ускладнення ТГВ з летальним наслідком за даними аутопсії діагностується у 50 із 100 тис. осіб на рік^{3,4,5}. Найбільш розповсюдженим (84,5%) і небезпечним патологічним процесом та основним джерелом емболії легеневих судин є тромбоз в системі нижньої порожнистої вени. Тромбози басейну верхньої порожнистої вени тільки у 0,4 - 0,7% випадків ускладнюються ТЕЛА, а у 10,4% хворих джерелом ТЕЛА є праві відділи серця. Утворення тромбу може спостерігатися у будь-якому сегменті вени, як ізольовано, так і одночасно в двох місцях незалежно, або ж, поширюючись за ходом вени. За частотою розвитку спровокованих ТГВ перше місце посідає тромбоз м'язових вен гомілки (85–90%), далі - загальна клубова вена і притоки внутрішньої клубової вени (від 10–15 до 49%) і на третьому місці - підколінна та стегнова вени (5%)⁶.

За даними деяких авторів, етіологічними чинниками, які зумовлюють розвиток ТГВ є фактори ризику, які умовно можна поділити на три категорії. До факторів високого ризику відносять: переломи кінцівок, особливо стегнової кістки; ортопедичні операції, зокрема заміна кульшового та колінного суглобів; велика операція на органах черевної порожнини, політравма, ушкодження спинного мозку. Факторами ризику середнього ступеня є: артроскопічні операції, використання центральних венозних катетерів, хіміотерапія, злоякісні захворювання, застійна серцева недостатність, попередні епізоди ТГВ, інсульт. Факторами низького ризику є, наприклад, ліжковий режим впродовж більш як 3 доби, вагітність, довготривалий авіапереліт, варикозне розширення підшкірних вен нижніх кінцівок^{7,8}.

ТГВ - багатофакторне захворювання, що є результатом взаємодії генетичних та екзогенних факторів. Тромбоз, який виникає при відсутності відомих тромботичних факторів ризику називають первинним, ідіопатичним або неспровокованим, водночас розвиток тромбозу при наявних факторах ризику вважається вторинним або спровокованим. Частка пацієнтів з ідіопатичним ТГВ коливається в межах від 26 до 49 %. Фактори ризику для вторинного або

³ [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)04075-2/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)04075-2/fulltext)

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4715842/>

⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351233/>

⁶ [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741-5214\(07\)01368-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741-5214(07)01368-7)

⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504429/>

⁸ https://ifnmu.edu.ua/images/zagalna_informacia/spec_vcheni_radi/2020-2021/K20.601.04/atamaniuk/Dysertacia.pdf

спровокованого ТГВ можуть бути або перехідними або постійними, а також генетичними чи набутими (екзогенними)^{9,10,11}.

В рамках проведення державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) лікарський засіб ривароксабан розглядається для лікування пацієнтів з гострим ТГВ. Хоча в Базовий перелік основних лікарських засобів ВООЗ ривароксабан включений як альтернатива дабігатрану для лікування ВТЕ, що включає в себе ТГВ та ТЕЛА, а відповідно до державного реєстру лікарських засобів в інструкції до медичного застосування показанням є лікування ТГВ, ТЕЛА і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих, заявником зазначено, що при підготовці досьє було прийнято до уваги наявність окремих досліджень та відповідно результатів для лікування пацієнтів із ТГВ та ТЕЛА, а також досліджень для профілактики вищезазначених станів, які увійшли до інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Також заявником відмічено, що хоча ТГВ та ТЕЛА мають схожий патогенез, а інколи ТЕЛА розвивається як ускладнення ТГВ, вони є окремими нозологічними одиницями та мають різний клінічний маршрут пацієнтів.

Для розрахунку кількості пацієнтів на гострий ТГВ заявником використано дані систематичного огляду Fowkes et al., 2003¹² щодо щорічної кількості діагностованих випадків гострого ТГВ (5 випадків на 10 тис. осіб загальної популяції), дані Державної служби статистики України для виокремлення населення віком старше 18 років та проведено регресійний аналіз. Оскільки показники смертності пацієнтів від ТГВ та його наслідків враховувалась на етапі змодельованого аналізу, при розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі показники смертності розрахунку не підлягали. Розрахунок кількості пацієнтів із гострим ТГВ за даними досьє наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Розрахунок кількості пацієнтів із гострим ТГВ

Рік	Чисельність постійного населення у віковій групі 18 років і старше, тис. осіб	Захворюваність на гострий ТГВ, осіб	Цільова популяція, осіб
2015	35 145	17573	
2016	34 976,9	17488	
2017	34 799,3	17400	
2018	34 607,5	17304	
2019	34 403,9	17202	
2020	34 198,9	17099	
2021	33 959	16980	
2022	33 649,2	16825	

⁹http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILA=&2_S21STR=sis_2013_1_16

¹⁰<https://cyberleninka.ru/article/n/factory-assotsiiruyuschiesya-s-povysheniem-d-dimera-u-bolnyh-venoznyimi-tromboembolicheskimi-oslozhneniyami/viewer>

¹¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6476820/>

¹² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525804/>

2023		16763	16763
2024		16659	16659
2025		16554	16554
2026		16450	16450
2027		16345	16345

Отже, потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, розрахована за показниками захворюваності на гострий ТГВ становить відповідно від 16 763 осіб в 2023 р. до 16 345 осіб у 2027 р.

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та встановлено наступне. Прогнозування кількості пацієнтів із гострим ТГВ заявником проведено з використанням статистичних даних Державної служби статистики України для визначення чисельності постійного населення у віковій групі 18 років і старше та результатів систематичного огляду для розрахунку щорічної кількості діагностованих випадків гострого ТГВ, тобто захворюваності на гострий ТГВ. Відповідно до даних літературних джерел^{13,14,15} встановлено, що захворюваність на гострий ТГВ в світі коливається від 80 до 160 випадків на 100 тисяч населення. У відповідь на запит уповноваженого органу щодо аналізу ситуації в Україні ведення пацієнтів з ТГВ фахівці Клінічного високоспеціалізованого центру серцево - судинної, рентгеноендоваскулярної хірургії, інтервенційної кардіології, реперфузійної терапії "Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова" зазначили, що захворюваність на ТГВ коливається від 53 до 162 випадків на 100 тисяч населення, ТЕЛА від 39 до 115 випадків на 100 тисяч. Отже, враховуючи дані літературних джерел та інформацію, надану клінічними фахівцями, кількість пацієнтів із гострим ТГВ потенційно може бути більшою.

Отже, зважаючи на вищезазначене, уповноважений орган вважає прийнятним такий підхід заявника для розрахунку потреби, проте враховуючи дані літературних джерел та інформацію надану клінічними фахівцями, потреба охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, а саме кількість пацієнтів із гострим ТГВ, які потребуватимуть ривароксабан потенційно може бути більшою.

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 року як

¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470381/>

¹⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507708/>

¹⁵ [http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=FILE=&S21STR=Smt_2011_3-4_103)

[_meta&C21COM=S&S21P03=FILE=&S21STR=Smt_2011_3-4_103](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&S21P03=FILE=&S21STR=Smt_2011_3-4_103)

терапевтична альтернатива дабігатрану для лікування венозної тромбоемболії, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку заявленого лікарського засобу¹⁶. 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 досліджуваними показаннями, пункти 8 і 9 (клінічний розділ) досьє не заповнюються.

У той же час заявником надана інформація щодо результатів ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу у відповідних розділах досьє, де вивчалися:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти з гострим ТГВ;

Втручання (I, intervention) - ривароксабан у терапевтичних дозах (15 мг 2 рази на добу та 20 мг 1 раз на добу);

Компаратор (C, comparator) - низькомолекулярний гепарин (еноксапарин) з наступним застосуванням антагоністу вітаміну К (далі - АВК) (варфарин);

Кінцеві точки (O, outcomes) - масивні кровотечі, рецидив ВТЕ, смертність, збережені роки життя, QALY.

Заявником зазначено, що компаратором була обрана стандартна терапія гострого ТГВ, а саме лікарський засіб еноксапарин з подальшим застосуванням варфарину. Вибір компаратора базувався на наступних критеріях:

- лікарські засоби еноксапарин та варфарин включені до Національного переліку основних лікарських засобів, розділу Х “Лікарські засоби, що впливають на кров”, підрозділу 2 “Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію”¹⁷;

- наявність еноксапарину (ампули, флакони, шприци) дозування 10 000 анти-Ха МО/мл у переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я (постанова Кабінету Міністрів України від 07.03.2022 р. №216¹⁸) за напрямом «Лікарські засоби для забезпечення лікуванням хворих із серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями»;

- за даними Державного реєстру лікарських засобів України еноксапарин показаний для лікування ТГВ та ТЕЛА, за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання; варфарин показаний для профілактики та лікування тромбозів глибоких вен та емболії легеневої артерії;

- відповідні рекомендації щодо стандартної антикоагулянтної терапії в лікуванні ТГВ із застосуванням еноксапарину (дальтепарину або тинзапарину) та варфарину в Настанові 00108. Тромбоз глибоких вен, створеної DUODECIM

¹⁶ <https://list.essentialmeds.org/?query=rivaroxaban>

¹⁷ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

¹⁸ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

Medical Publications, Ltd¹⁹. Дальтепарин не включений до Національного переліку основних лікарських засобів, а тинзапарин в Україні не зареєстрований.

