



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Xarelto

2.5 mg film-coated tablets x 56

Rivaroxaban

Терапевтични показания	приложен едновременно с ацетилсалицилова киселина (АСК), е показан за профилактика на атеротромботични събития при възрастни пациенти с коронарна артериална болест (КАБ) или симптоматична периферна артериална болест (ПАБ) с висок риск от исхемични събития.
Начало - край на процедурата	23.03.2020 - 07.01.2021
Окончателно решение	Отказва включване в Приложение № 1 на ПЛС за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) и в Приложение № 2 на ПЛС за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл.5 от Закона за лечебните заведения на ПЛС и заплащане от НЗОК извън стойността на оказаните медицински услуги.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Xarelto**

Здравен проблем

Атеросклерозата е полиартериална болест, която може да се манифестира клинично в зависимост от съдовата зона, където се явява критичното стеснение. Развитието на атеросклеротичния процес е непрекъснато и прогресивно, характеризиращо се с прояви на възпаление, формиране на плаки в интимата на съдовата стена и като последствие от всичко това – активиране на тромботични процеси. Атеротромбозата, определена като разкъсване на атеросклеротична плака или ерозия на плака с насложена тромбоза, е водеща причина за смърт по целия свят. Атеросклерозата е в пряка връзка със сърдечносъдовите рискови фактори. Появата на атеросклеротични промени и усложнения в артериите на долните крайници се свързва главно с тютюнопушенето и захарния диабет. Атеросклеротичната болест преминава през няколко етапа: асимптомен период, субклинична атеросклероза, прогресия на плаката и остро настъпващи съдови усложнения

Често атеросклеротичната артериална болест няма клинична изява за дълъг период от своето развитие. Това прогресивно състояние през своя асимптомен период се характеризира с ендотелна дисфункция, ниска степен на възпаление, акумулиране на липиди, формиране на плаки в зоната на интимата на съдовата стена.

Терапевтичната стратегия при пациенти с висок и много висок сърдечносъдов риск предвижда провеждане на лечение за нормализиране на липидния профил, контрол на стойностите на кръвната захар в случаи на захарен диабет, контрол на стойностите на артериалното налягане и при определени индикации – анти тромботично лечение.

Епидемиологични данни



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



Атеросклерозата фактически формира подлежащата патофизиология за развитие на коронарна артериална болест, периферна артериална болест и цереброваскуларна /каротидна артериална болест.

Регистърът REACH / пациенти от Канада, Франция, Германия / показва, че средно около 1/4 до 1/3 от проследените пациенти / средна възраст 68 години / имат атеросклеротична артериална болест, засягаща повече от едно съдово легло. Данните сочат, че 18-35% имат КАБ и ПАБ и/или церебралносъдова болест, и 46%-68% от пациентите с ПАБ имат и КАБ и/или церебралносъдова болест.

Съгласно данни от Национален епидемиологичен регистър за разпространеността на ПАБ, ПАБ се открива при 35,2%. Данни за ИБС са налице при 16,6 % от пациентите с ПАБ.

Данни за ефикасност

Оценката на ефикасност / безопасност се базират върху резултатите от следните клинични проучвания:

ATLAS ACS 2-TIMI 51 / Rivaroxaban in Patients with Recent Acute Coronary Syndrome, е двойно сляпо, плацебо контролирано проучване с 15526 пациенти с нов остър коронарен синдром (ОКС), които получават Xarelto (rivaroxaban) в дози 2,5 или 5 mg 2 пъти дневно или плацебо. Резултатите показват, че rivaroxaban намалява честотата на първичната крайна точка за ефикасност в сравнение с плацебо, намалява честотата на смъртността поради сърдечносъдови причини, както и смъртността по всички причини. В сравнение с плацебо, rivaroxaban повишава значимо честотата на голямо кървене, несвързано с коронарна байпас хирургия, както и честотата на интракраниалните хеморагии. Тромбозата на стентовете е с по-голяма честота в групата на лечение с ривароксабан. Дозата 2,5 mg rivaroxaban в комбинация с ацетилсалицилова киселина и тиенопиридинови намалява честотата на първичната крайна точка за ефикасност в сравнение с плацебо, както и риска от сърдечносъдова смърт. Rivaroxaban 2,5 mg показва незначима, но постоянна полза за понижаване честотата на миокардния инфаркт (МИ). Същевременно честотата на голямото кървене, несвързано с байпас хирургия и кървенето, което изисква медицинско внимание, е значимо по-голяма.

Проведено е сравнение за ефикасност / безопасност на две дози xarelto / rivaroxaban / при пациенти с остър коронарен синдром, чиито резултати почиват върху данни от ATLAS ACS 2-TIMI 51. Дизайнът на този анализ е насочен към оценка на две ниски дози rivaroxaban, които да се сравнят относно ефикасност/ безопасност с плацебо. Данните показват по-голяма полза за сърдечносъдова смъртност и смърт за пациентите с rivaroxaban 2,5 мг в сравнение с тези, които са лекувани с 5 мг 2 х дневно. Липсва



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



статистически достоверна разлика между двете групи по отношение на инсульта и тромбозата на стента.

COMPASS е двойно сляпо рандомизирано изследване с 27 395 участника със стабилна атеросклеротична съдова болест, които отговарят на критериите за коронарна артериална болест, периферна артериална болест или съчетание от двете клинични състояния. При пациенти със стабилна атеросклеротична болест комбинацията rivaroxaban 2,5 мг 2 x дневно и аспирин, статистическият риск от възникване на комбинираната крайна точка / сърдечносъдова смърт, инсулт, МИ / е значимо по-нисък в сравнение с монотерапията с аспирин.