Уповноваженим органом проведено верифікацію вибору компаратора 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) та встановлено, що еноксапарин та варфарин включені до Національного переліку основних лікарських засобів, розділу X “Лікарські засоби, що впливають на кров” (постанова Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333); наразі пацієнти із серцево - судинними та судинно - мозковими захворюваннями забезпечуються лікарським засобом еноксапарин відповідно до переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я (постанова Кабінету Міністрів України від 07.03.2022 р. №216²⁰). Відповідно до наказу МОЗ України від 20.02.2024 № 279 варфарин входить до переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 12 лютого 2024 року.

З метою проведення аналізу реальної клінічної практики в Україні уповноважений орган звернувся до профільних закладів охорони здоров'я. Фахівці клінічного високоспеціалізованого центру серцево - судинної, рентгеноендоваскулярної хірургії, інтервенційної кардіології, реперфузійної терапії КНП “Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова” зазначили, що при підтвердженні діагнозу гострого ТГВ препаратом вибору для стаціонарних хворих є еноксапарин, для амбулаторних пацієнтів - прямі вітамін К-незалежні пероральні антикоагулянти (НОАК). Спеціалістами КНП “Тернопільська комунальна міська лікарня №2” зауважено, що в закладі при гострому ТГВ в перші три доби призначаються низькомолекулярні гепарини, наразі в подальшому 10% пацієнтів отримують варфарин, а 90% пацієнтів отримують НОАК (через появу благодійної допомоги із забезпеченням ривароксабану). Спеціалісти Національного інституту серцево - судинної хірургії імені М.М.Амосова відмітили, що препаратом вибору при гострому ТГВ є низькомолекулярний гепарин або фондапаринукс, ривароксабан чи дабігатран.

Таким чином, в рамках даного досьє для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності ривароксабану для лікування гострого тромбозу глибоких вен у дорослих обраний заявником компаратор є прийнятним в умовах системи охорони здоров'я України.

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

Як зазначено в досьє, для проведення аналізу клінічної ефективності застосування ривароксабану порівняно із застосуванням еноксапарину і

¹⁹ <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3011>

²⁰ <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/216-2022-%D0%BF#Text>

варфарину для лікування та профілактики хворих на ТГВ був проведений пошук прямих порівняльних клінічних досліджень у базах даних Pubmed та Cochrane. У результаті пошуку прямих порівняльних досліджень було знайдено 9 статей в базі даних PubMed і 18 в базі даних Cochrane. За результатами повнотекстової вичитки було відібрано дослідження EINSTEIN Acute DVT Study, ClinicalTrials.gov, NCT00440193, що описане в публікації Bauersachs et al. "Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism, EINSTEIN Investigators". The New England Journal of Medicine. 2010. Vol.363. P. 2499–510²¹.

Дослідження EINSTEIN Acute DVT Study III фази було відкрите, рандомізоване, кероване подіями, не меншої ефективності для порівняння перорального прийому ривароксабану (15 мг двічі на день протягом 3 тижнів, потім 20 мг один раз на день) з підшкірним введенням еноксапарину з наступним застосуванням антагоніста вітаміну К (варфарину або аценокумаролу) протягом 3, 6 або 12 місяців у пацієнтів із гострим, симптоматичним ТГВ. Рандомізація була проведена з використанням комп'ютеризованої системи голосового реагування зі стратифікацією за країнами-учасниками.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: дорослі пацієнти, які досягли повноліття (для отримання згоди) і мали гострий симптомний та об'єктивно підтверджений проксимальний ТГВ без симптомної ТЕЛА.

Пацієнти, яким була призначена стандартна терапія, отримували еноксапарин підшкірно у дозі 1 мг/кг 2 рази на добу, а також АВК впродовж 48 годин після рандомізації. Застосування еноксапарину припиняли при МНВ >2 впродовж 2 діб поспіль і пацієнт отримував принаймні 5 діб лікування еноксапарином. Дозу антагоністів вітаміну К коригували для підтримки МНВ 2–3. МНВ визначали принаймні 1 раз на місяць. Час, впродовж якого МНВ було в межах терапевтичного діапазону, розраховували для кожного пацієнта від припинення використання еноксапарину до кінця лікування, включаючи перерви. В дослідженні брало участь 3449 пацієнтів: 1731 - група ривароксабану і 1718 - група еноксапарину з подальшим застосуванням АВК. Рекомендовано було не використовувати нестероїдні протизапальні препарати та антиагреганти. За умовами протоколу дослідження допускали застосування ацетилсаліцилової кислоти до 100 мг/д та/або клопідогрелю 75 мг/д.

Первинний та вторинний аналізи ефективності були визначені для проведення в ІТТ - популяції, яка включала всіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію. Первинною кінцевою точкою ефективності було виникнення симптомної рецидивуючої ВТЕ, що була визначена як комбінація ТГВ і нефатальної або фатальної ТЕЛА. Вторинними результатами ефективності була смертність з усіх причин, судинні події (гострий коронарний синдром, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака або системна емболія) та чиста клінічна користь (визначається як комбінація первинної кінцевої точки або масивної кровотечі).

²¹ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1007903>

За результатом первинної кінцевої точки, виникнення рецидиву ВТЕ спостерігалось у 36 (2,1%) пацієнтів ривароксабану та у 51 (3,0%) пацієнтів стандартної терапії: HR 0,68; 95% CI 0,44 - 1,04; $p < 0,001$ (аналіз не меншої ефективності (англ. noninferiority) з одностороннім тестом і $p = 0,08$ для переваги (англ. superiority) з двостороннім тестом). Кількість пацієнтів за типами рецидиву ВТЕ наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Типи рецидиву ВТЕ

	Ривароксабан (N)	Стандартна терапія (N)
Фатальна ТЕЛА	1	0
Не виключається ТЕЛА	3	6
Не фатальна ТЕЛА	20	18
Рецидив ТГВ + ТЕЛА	1	0
Рецидив ТГВ	14	28

За результатами вторинних кінцевих точок виникнення чистої клінічної користі (симптомна рецидивуюча ВТЕ або масивна кровотеча) спостерігалось у 51 (2,9%) пацієнтів ривароксабану та у 73 (4,2%) пацієнтів стандартної терапії: HR 0,67; 95% CI 0,47 - 0,95; $p = 0,03$; смертність з усіх причин спостерігалась у 38 (2,2%) пацієнтів ривароксабану та у 49 (2,9%) варфарину: HR 0,67; 95% CI 0,44 - 1,02; $p = 0,06$. Причини смертності наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Причини смертності

	Ривароксабан	Стандартна терапія
ТЕЛА або не виключається ТЕЛА	4	6
Кровотеча	2*	5
Рак	25	20
Серцево - судинні захворювання	2	4
Інші	6	14

* один пацієнт помер від кровотечі не приймаючи досліджуваний лікарський засіб

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу ривароксабан представлено за даними дослідження EINSTEIN Acute DVT (публікація Bauersachs et al., 2010) і монографії лікарських засобів (англ. Drug product monograph).

Заявником зазначено, що дані, які наведені у монографії лікарських засобів описані з двох досліджень EINSTEIN DVT та EINSTEIN PE (публікація Büller et

al., 2012²²). Оскільки метою дослідження був аналіз ефективності та безпеки застосування ривароксабану у пацієнтів з ТГВ, комбіновані дані були виключені з подальшого розгляду.

За даними дослідження EINSTEIN Acute DVT (публікація Bauersachs et al., 2010) побічні реакції були проаналізовані у 1718 пацієнтів із групи ривароксабану та у 1711 пацієнтів групи стандартної терапії. Загальна кількість побічних реакцій, що виникла під час лікування в групі ривароксабану спостерігалась у 1078 (62,7%) пацієнтів ривароксабану та у 1080 (63,1%) групи стандартної терапії. Серйозні побічні реакції виникали у 201 (12%) пацієнтів групи ривароксабану та у 233 (13,6%) пацієнтів стандартної терапії. Побічні реакції, які призводили до постійної відміни препарату виникали відповідно у 85 (4,9 %) та 81 (4,7%) учасника дослідження. Побічні реакції, які призводили до продовження госпіталізації виникали у 193 (11,2%) пацієнтів групи ривароксабану та у 211 (12,3%) осіб групи стандартної терапії. Масивні кровотечі виникали у 14 (0,8%) пацієнтів ривароксабану та у 20 (1,2%) пацієнтів стандартної терапії (HR 0,65; 95 % CI 0,33 - 1,30; p = 0,21). Клінічно значущі не масивні кровотечі відзначали відповідно у 126 (7,3%) і 119 (7%) пацієнтів. При аналізі основного результату безпеки було встановлено, що перша масивна або клінічно значуща не масивна кровотеча виникла у 139 (8,1%) пацієнтів групи ривароксабану і в 138 (8,1 %) пацієнтів групи стандартної терапії (HR 0,97; 95 % CI 0,76–1,22; p = 0,77).

Результати кінцевих точок, які включено до фармакоеконічного аналізу наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Кінцеві точки, які включені до фармакоеконічного аналізу

Кінцева точка	Ривароксабан проти стандартної терапії
Рецидив венозної тромбоемболії	HR 0,68
Масивна кровотеча	HR 0,65
Клінічно значуща немасивна кровотеча	HR 1,06 ²³
Смертність від ТЕЛА	Ривароксабан: ймовірність виникнення 0,254 Стандартна терапія: ймовірність виникнення 0,245 ²⁴

Заявником зазначено, що проведене дослідження EINSTEIN Acute DVT (публікація Bauersachs et al., 2010) для порівняння ривароксабану із стандартною терапією виявило, що ривароксабан є так само ефективним, як і стандартна терапія, з аналогічним профілем безпеки для лікування гострого ТГВ та

²² <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1113572>

²³ Gourzoulidis G., Kourlaba G., Kakisis J., Matsagkas M., Giannakoulas G., Gourgoulisanis K. I., Vassilakopoulos T., Maniadakis N. Cost-Effectiveness Analysis of Rivaroxaban for Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Greece. Clin Drug Investig. 2017 Sep; 37(9):833-844.

²⁴ Gourzoulidis G., Kourlaba G., Kakisis J., Matsagkas M., Giannakoulas G., Gourgoulisanis K. I., Vassilakopoulos T., Maniadakis N. Cost-Effectiveness Analysis of Rivaroxaban for Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Greece. Clin Drug Investig. 2017 Sep; 37(9):833-844.

унікальним аспектом дослідження є використання ривароксабану у якості монопрепарату, що замінює як низькомолекулярний гепарин, так і антагоніст вітаміну К у лікуванні ТГВ. Відповідно переважна більшість пацієнтів у групі ривароксабану або не отримували низькомолекулярний гепарин, або отримували 1 дозу. Проте впродовж перших тижнів ефективність лікування була подібною в обох групах дослідження. Попередньо визначений показник чистої клінічної користі (комбінація симптомного рецидиву ВТЕ та масивної кровотечі) був на користь ривароксабану. Отже, схема лікування ривароксабаном може додатково полегшити амбулаторне лікування ТГВ.

Оцінка методологічної якості дослідження EINSTEIN Acute DVT (публікація Bauersachs et al., 2010) у досьє була проведена за шкалою Джадад. За 5-бальною шкалою Джадад встановлено помірну якість дослідження (3 бали з 5) та відповідно, середній рівень системних та випадкових похибок в результатах дослідження.

Під час проведення державної ОМТ заявленого лікарського засобу уповноваженим органом було здійснено верифікацію даних, представлених у клінічному розділі досьє, та проаналізовано дослідження EINSTEIN Acute DVT (публікація Bauersachs et al., 2010). Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів були схожими в групах порівняння, попереднім діагнозом у 1708 пацієнтів групи ривароксабану та у 1697 пацієнтів групи стандартної терапії був ТГВ, попереднім діагнозом у 12 пацієнтів групи ривароксабану та 11 пацієнтів стандартної терапії була безсимптомна ТЕЛА. Варто звернути увагу на клінічні характеристики пацієнтів, а саме на причини виникнення ТГВ або ТЕЛА, що безпосередньо впливають на термін лікування. Отже:

- виникнення неспровокованого ТГВ чи ТЕЛА спостерігалось у 1055 (60,9%) пацієнтів групи ривароксабану та у 1083 (63,0%) пацієнтів групи стандартної терапії;

- недавнє хірургічне втручання або травма були причиною ТГВ чи ТЕЛА у 338 (19,5%) пацієнтів групи ривароксабану та у 335 (19,5%) пацієнтів групи стандартної терапії;

- іммобілізація була причиною ТГВ чи ТЕЛА у 265 (15,3%) пацієнтів групи ривароксабану та у 260 (15,1%) пацієнтів групи стандартної терапії;

- у 140 (8,1%) пацієнтів групи ривароксабану та у 115 (6,7%) пацієнтів групи стандартної терапії виникнення ТГВ чи ТЕЛА спричинене внаслідок застосування естрогенної терапії;

- у пацієнтів із активним раком виникнення ТГВ чи ТЕЛА спостерігалось у 118 (6,8%) пацієнтів групи ривароксабану та у 89 (5,2%) пацієнтів групи стандартної терапії;

- виникнення ТГВ чи ТЕЛА спостерігалось в післяпологовий період у 6 (0,3%) пацієнтів групи ривароксабану та у 11 (0,6%) пацієнтів групи стандартної терапії.

Лікування тривалістю 3 місяці проводилось у 208 (12%) пацієнтів групи ривароксабану та у 203 (11,8%) пацієнтів групи стандартної терапії,

тривалість лікування 6 місяців була у 1083 (62,6%) пацієнтів групи ривароксабану та у 1083 (63,0%) пацієнтів групи стандартної терапії, лікування тривалістю 12 місяців було проведене у 440 (25,4%) пацієнтів з групи ривароксабану та у 432 (25,1%) пацієнтів групи стандартної терапії.

Результат первинної кінцевої точки аналізу не меншої ефективності (noninferiority analysis) свідчить про те, що ривароксабан був не менш ефективним ніж стандартна терапія (верхня межа СІ менша за 2,0) щодо виникнення рецидиву ВТЕ (HR 0,68; 95% СІ 0,44 - 1,04; $p < 0,001$ аналіз не меншої ефективності (noninferiority analysis) за одностороннім тестом, $p = 0,08$ в аналізі переваги (superiority analysis) за двостороннім тестом. В той же час, результат аналізу не меншої ефективності (noninferiority analysis) чистої клінічної користі, що включає в себе ВТЕ та масивну кровотечу продемонстрував перевагу ривароксабану порівняно з стандартною терапією (HR 0,67; 95% СІ 0,47 - 0,95; $p = 0,03$). Ривароксабан був порівняно ефективним з стандартною терапією щодо смертності від усіх причин (HR 0,67; 95% СІ 0,44 - 1,02; $p = 0,06$); виникнення першої масивної або клінічно значущої не масивної кровотечі (HR 0,97; 95 % СІ 0,76–1,22; $p = 0,77$) та щодо виникнення масивних кровотеч (HR 0,65; 95 % СІ 0,33 - 1,30; $p = 0,21$).

Субгруповий аналіз відносної ефективності продемонстрував не меншу ефективність ривароксабану та стандартної терапії у пацієнтів щодо віку, статі, кліренсу креатиніну, наявності серцевих захворювань, попереднього застосування антикоагулянтів тощо, проте ривароксабан мав клінічні переваги у пацієнтів, які лікувались 12 місяців та мали епізоди ТГВ/ТЕЛА в анамнезі. За результатом субгрупового аналізу безпеки (масивна та клінічно значуща не масивна кровотеча) щодо віку, ваги, статі, кліренсу креатиніну, тривалості антикоагулянтної терапії, тощо спостерігався подібний профіль безпеки ривароксабану та стандартної терапії.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження EINSTEIN Acute DVT (публікація Bauersachs et al., 2010) за листом оцінки для проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). Проведене дослідження чітко вивчає визначене клінічне питання, а саме: порівняння перорального прийому ривароксабану з підшкірним введенням еноксапарину з наступним застосуванням антагоніста вітаміну К протягом 3, 6 або 12 місяців у пацієнтів із гострим, симптоматичним ТГВ, розподіл пацієнтів до груп лікування був рандомізованим за допомогою системи голосової відповіді, демографічні характеристики пацієнтів є співставними, всі учасники аналізувались в тих групах, до яких вони були рандомізовані, загалом за 12 місяців спостереження із 1731 рандомізованих пацієнтів ІТТ - популяції групи ривароксабану 7 пацієнтів не отримали ривароксабан та 6 пацієнтів отримали стандартну терапію замість ривароксабану, відповідно 1718 пацієнтів отримали ривароксабан та були включені до аналізу безпеки. З 1718 рандомізованих пацієнтів ІТТ - популяції групи стандартної терапії 13 пацієнтів не отримали стандартну терапію, відповідно 1705 отримали

стандартну терапію та 1711 пацієнтів включені до аналізу безпеки. Результати представлені за усіма визначеними кінцевими точками. Проте, враховуючи відкритий дизайн дослідження, уповноважений орган погоджується з встановленою заявником прийнятною методологічною якістю дослідження.

При проведенні узагальнення результатів дослідження EINSTEIN Acute DVT (публікація Bauersachs et al., 2010) для умов реальної клінічної практики лікування пацієнтів з гострим ТГВ в Україні варто звернути увагу на наступні чинники:

- в дослідженні 70% пацієнтів отримували варфарин, 30% пацієнтів отримували аценокумарол, реєстрація якого відповідно до Державного реєстру лікарських засобів в Україні відсутня. Результат субгрупового аналізу серед пацієнтів, які отримували варфарин, щодо рецидиву ВТЕ узгоджується з результатом в ІТТ-популяції щодо відносної ефективності ривароксабану порівняно із застосуванням антагоністів вітаміну К.

- контроль МНВ для дорослих пацієнтів з ТГВ, що брали участь в дослідженні проводився відповідно до протоколу з дотриманням відповідних правил, здійснення чого є складнішим в умовах реальної клінічної практики України.

Уповноваженим органом були надіслані листи із запитом до клінічних фахівців профільних закладів охорони здоров'я України, які мають досвід застосування ривароксабану у пацієнтів з гострим ТГВ. Спеціалісти Національного інституту серцево - судинної хірургії імені М.М.Амосова повідомили, що у реальній клінічній практиці після прийому НОАК, таких як ривароксабан, апіксабан та дабігатран, спостерігається найменша частота виникнення гострого ТГВ та кровотеч порівняно з іншими антикоагулянтами. Це пов'язано з тим, що НОАК мають більш передбачувані ефекти, меншу взаємодію з іншими препаратами та менший вплив на харчові звички, що зменшує ризик кровотеч. Проте вибір конкретного антикоагулянта повинен бути здійснений лікарем на підставі клінічних рекомендацій, індивідуальних особливостей пацієнта та ризиків, пов'язаних з прийомом лікарського засобу. Фахівці клінічного високоспеціалізованого центру серцево - судинної, рентгеноендоваскулярної хірургії, інтервенційної кардіології, реперфузійної терапії КНП "Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І.Пирогова" також відмітили, що в реальній клінічній практиці найменша частота виникнення рецидиву ТГВ та кровотеч спостерігається після призначення НОАК (ривароксабан, апіксабан, дабігатран, едоксабан). Спеціалістами КНП "Тернопільська комунальна міська лікарня №2" вказано, що загалом в закладі проліковано 4 ТГВ без ТЕЛА, 14 ТГВ з ТЕЛА, 18 ТЕЛА без ТГВ, 4 ТЕЛА (блискавична форма), які померли без обстеження стосовно ТГВ. На тлі прийому варфарину частота рецидиву ТГВ склала 10%, і лише 2,8% на тлі прийому НОАК, і той же час за 2023 рік у жодного із пацієнтів кровотечі не виникали.