Обобщението на получените резултати от клиничните проучвания върху пациенти, лекувани с xarelto / rivaroxaban / 2,5 мг 2 x дневно и 100 мг аспирин или само с xarelto / rivaroxaban / или само с аспирин при високорискови групи с коронарна болест и ПАБ или и двете по отношение на ефикасността показват, че ефикасността на комбинацията е с по-голяма полза за композитната първична крайна цел, формулирана като сърдечносъдова смърт, инсулт или МИ. Тази ефикасност се съпровожда също така от значимо повишен риск за кървене, оценявано съобразно различни международни критерии и главно на риска от възникване на голямо кървене. Резултатите от проучванията показват почти идентични проценти за честота на интракраниално кървене, като рискът нараства със 70 % в групата пациенти, лекувани с xarelto / rivaroxaban / 2,5 мг 2 x дневно и аспирин 100 мг в сравнение с групата само на лечение с аспирин. Показателят смърт по сърдечносъдови причини не постига значимо намаление при сравнение между двете основни терапевтични групи.

Данни за безопасност

Механизмът на действие на xarelto / rivaroxaban / и аспирин определя и характера на най-честите усложнения във връзка с лечението, а именно възникването на кръвоизливи. Другите компоненти от профила xarelto / rivaroxaban / по отношение на сърдечносъдовата безопасност се базират върху данни от няколко клинични проучвания от фаза III – хипотония , бъбречно увреждане, периферен оток и други.

В проучването COMPASS са посочени няколко параметъра, които се проследяват за оценка на безопасността / първичен изход за безопасност / и се класират последния начин: фатално кървене, симптомно кървене в критична зона или орган / интракраниално кървене, ретроперитонеално кървене, перикардно или интрамускулно кървене / , кървене в зоната на хирургична интервенция, което изисква реоперация, кървене, които води до хоспитализация. Резултатите от проучването посочват, че голямо кървене се проявява при по-голяма част от пациентите, включени в изследването, лекувани с комбинацията xarelto / rivaroxaban / с аспирин срещу само аспирин. По-голяма част от кръвоизливите са



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



локализирани в гастроинтестиналния тракт. Честотата на кръвоизливните усложнения, дефинирани по критериите на ISTH, също показват статистически по-голяма достоверност на честотата на проявление при пациентите на лечение с комбинацията xarelto / rivaroxaban / с аспирин.

Данни за сравнителни алтернативи

Основните алтернативи на здравната технология са лекарствата с антикоагулантно и антитромбоцитно действие.

Тромбоцитните инхибитори / като моно-или комбинирана терапия / са класическият базисен избор за превенция възникването на артериална тромбоза при пациенти със сърдечносъдови болести. Аспирин необратимо инхибира циклооксигеназа 1 и профилактира зависимото от тромбоцитите формиране на тромбоксан A₂. АДФ инхибиторите / P2Y₁₂ рецепторни блокери/ включват тиенопиридинови / clopidogrel и prasugrel / и циклопентилтриазолопирамидин-тип инхибитори / ticagrelor /.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

NICE, Великобритания препоръчват за употреба RIV + АСК при определени случаи. TLV, Швеция дава положително решение.

Приложен анализ

Приложени са анализ разход-ползност и допълнителен анализ разход-ефективност с измерител на резултата спечелени години живот (LYG). Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция – НЗОК. Времевият хоризонт е доживотен. Всички разходи и резултати в модела са дисконтирани с 3,5% на годишна база. Представеният икономически анализ се основава на Марков модел с 5 състояния - „без събития“, първо основно събитие, първо последващо събитие, второ основно събитие, второ последващо събитие и смърт. Като основна сравнителна алтернатива е използвана ацетилсалицилова киселина (АСК). В анализа са включени и ticagrelor и clopidogrel с цел максимално отразяване на клиничната практика поради широките прояви на последиците от КАБ и ПАБ. Резултатите от проведения анализ показват, че комбинацията от rivaroxaban + АСК е свързана с по-висока ползност, изразена като спечелени години живот, съобразени с качеството (QALY) и с по-висока ефикасност, изразена като спечелени години живот (LYG) спрямо всички алтернативи в анализа. rivaroxaban + АСК е стойностно-ефективна алтернатива по отношение на показателите QALY и LYG спрямо clopidogrel. Ticagrelor се



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



явява алтернатива с висока стойност на ICER. Проведен е детерминистичен анализ на чувствителността, в който са варирани 15 параметъра.

Анализ на подгрупи

Не е приложим.

Разходи за оценяваната здравна технология

Приложени са разходи за лекарствена терапия с алтернативите, разходи за лечение на последствията от КАБ и ПАБ.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от перспектива на заплащаща институция – НЗОК, а времевият хоризонт е 5 години. Прогнозният брой пациенти, подходящи за лечение с оценяваната технология, е 1500 през първата година, които достигат до 1950 през петата година. Резултатите от анализа показват, че въвеждането на новите технологии за КАБ и ПАБ ще доведе до положително въздействие върху бюджета, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Резултатите от проведения фармакоикономически анализ показват, че комбинацията от rivaroxaban + АСК е свързана с вероятна по-висока полезност, изразена като спечелени години живот, съобразени с качеството (QALY) и с по-висока ефикасност, изразена като спечелени години живот (LYG) спрямо ацетилсалицилова киселина. Очакваното бюджетно въздействие от реимбурсирането на rivaroxaban за лечение на КАБ и ПАБ води до увеличаване на разходите за НЗОК за целия период на анализа.