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” за показанням лікування венозної тромбоемболії як терапевтична альтернатива дабігатрану²⁵.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України ривароксабан включений до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)²⁶.

Як зазначено в досьє, відповідно до **Настанови 00108 «Тромбоз глибоких вен»** прями пероральні антикоагулянти, що не потребують лабораторного моніторингу для визначення дозування, можуть бути використані як альтернатива варфарину. Лікування ривароксабаном і апіксабаном починають без призначення гепарину²⁷.

Ривароксабан як засіб лікування та профілактики венозної тромбоемболії входить в наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн:

1. Нові рекомендації з діагностики та лікування венозної тромбоемболії, Товариства з тромбозу та гемостазу Австралії та Нової Зеландії, 2019 (New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism, 2019²⁸).

Для лікування проксимального ТГВ та ТЕЛА у порівнянні із дабігатраном та варфарином, віддають перевагу пероральним інгібіторам фактора Ха (апіксабан, ривароксабан), оскільки вони не потребують парентеральної антикоагулянтної терапії для початку (сильна рекомендація; докази високої якості).

Аспірин (100 мг/добу) знижує частоту рецидивів ВТЕ значно меншою мірою, ніж пероральні антикоагулянти, але пов'язаний із частотою кровотеч, подібною до ривароксабану 10 мг/добу. Застосування аспірину рекомендовано тоді, коли не можливо використовувати антикоагулянти (сильна рекомендація; докази високої якості).

При тромбозі, пов'язаному з раком, едоксабан і ривароксабан такі ж ефективні, як і дальтепарин, але вони пов'язані з підвищеним ризиком масивної кровотечі або клінічно значущої не масивної кровотечі і, отже, їх варто розглядати, коли це доречно.

2. Рекомендації Американського гематологічного товариства щодо лікування венозної тромбоемболії: лікування тромбозу глибоких вен і легеневої емболії, 2020 (American Society of Hematology Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism, 2020²⁹).

²⁵ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

²⁶ <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024--418-pro-zatverdzhennja-shistnadjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

²⁷ <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3011>

²⁸ <https://www.thanz.org.au/documents/item/414>

²⁹ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2473952920312039>

Рекомендація 3. Комісія Американського товариства гематологів для пацієнтів із ТГВ або/та ТЕЛА пропонує використовувати переважно НОАК, а не АВК.

Примітки: ця рекомендація не застосовується до певних категорій пацієнтів, зокрема до осіб із порушенням функції нирок із кліренсом креатиніну <30 мл/хв, помірним та значним порушенням функції печінки або антифосфоліпідним синдромом.

Рекомендації 12,13,14. Для первинного лікування пацієнтів із ТГВ та/або ТЕЛА, незалежно від того, спровоковано це транзиторним фактором ризику, хронічним фактором ризику чи неспровокованим, комісія Американського товариства гематологів пропонує надавати перевагу коротшому курсу антикоагулянтів для первинного лікування (3–6 місяців) порівняно з більш тривалим курсом антикоагулянтів для первинного лікування (6–12 місяців).

Рекомендації 15,16,17. Для пацієнтів із неспровокованим ТГВ та/або ТЕЛА не рекомендоване рутинне використання прогностичних оцінок, визначення D-димеру або УЗД для виявлення залишкового тромбозу вен для визначення тривалості використання антикоагулянтів.

Рекомендація 22. Пацієнтам із ТГВ та/або ТЕЛА, які завершили первинне лікування та продовжуватимуть використовувати НОАК для вторинної профілактики, комісія пропонує використовувати стандартну або нижчу дозу НОАК.

Примітки: схеми НОАК з нижчими дозами, які можна розглянути для пацієнтів, що завершили первинне лікування та продовжать лікування НОАК, включають ривароксабан 10 мг/добу або апіксабан 2,5 мг 2 рази на добу.

3. Національна настанова “Венозна тромбоемболічні захворювання: діагностика, лікування та тестування на тромбофілію”, Велика Британія, 2020 (Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing, 2020³⁰).

Рекомендація 1.3.8 Пацієнтам із підтвердженим проксимальним ТГВ або ТЕЛА слід запропонувати апіксабан або ривароксабан (але слід зважати, на рекомендації для людей із надмірною масою тіла, ТЕЛА з гемодинамічною нестабільністю, ТГВ або ТЕЛА з порушенням функції нирок або встановленою нирковою недостатністю, ТГВ або ТЕЛА з активним раком, ТГВ або ТЕЛА з потрійним позитивним антифосфоліпідним синдромом).

Рекомендація 1.3.13 Пацієнтам із підтвердженим проксимальним ТГВ або ТЕЛА та порушенням функції нирок (орієнтовний кліренс креатиніну 15–50 мл/хв) слід запропонувати апіксабан або ривароксабан.

Під час застосування НОАК були докази того, що апіксабан є найбільш економічно ефективним варіантом, оскільки призводить до найменшої кількості кровотеч. Ривароксабан є другим за рентабельністю варіантом і незначно менш ефективним, ніж апіксабан.

³⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>

Очікується, що рекомендації призведуть до збільшення використання НОАК, зокрема апіксабану та ривароксабану, для лікування підозри на ВТЕ та підтвердженої ВТЕ. Такий підхід має зменшити потребу в ресурсах для моніторингу МНВ, лікування ускладнень кровотечі та застосування парентеральних антикоагулянтів. Рекомендація щодо початку антикоагулянтної терапії до отримання результатів аналізу крові може збільшити число призначень антикоагулянтної терапії. Однак більш широке використання НОАК може також збільшити потребу в дорожчій антикоагулянтній терапії.

4. Антитромботична терапія при венозній тромбоемболії: друге оновлення рекомендацій Американського коледжу лікарів захворювань грудної клітки та звіт групи експертів, 2021 (Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report, 2021³¹).

Рекомендація 15. Пацієнтам із ВТЕ (ТГВ або ТЕЛА) рекомендовано апіксабан, дабігатран, едоксабан або ривароксабан замість АВК у якості антикоагулянтної терапії на першій фазі лікування (перші 3 місяці) (сильна рекомендація; докази середньої якості).

Рекомендація 16. Пацієнтам із гострою ВТЕ на тлі раку (раково-асоційований тромбоз) для початку і подальшого лікування рекомендовано пероральний Ха-інгібітор (апіксабан, едоксабан, ривароксабан) замість низькомолекулярного гепарину (сильна рекомендація, докази середньої якості). *Примітка:* Едоксабан і ривароксабан пов'язані з вищим ризиком шлунково-кишкової кровотечі, ніж низькомолекулярні гепарини у пацієнтів із тромбозом асоційованим з раком і злоякісним новоутворенням просвіту шлунково-кишкового тракту, в той час як апіксабан ні. Апіксабан або низькомолекулярні гепарини можуть бути кращими варіантами для пацієнтів із злоякісними пухлинами просвіту шлунково-кишкового тракту.

Рекомендація 20. Пацієнтам із суправентрикулярною тахікардією, які відмовляються або не можуть використовувати парентеральні антикоагулянти, рекомендовано ривароксабан 10 мг/добу у якості доцільної альтернативи фондапаринуксу 2,5 мг/добу (слабка рекомендація, докази низької якості).

Рекомендація 26. Пацієнтам, яким після 3 місяців лікування запропоновано застосування антикоагулянтів, рекомендовано використовувати знижену дозу апіксабану або ривароксабану замість їх повної дози (слабка рекомендація, докази дуже низької якості).

Примітка: Знижена доза стосується апіксабану 2,5 мг 2 рази на добу і ривароксабану 10 мг 1 раз на добу.

Рекомендація 27. Пацієнтам після 3 місячного застосування антикоагулянтів, рекомендована зменшена доза НОАК замість аспірину або взагалі не застосовувати терапію (сильна рекомендація, докази низької якості), а також рекомендовано ривароксабан замість аспірину (слабка рекомендація, докази середньої якості).

³¹ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369221015063>

Знижена доза стосується апіксабану 2,5 мг 2 рази на добу і ривароксабану 10 мг 1 раз на добу. Ривароксабан є єдиним НОАК, який безпосередньо порівнюють з аспірином для вторинної профілактики ВТЕ. Кілька інших НОАК та варфарин також прийнятні для вторинної профілактики (терапія розширеної фази) після ВТЕ.

5. Клінічні практичні рекомендації щодо лікування венозного тромбозу Європейського товариства судинної хірургії, 2021 (European Society for Vascular Surgery (ESVS) Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis, 2021³²).

Рекомендація 16. Пацієнтам із спровокованим тромбозом проксимальних глибоких вен перших три місяці лікування рекомендується терапія прямим пероральним антикоагулянтом замість АВК.

Рекомендація 19. Пацієнтам із неспровокованим тромбозом проксимальних глибоких вен рекомендується лікування прямим пероральним антикоагулянтом замість терапії низькомолекулярним гепарином з наступним призначенням АВК в перші три місяці лікування.

Рекомендація 23. Пацієнтам із неспровокованим тромбозом проксимальних глибоких вен, які потребують тривалої антикоагуляції (>6 місяців), але не мають високого ризику рецидиву, слід враховувати застосування зниженої дози апіксабану (2,5 мг 2 рази на добу) або ривароксабану (10 мг раз на добу).

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

Ефективність витрат ривароксабану в досє була оцінена із застосуванням методу “витрати-користь” (cost-utility), у якому оцінювались збережені роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту застосування ривароксабану. Вибір заявником методу фармакоекономічного аналізу “витрати-користь” обґрунтовується тим, що застосування ривароксабану має додану клінічну користь порівняно із застосуванням еноксапарину + варфарину, зокрема за показниками: повторна ВТЕ, смертність, перша масивна або клінічно значуща немасивна кровотеча, смертність з усіх причин, судинні події і чиста клінічна користь (сукупність симптомної рецидивуючої ВТЕ або масивної кровотечі).

Уповноваженим органом було встановлено, що вибір заявником методу “витрати-користь” є прийнятним лише з огляду на наявність чистої клінічної користі (публікація Bauersachs et al., 2010) та різниці між показниками корисності при прийомі ривароксабану та варфарину, взятої з публікації Gourzoulidis et al., 2017³³, оскільки за результатами первинної кінцевої точки аналізу ривароксабан продемонстрував не меншу ефективність порівняно з

³² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334670/>

³³ Gourzoulidis G., Kourlaba G., Kakisis J., Matsagkas M., Giannakoulas G., Gourgoulidis K. I., Vassilakopoulos T., Maniadas N. Cost-Effectiveness Analysis of Rivaroxaban for Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Greece. Clin Drug Investig. 2017 Sep; 37(9):833-844.

стандартною терапією щодо виникнення рецидиву ВТЕ, а також щодо смертності від усіх причин, виникнення першої масивної або клінічно значущої не масивної кровотечі та щодо виникнення масивних кровотеч.

Тривалість циклу моделі становить 3 місяці, тривалість часового горизонту становить 3 місяці, 6 місяців та 20 років, початковий середній вік пацієнтів у моделі – 53 роки. У моделі показники витрат і корисності були дисконтовані за ставкою 3%. У фармакоекономічному аналізі були враховані прямі медичні витрати (основний сценарій) та непрямі витрати (додатковий сценарій).

Фармакоекономічні розрахунки методом “витрати-користь” базуються на моделі Маркова. Структура моделі Маркова передбачає 11 взаємовиключних станів: «лікування ТГВ», «масивна кровотеча інтракраніальна», «пост-інтракраніальна кровотеча», «масивна кровотеча екстракраніальна», «клінічно значуща немасивна кровотеча», «рецидив ВТЕ-ТГВ», «рецидив ВТЕ-ТЕЛА», «хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія», «довготривала хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія», «без лікування» і «смерть». Всі пацієнти в межах моделі починали рух зі стану «Лікування ТГВ» і рухались по моделі в межах 3-місячного циклу до 72-річного віку або настання смерті.

Результати фармакоекономічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати фармакоекономічного аналізу ривароксабану за даними заявника

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	Оцінювана технологія: ривароксабан Компаратор: еноксапарин+варфарин Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
2	Контекст дослідження	Цільова популяція: дорослі пацієнти з гострим ТГВ.
		Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я).
		Часовий горизонт моделювання становить 3 місяці, 6 місяців та 20 років. Початковий середній вік пацієнтів становить 53 роки, який був розрахований як середньозважене арифметичне на основі даних з

		<p>публікацій Грицай, 2018³⁴, Левчак, 2017³⁵, Попович, 2018³⁶, Атаманюк, 2020³⁷, Бойко, 2019³⁸.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження EINSTEIN Acute DVT (публікація <i>Bauersachs et al., 2010</i>)³⁹</p> <p>Дані щодо корисності: показники корисності станів здоров'я взяті з публікацій <i>Locadia et al., 2004</i>⁴⁰, <i>Bamber et al., 2015</i>⁴¹, <i>Stevanović et al., 2016</i>⁴².</p> <p>Показник зменшення корисності при прийомі варфарину був взятий з публікації <i>Gourzoulidis et al., 2017</i>⁴³.</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах горизонту моделювання було отримано наступні результати:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,233 QALY для ривароксабану та 0,228 QALY для еноксапарин+варфарин при часовому горизонті 3 місяці; - 0,47 QALY для ривароксабану та 0,46 QALY для еноксапарин+варфарин при часовому горизонті 6 місяців; - 12,18 QALY для ривароксабану та 11,99 QALY для еноксапарин+варфарин при часовому горизонті 20 років. <p>Ривароксабан забезпечує додаткові 0,005 QALY при часовому горизонті 3 місяці, 0,01 QALY при часовому горизонті 6 місяців та 0,19 QALY при часовому горизонті 20 років для дорослих пацієнтів з гострим ТГВ порівняно з еноксапарин+варфарин, враховуючи дисконтування.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Категорії прямих витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none"> - витрати на курс терапії лікарським засобом; - витрати на медичні вироби; - витрати на лабораторні дослідження, які супроводжують встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії; - витрати на стаціонарне лікування та невідкладну медичну допомогу;

³⁴ Грицай Ю. В., Мороз А. М. Аналіз результатів лікування тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок з метою мінімізації клінічних проявів післятромботичного синдрому. Харківська хірургічна школа, 2018. № 3 (90). С. 105-107

³⁵ Левчак Юрій Адальбертович. Хірургічне лікування тромбозів системи нижньої порожнистої вени, Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, Львів – 2017, УДК 617.5 : 616.146.11.7 – 005.6 – 089.

³⁶ Попович Я. М. Обґрунтування хірургічного лікування тромбозів глибоких вен системи нижньої порожнистої вени залежно від функціонального стану колатерального кровоплину : дис. на здобуття наукового ступеня д-ра. мед. наук : 14.01.03 – хірургія. Ужгород, 2018. 482 с.

³⁷ Атаманюк В. М. Клініко-діагностична та лікувальна тактика у хворих на гострий тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок : дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : 14.01.03 – хірургія. Івано-Франківськ, 2020. 187 с

³⁸ Бойко В. В., Прасол В. О., Оклей Д. В., Тарабан І. А. Клінічна ефективність та безпека амбулаторного лікування хворих із тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок. Харківська хірургічна школа, 2019. № 3-4 (96-97). С. 72-76.

³⁹ Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner V. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism, EINSTEIN Investigators. N Engl J Med. 2010 Dec 23; 363 (26): 2499–510.

⁴⁰ Locadia M, Bossuyt PM, Stalmeier PF, Sprangers MA, van Dongen CJ, Middeldorp S, Bank I, van der Meer J, Hamulyák K, Prins MH. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. Thromb Haemost. 2004 Dec;92(6):1336-41. doi: 10.1160/TH04-02-0075. PMID: 1558374

⁴¹ Bamber L., Muston D., McLeod E., Guillermin A., Lowin J., Patel R. Cost-effectiveness analysis of treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban compared with combined low molecular weight heparin/vitamin K antagonist. Thromb J. 2015 Jun 11; 13:20.

⁴² Stevanović J., de Jong L. A., Kappelhoff B.S., Dvortsin E.P., Voorhaar M., Postma M.J. Dabigatran for the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism; A Cost-Effectiveness Analysis for the Netherlands. Plos One. 2016 Oct 24; 11(10): e0163550.

⁴³ Gourzoulidis G., Kourlaba G., Kakisis J., Matsagkas M., Giannakoulas G., Gourgoulis K. I., Vassilakopoulos T., Maniadakis N. Cost-Effectiveness Analysis of Rivaroxaban for Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Greece. Clin Drug Investig. 2017 Sep; 37(9):833-844.

		<p>- витрати на лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення.</p> <p>Заявлена конфіденційна ціна становить [REDACTED] грн за таблетку 15 мг (20 мг). Ціна становить [REDACTED] грн за упаковку 15 мг № 42 та [REDACTED] грн за упаковку 20 мг №100.</p> <p>Фактичний рівень оптово-відпускної ціни в Україні згідно з реєстром оптово-відпускних цін:</p> <ul style="list-style-type: none"> - таблетки, вкриті оболонкою, 15 мг №42 - 2 544,00 грн (наказ МОЗ про декларування змін оптово-відпускної ціни на лікарські засоби від 18.07.2022 № 1265); - таблетки, вкриті оболонкою, 20 мг №100 - 5290 грн (наказ МОЗ про декларування змін оптово-відпускної ціни на лікарські засоби від 02.01.2019 № 12). <p>Витрати на ривароксабан на одну таблетку 15 мг (20 мг) з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки 10% та ПДВ 7% становлять [REDACTED] грн, за перші 3 місяці лікування - [REDACTED] грн, та [REDACTED] грн за кожні наступні 3 місяці лікування.</p> <p>Середньозважена ціна еноксапарину була визначена заявником на основі проведеного аналізу укладених тендерів на електронному майданчику публічних закупівель Prozorro за даними системи Proxima Research, і з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (10%) і ПДВ (7%) становить 581,61 грн за багатодозовий флакон 3 мл. Середня тривалість лікування еноксапарином в дозі 1 мг/кг 2 р/доб в дослідженні EINSTEIN (Acute DVT Study) становила 8 днів, а витрати на весь курс лікування еноксапарином становлять [REDACTED] грн.</p> <p>Ціна варфарину заявником була визначена на основі Реєстру оптово-відпускних цін з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки (10%) і ПДВ (7%) і становить 94,22 грн за упаковку 2,5 мг № 100. Витрати на перші 3 місяці лікування варфарином становлять 156,99 грн, а на кожні наступні 3 місяці лікування - 172,07 грн.</p> <p>Витрати за результатами моделювання:</p> <p>Сукупні витрати на заявлену інтервенцію (ривароксабан) за 3 місяці становлять [REDACTED] грн, за 6 місяців - [REDACTED] грн, за 20 років - [REDACTED] грн з дисконтуванням 3%.</p> <p>Сукупні витрати на медичну технологію порівняння (еноксапарин+варфарин) за 3 місяці становлять [REDACTED] грн, за 6 місяців - [REDACTED] грн, за 20 років - [REDACTED] грн з дисконтуванням 3%.</p> <p>Різниця витрат: [REDACTED] грн за 3 місяці, [REDACTED] грн за 6 місяців, [REDACTED] грн за 20 років.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ривароксабан є більш ефективним та менш витратним порівняно з еноксапарин+варфарин при лікуванні протягом 3 місяців, тобто домінуючою технологією; - [REDACTED] грн/QALY за 6 місяців лікування; - [REDACTED] грн/QALY за 20 років лікування.

		<p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, здійснений зі зміною всіх вхідних параметрів на +/- 10%, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо. При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER для ривароксабану у порівнянні з еноксапарин+варфарин знаходився в межах від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY при лікуванні протягом 3 місяців, в межах від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY при лікуванні протягом 6 місяців, в межах від ██████ грн/QALY до ██████ грн/QALY при лікуванні протягом 20 років та був найбільш чутливим до зміни показника корисності лікування варфарином, як при часовому горизонті у 3 місяці, так і 6 місяців та 20 років.</p>
5	<p>Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат</p>	<p>При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ul style="list-style-type: none"> - впродовж курсу лікування принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта; - оскільки базовий показник корисності (популяційна норма) для умов України не визначена, з метою розрахунків він був прийнятий за показник 0,95 (own current health), який був використаний у дослідженні, присвяченому якості життя пацієнтів із ВТЕ⁴⁴; - у дослідженнях EINSTEIN було показано, що задоволеність лікуванням ривароксабаном вище, ніж низькомолекулярним гепарином/антагоністом вітаміну К, тому заявником було висунуто припущення, що лікування антагоністом вітаміну К (варфарином) було пов'язане зі зменшенням корисності; - корисність перебування в стані «Клінічно значуща немасивна кровотеча» була перенесена з аналізу корисності витрат при застосуванні дабігатрану для лікування пацієнтів з ВТЕ у Нідерландах⁴⁵; - ймовірність рецидиву ВТЕ залишиться на рівні 6–10 років, а саме 39,9% з 10-го року лікування і до кінця періоду моделювання. <p>Також існує обмеження фармакоекономічного аналізу, а саме: стандарти медичної допомоги для лікування пацієнтів з ТГВ в Україні не затверджені, тому ідентифікація витрат на етапі аналізу витрат була проведена на основі іноземних стандартів лікування з урахуванням думки клінічних фахівців. Крім того, в Україні не затверджені стандарти медичної допомоги щодо лікування масивних кровотеч, клінічно значущих немасивних кровотеч, витрати на лікування яких враховуються в змодельованому аналізі.</p>

Отже, за розрахунками заявника застосування ривароксабану для лікування дорослих пацієнтів з гострим ТГВ забезпечує додаткові 0,005 QALY при

⁴⁴ Locadia M, Bossuyt PM, Stalmeier PF, Sprangers MA, van Dongen CJ, Middeldorp S, Bank I, van der Meer J, Hamulyák K, Prins MH. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thromb Haemost.* 2004 Dec;92(6):1336-41. doi: 10.1160/TH04-02-0075. PMID: 15583742

⁴⁵ Stevanović J., de Jong L. A., Kappelhoff B.S., Dvortsin E.P., Voorhaar M., Postma M.J. Dabigatran for the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism; A Cost-Effectiveness Analysis for the Netherlands. *Plos One.* 2016 Oct 24; 11(10): e0163550.

часовому горизонті 3 місяці, 0,01 QALY при часовому горизонті 6 місяців та 0,19 QALY при часовому горизонті 20 років порівняно із застосуванням еноксапарин+варфарин. Сукупні витрати на застосуванням заявленої медичної технології (██████ грн) протягом 3 місяців є меншими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (██████ грн) на ██████ грн, а сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (██████ грн та ██████ грн) протягом 6 місяців та 20 років є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (██████ грн та ██████ грн) на ██████ грн та ██████ грн відповідно.

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ривароксабану для лікування дорослих пацієнтів з гострим ТГВ порівняно із застосуванням еноксапарин+варфарин становить ██████ грн та ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY), при лікуванні протягом 6 місяців та 20 років відповідно. При лікуванні протягом 3 місяців застосування ривароксабану порівняно із застосуванням еноксапарин+варфарин є більш ефективним та менш витратним, тобто ривароксабан - домінуюча технологія. Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні протягом 6 місяців застосування ривароксабану є дуже ефективними порівняно із еноксапарин+варфарин, оскільки показник ICER/QALY не перевищує 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн), а протягом 20 років - ефективними, оскільки показник ICER/QALY знаходиться у межах 1-3 ВВП на душу населення (131 944,00-395 832 грн).

Також заявником представлено додатковий сценарій, де були враховані непрямі витрати, а саме втрата ВВП, допомога по тимчасовій втраті працездатності, а саме виплата за листком непрацездатності, допомога на поховання. При врахуванні непрямих витрат сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології протягом 3 та 6 місяців (██████ грн та ██████ грн) є меншими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (██████ грн та ██████ грн) на ██████ грн та ██████ грн відповідно, а сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології протягом 20 років (██████ грн) є більшими на ██████ грн порівняно із сукупними витратами на медичну технологію порівняння (██████ грн). Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ривароксабану для лікування дорослих пацієнтів з гострим ТГВ порівняно із застосуванням еноксапарин+варфарин становить ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY), при лікуванні протягом 20 років. Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні протягом 20 років застосування ривароксабану є ефективними порівняно із еноксапарин+варфарин, оскільки показник ICER/QALY знаходиться у межах 1-3 ВВП на душу населення (131 944,00-395 832 грн), а при лікуванні протягом 3 місяців та 6 місяців ривароксабан є домінуючою технологією порівняно з еноксапарин+варфарин, оскільки ривароксабан є більш ефективним та менш витратним.

Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴⁶.

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

1. Заявником використано ставку на пакет медичних послуг “Стаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій” із програми державних гарантій медичного обслуговування населення як джерело вартості 1 дня госпіталізації пацієнта з гострим ТГВ в стаціонарі лікувального закладу з метою врахування в аналізі різниці в тривалості стаціонарного лікування для інтервенції та компаратору. Звертаємо увагу, що оскільки заявнику було важливо відобразити різницю у витратах на інтервенцію та компаратор за рахунок зменшення днів перебування пацієнта у стаціонарі при використанні інтервенції, було доцільно використовувати метод розрахунку витрат “знизу догори” та враховувати вартість дня госпіталізації за даними державних закладів охорони здоров’я.

Використання підходу врахування вартості госпіталізації за даними державних закладів охорони здоров’я є більш коректним, ніж використання ставки за пролікований випадок та перерахунок вартості одного дня госпіталізації, оскільки такий підхід не відповідає постанові Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2022 р. №1464 “Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році”, згідно з яким оплата за пакет з перспективи державного платника здійснюється незалежно від часу, проведеного пацієнтом в стаціонарі.

При розрахунку витрат із врахуванням вартості дня госпіталізації за даними державних закладів охорони здоров’я значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) може відрізнитись від представлених заявником.

2. Оскільки заявнику було важливо відобразити різницю у витратах при лікуванні лікарськими засобами інтервенції та компаратору за рахунок зменшення днів госпіталізації та відсутності потреби у вимірюванні МНВ при використанні інтервенції, уповноваженим органом було рекомендовано заявнику використати метод “знизу догори”, в якому окремо були б враховані витрати на вимірювання МНВ та госпіталізацію у закладах охорони здоров’я без використання тарифів за пакетами. Однак заявником для розрахунку витрат на стаціонарне лікування при використанні компаратора було окремо враховано витрати на вимірювання МНВ та тариф за пакетом “Стаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій”. Варто зауважити, що використання пакету у даному випадку не дає можливості відобразити різницю у витратах, оскільки вимірювання МНВ входить до переліку медичних послуг, що надаються за зазначеним пакетом, і витрати на

⁴⁶<https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

вимірювання МНВ вже включені у тариф за пакетом. Таким чином, використання методу “згори донизу” у даному випадку не показує переваг заявленого лікарського засобу на стаціонарному етапі лікування щодо відсутності потреби у вимірюванні МНВ, тоді як нарахування витрат на вимірювання МНВ одночасно з пакетом призводить до того, що з перспективи системи охорони здоров'я витрати на вимірювання МНВ необхідно оплачувати двічі - у рамках пакету і окремо.

У випадку, якщо враховувати лише витрати за пакетом “Стаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій”, у який вже входять витрати на вимірювання МНВ, під час перебування пацієнта в стаціонарі значення ICER збільшиться до █████ грн/QALY та до █████ грн/QALY за 6 місяців та 20 років лікування відповідно, а при лікуванні протягом 3 місяців ривароксабан залишиться менш витратним та більш ефективним, тобто домінуючою технологією.

Таким чином, за результатами проведеної оцінки уповноваженим органом було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER), однак його значення за заявленою конфіденційною ціною не перевищуватиме 3 ВВП на душу населення, що відповідає рівню ефективних витрат, протягом 6 місяців та 20 років, а при лікуванні протягом 3 місяців ривароксабан залишиться менш витратним та більш ефективним, тобто домінуючою технологією.

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 еноксапарин+варфарин на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для лікування дорослих пацієнтів з гострим ТГВ.

Заявником було побудовано сценарій переходу цільової когорти пацієнтів до застосування ривароксабану - поступовий перехід пацієнтів на застосування ривароксабану протягом п'яти років зі збільшенням частки нових пацієнтів на 20% щороку (новий сценарій). Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до розрахунків заявника орієнтовна кількість нових пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, буде становити від 16 763 пацієнтів у перший рік до 16 345 пацієнтів у п'ятий рік аналізу. Оскільки врахування результатів змодельованого аналізу дає уявлення про щорічне число живих і померлих пацієнтів, тому на етапі визначення розміру цільової популяції не враховувались показники смертності.

Відповідно до внутрішніх даних компанії-заявника за результатами проведеного аналізу призначень лікарів-хірургів при лікуванні гострого ТГВ 93% пацієнтів отримують терапію впродовж 3 місяців, 4% — впродовж 6 місяців, а 3% пацієнтів отримують терапію впродовж ≥ 12 місяців, саме ці показники

розподілу були використані при проведенні аналізу впливу на показники бюджету.

Також заявником було зазначено обмеження проведення аналізу впливу на показники бюджету, а саме: даних офіційної статистики щодо кількості пацієнтів з ТГВ в Україні знайти не вдалось, тому в розрахунку цільової популяції були використані показники захворюваності на ТГВ з іноземних джерел. Також регресійний аналіз не враховував міграційні процеси в країні у 2022–2023 рр.

Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування ривароксабану порівняно з еноксапарин+варфарин для лікування дорослих пацієнтів із гострим ТГВ представлено у таблиці 6.

Таблиця 6. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування ривароксабану порівняно з еноксапарин+варфарин для лікування дорослих пацієнтів із гострим ТГВ

	Рік				
	2023	2024	2025	2026	2027
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування	16 763	16 659	16 554	16 450	16 345
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують еноксапарин+варфарин	16 763	16 659	16 554	16 450	16 345
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ривароксабан	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують еноксапарин+варфарин	13 410	9 995	6 622	3 290	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати ривароксабан	3 353	6 664	9 932	12 160	16 345
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					

Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без досліджуваного лікарського засобу, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
- з них витрати на ривароксабан, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено економію при застосуванні ривароксабану, що коливається від ██████████ грн до ██████████ грн при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років із застосування еноксапарин+варфарин на застосування ривароксабану (“новий сценарій”) з використанням припущення, що більшість пацієнтів отримують лікування протягом 3 місяців. 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 у перший рік буде незначним (вартість не перевищує 20 млн грн), у наступні два роки - помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), а у наступні два роки - середнім (у діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн).

Варто зауважити, що відповідно до фармакоекономічної моделі заявника та за результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу встановлено, що економія при використанні ривароксабану протягом 3 місяців пов’язана із зменшенням витрат за рахунок меншої кількості днів госпіталізації та відсутності витрат на вимірювання МНВ при прийомі ривароксабану, проте витрати саме на лікарський засіб ривароксабан будуть більшими, ніж витрати на еноксапарин+варфарин.

Також заявником надано додатковий сценарій, де були враховані непрямі витрати, де за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено економію при застосуванні ривароксабану, що коливається від ██████████ грн до ██████████ грн при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років із застосування еноксапарин+варфарин на застосування ривароксабану.

Додатково уповноваженим органом було встановлено, що за умови повного переходу на застосування лікарського засобу ривароксабан вплив на бюджет

щодо витрат на ривароксабан протягом всіх п'яти років буде середнім (у діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн) з використанням припущення, що більшість пацієнтів отримують лікування протягом 3 місяців. У випадку, якщо всі пацієнти будуть отримувати лікування протягом 6 місяців, вплив на бюджет закупівлі ривароксабану буде середнім (у діапазоні від 38 млн грн до 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:

Базуючись на реальній клінічній практиці, уповноважений орган звернув увагу, що наданий заявником відсотковий розподіл тривалості лікування може не відобразити реальну клінічну практику. Наприклад, спеціалісти КНП "Тернопільська комунальна міська лікарня №2" зазначили, що тривалість прийому НОАК - мінімально 6 місяців, максимально - 12 місяців. Спеціалісти Національного інституту серцево - судинної хірургії імені М.М.Амосова зазначили, що антикоагулянтна терапія при лікуванні пацієнтів із гострим ТГВ зазвичай має мінімальний термін лікування від 3 до 6 місяців, проте тривалість терапії може бути продовжена або скорочена в залежності від конкретних обставин та ризиків для кожного пацієнта, наприклад, мінімальний термін лікування може бути до 3 місяців, особливо для першого епізоду ТГВ у відсутності супутніх ризикових факторів; максимальний термін лікування може бути до 12 місяців або навіть довше у випадку рецидивів тромбозу або наявності постійних факторів ризику. Також у дослідженні EINSTEIN Acute DVT (публікація Bauersachs et al., 2010) більшість пацієнтів лікувались протягом 6 місяців (62,6% у групі ривароксабану та 63% у групі стандартної терапії).

А відповідно до нових рекомендацій з діагностики та лікування венозної тромбоемболії, Товариства з тромбозу та гемостазу Австралії та Нової Зеландії, 2019 проксимальний ТГВ, спричинений великою операцією або травмою слід лікувати антикоагулянтною терапією протягом 3 місяців, а проксимальний ТГВ, неспровокований або пов'язаний з транзиторним фактором ризику (нехірургічний), слід лікувати антикоагулянтною терапією протягом 3–6 місяців. Також комісія Американського товариства гематологів пропонує надавати перевагу коротшому курсу антикоагулянтів для первинного лікування (3–6 місяців) пацієнтів із ТГВ та/або ТЕЛА, незалежно від того, спровоковано це транзиторним фактором ризику, хронічним фактором ризику, чи не спровоковано.

Отже, враховуючи вхідні дані клінічного дослідження, дані клінічних настанов, думку клінічних фахівців можна припустити, зазначений заявником відсотковий розподіл тривалості лікування може відрізнятись від реальної клінічної практики, тому витрати на новий сценарій можуть відрізнятись від представлених заявником та потенційно бути більшими, внаслідок чого результатом аналізу впливу на бюджет можуть бути не заощадження, а додаткові витрати.

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.

Для визначеної у досьє цільової популяції та заявленого лікарського засобу обраний компаратор є прийнятним для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні.

Ривароксабан включений до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованого ВООЗ (WHO Model List of Essential Medicines) 23 редакції, 2023 року як терапевтична альтернатива дабігатрану для лікування венозної тромбоемболії, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку вищезазначеного лікарського засобу. В той же час у досьє представлені результати відкритого, рандомізованого, керованого подіями, не меншої ефективності дослідження EINSTEIN Acute DVT (публікація Bauersachs et al., 2010).

Інформація щодо порівняльної ефективності ривароксабану із стандартною терапією при лікуванні гострого тромбозу глибоких вен у досьє представлена коректно: ривароксабан є не менш ефективним за стандартну терапію щодо виникнення ВТЕ (HR 0,68; 95% CI 0,44 - 1,04; $p < 0,001$ аналіз не меншої ефективності (noninferiority analysis) та $p = 0,08$ для аналізу переваги (superiority analysis)) та смертності з усіх причин (HR 0,67; 95% CI 0,44 - 1,02; $p = 0,06$). Ривароксабан продемонстрував клінічні переваги щодо виникнення чистої клінічної користі, що включала в себе виникнення ВТЕ або масивної кровотечі (HR 0,67; 95% CI 0,47 - 0,95; $p = 0,03$). Подібний профіль безпеки ривароксабану із еноксапарином та варфарином спостерігався щодо виникнення масивних кровотеч (HR 0,65; 95 % CI 0,33 - 1,30; $p = 0,21$) та перших масивних чи клінічно значущих не масивних кровотеч (HR 0,97; 95 % CI 0,76–1,22; $p = 0,77$).

Результати проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчать про те, що застосування ривароксабану протягом 3 місяців є більш ефективним та менш витратним; протягом 6 місяців та 20 років має додану користь, проте є більш витратним порівняно із застосуванням еноксапарин+варфарин, що є коректним. При лікуванні протягом 3 місяців ривароксабан є домінуючою технологією, а інкрементальний показник ефективності витрат ICER в Україні протягом 6 місяців лікування менший 1 ВВП на душу населення, протягом 20 років лікування знаходиться у межах 1-3 ВВП на душу населення. Описані у підпункті 3 пункту 3 Висновку фактори мають вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат ICER, проте значення ICER протягом 6 місяців та 20 років не буде перевищувати 3 ВВП на душу населення, а при лікуванні протягом 3 місяців ривароксабан залишиться менш витратним та більш ефективним, тобто домінуючою технологією.

Відповідно до розрахунків заявника, при використанні припущення, що більшість пацієнтів будуть лікуватись протягом 3 місяців, застосування

ривароксабану пов'язане з меншими витратами порівняно із застосуванням еноксапарин+варфарин, а економія при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років з використання еноксапарин+варфарин на застосування ривароксабану коливається від ██████████ грн до ██████████ грн. Враховуючи думку клінічних фахівців та дані клінічних настанов, можна припустити, що відсотковий розподіл тривалості лікування зазначений заявником може відрізнятись від реальної клінічної практики, тому витрати на новий сценарій можуть відрізнятись від представлених заявником та потенційно бути більшими, внаслідок чого результатом аналізу впливу на бюджет можуть бути не заощадження, а додаткові витрати.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, 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 (пролонгації) 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 за показанням: лікування гострого тромбозу глибоких вен у дорослих щодо можливості включення заявленого лікарського засобу до розділу Х "Лікарські засоби, що впливають на кров", підрозділ 2 «Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію» 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" для лікування венозної тромбоемболії як терапевтична альтернатива дабігатрану, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку заявленого лікарського засобу.

За результатами відкритого, рандомізованого, керованого подіями, не меншої ефективності дослідження EINSTEIN Acute DVT (публікація Bauersachs et al., 2010), метою якого було порівняти ефективність і безпеку ривароксабану зі стандартною терапією (еноксапарин та антагоніст вітаміну К), при лікуванні пацієнтів із гострим симптоматичним тромбозом глибоких вен встановлено, що ривароксабан мав не меншу клінічну ефективність порівняно із

еноксапарином та подальшим застосуванням варфарину щодо виникнення рецидиву венозної тромбоемболії (HR 0,68; 95% CI 0,44 - 1,04; $p < 0,001$ аналіз не меншої ефективності (noninferiority analysis) та $p = 0,08$ для аналізу переваги (superiority analysis); смертності від усіх причин (HR 0,67; 95% CI 0,44 - 1,02; $p = 0,06$); виникнення першої масивної або клінічно значущої не масивної кровотечі (HR 0,97; 95 % CI 0,76–1,22; $p = 0,77$) та щодо виникнення масивних кровотеч (HR 0,65; 95 % CI 0,33 - 1,30; $p = 0,21$). Ривароксабан продемонстрував переваги порівняно з стандартною терапією щодо виникнення чистої клінічної користі, що включала в себе венозну тромбоемболію та масивну кровотечу (HR 0,67; 95% CI 0,47 - 0,95; $p = 0,03$).

За розрахунками заявника застосування ривароксабану для лікування дорослих пацієнтів із гострим ТГВ забезпечує додаткові 0,005 QALY при лікуванні протягом 3 місяців, 0,01 QALY при лікуванні протягом 6 місяців та 0,19 QALY при лікуванні протягом 20 років, порівняно із застосуванням еноксапарин+варфарин, враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосуванням заявленої медичної технології (██████ грн) протягом 3 місяців є меншими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (██████ грн) на ██████ грн, а сукупні витрати на застосуванням заявленої медичної технології (██████ грн та ██████ грн) протягом 6 місяців та 20 років є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (██████ грн та ██████ грн) на ██████ грн та ██████ грн відповідно. Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні ривароксабану для лікування дорослих пацієнтів з гострим ТГВ порівняно із застосуванням еноксапарин+варфарин становить ██████ грн та ██████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY), при лікуванні протягом 6 місяців та 20 років відповідно, а при лікуванні протягом 3 місяців застосування ривароксабану порівняно із застосуванням еноксапарин+варфарин є більш ефективним та менш витратним, тобто ривароксабан - домінуюча технологія. Заявником зазначено, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні витрати на застосування ривароксабану протягом 20 років є ефективними порівняно із еноксапарин+варфарин, оскільки показник ICER/QALY знаходиться у межах 1-3 ВВП на душу населення (131 944,00-395 832 грн), а протягом 6 місяців застосування ривароксабану є дуже ефективними порівняно із еноксапарин+варфарин, оскільки показник ICER/QALY не перевищує 1 ВВП на душу населення (131 944,00 грн), проте при розрахунках лише за методом "знизу догори", що, на думку уповноваженого органу, є більш релевантними в даному випадку замість використання заявником тарифів за пакетами програми медичних гарантій, показник ICER зростає, але не буде перевищувати 3 ВВП на душу населення при тривалості лікування 6 місяців та 20 років, і залишиться домінуючою технологією при тривалості лікування, що становить 3 місяці.

Відповідно до розрахунків заявника, при використанні припущення, що більшість пацієнтів будуть лікуватись ривароксабаном протягом 3 місяців застосування ривароксабану пов'язане з меншими витратами порівняно із

застосуванням еноксапарин+варфарин, а економія при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років з використання еноксапарин+варфарин на застосування ривароксабану коливається від [REDACTED] грн до [REDACTED] 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, показано, що при сценарії поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років на застосування ривароксабану вплив на бюджет у перший рік буде помірним (у діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), а у наступні чотири роки - середнім (у діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн). Враховуючи думку клінічних фахівців та дані клінічних настанов, можна припустити, що відсотковий розподіл тривалості лікування зазначений заявником може відрізнятись від реальної клінічної практики, тому витрати на новий сценарій можуть відрізнятись від представлених заявником та потенційно бути більшими, внаслідок чого результатом аналізу впливу на бюджет можуть бути не заощадження, а додаткові витрати.

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 лікування тромбозу глибоких вен у дорослих встановлено:

- наявність рекомендацій у міжнародних третинних джерелах доказових даних щодо застосування прямих вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів (дабігатран, апіксабан, ривароксабан, едоксабан) для лікування тромбозу глибоких вен у дорослих (рекомендації Товариства з тромбозу та гемостазу Австралії та Нової Зеландії, 2019; Американського гематологічного товариства, 2020; Національного інституту охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги NICE, 2020; Американського коледжу лікарів захворювань грудної клітки, 2021; Європейського товариства судинної хірургії, 2021);

- 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 для лікування венозної тромбоемболії, що свідчить про доведену клінічну ефективність та безпеку заявленого лікарського засобу;

- за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності встановлено, що у дорослих пацієнтів із гострим тромбозом глибоких вен ривароксабан (15 мг 2 рази на добу протягом 3 тижнів, після чого - 20 мг 1 раз на добу) порівняно із стандартною терапією (підшкірне введення еноксапарину та варфарин - при утриманні міжнародного нормалізованого відношення в діапазоні 2.0 - 3.0.) є не менш ефективним щодо виникнення венозної тромбоемболії ($p < 0,001$ аналіз не меншої ефективності (noninferiority analysis) та $p = 0,08$ для аналізу переваги (superiority analysis)) та смертності з усіх причин ($p = 0,06$); ривароксабан продемонстрував клінічні переваги щодо виникнення чистої клінічної користі,

що включала в себе виникнення венозної тромбоемболії та масивної кровотечі ($p=0,03$);

- подібний профіль безпеки ривароксабану із еноксапарином та варфарином спостерігався щодо виникнення масивних кровотеч ($p = 0,21$) та перших масивних чи клінічно значущих не масивних кровотеч ($p = 0,77$);

- якість доказових даних (прийнятна);

- результати аналізу ефективності витрат при застосуванні ривароксабану порівняно із еноксапарин+варфарин свідчать, що ривароксабан є більш ефективною та менш витратною технологією при лікуванні пацієнтів протягом 3 місяців. Витрати на ривароксабан відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні при лікуванні протягом 6 місяців та 20 років є дуже ефективними та ефективними відповідно, оскільки значення показника ефективності витрат ICER/QALY, що становить ██████ грн та ██████ грн, знаходиться у межах до 1 ВВП на душу населення та у межах 1-3 ВВП на душу населення відповідно. Проте при розрахунках лише за методом "знизу догори", що, на думку уповноваженого органу, є більш релевантними в даному випадку замість використання заявником тарифів за пакетами програми медичних гарантій, показник ICER зростає, але не буде перевищувати 3 ВВП на душу населення при тривалості лікування 6 місяців та 20 років, і залишиться домінуючою технологією при тривалості лікування, що становить 3 місяці;

- за результатами аналізу впливу на показники бюджету за припущенням заявника, що більшість пацієнтів будуть лікуватись ривароксабаном протягом 3 місяців, встановлено, що економія при використанні сценарію поступового 20% щорічного переходу пацієнтів протягом 5 років з використання еноксапарин+варфарин на застосування ривароксабану коливається від ██████ грн до ██████ грн. Проте відсотковий розподіл тривалості лікування, зазначений заявником, може відрізнятись від реальної клінічної практики відповідно до даних з клінічних настанов та думки клінічних фахівців, тому витрати на новий сценарій можуть відрізнятись від представлених заявником та потенційно бути більшими, внаслідок чого результатом аналізу впливу на бюджет можуть бути не заощадження, а додаткові витрати;

- орієнтовна кількість пацієнтів із гострим тромбозом глибоких вен за даними досьє становить на 2024 рік - 16659 пацієнтів, на 2025 рік - 16554 пацієнта, на 2026 рік - 16450 пацієнтів, на 2027 рік - 16345 пацієнтів. Проте враховуючи дані літературних джерел та клінічних фахівців щодо захворюваності на гострий тромбоз глибоких вен, кількість пацієнтів потенційно може бути більшою;

- 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 та адаптація Національного переліку основних лікарських засобів відповідно до Базового переліку основних лікарських засобів, рекомендованих ВООЗ є пріоритетними напрямками розвитку сфери охорони здоров'я);

- ривароксабан не потребує додаткового навчання персоналу закладу охорони здоров'я, пацієнтів або їх законних представників; згідно з інструкцією для медичного застосування відповідно до Державного реєстру лікарських засобів ривароксабан застосовується у якості монотерапії; не потребує моніторингу стану пацієнта при застосуванні та надання деталізованої інформації щодо медичного застосування (застереження з безпеки, особливостей застосування);

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

Враховуючи вищевикладене, рекомендовано розглянути питання можливості включення лікарського засобу за міжнародною непатентованою назвою ривароксабан, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг та 20 мг, для лікування гострого тромбозу глибоких вен у дорослих до пункту 2 “Лікарські засоби що впливають на коагуляцію” розділу X “Лікарські засоби, що впливають на кров” Національного переліку основних лікарських засобів, враховуючи заявлену конфіденційну цінову пропозицію.

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.