



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: RIVAROXABANUM

**INDICAȚIE: *Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți***

**Data depunerii dosarului**

**16.05.2023**

**Numărul dosarului**

**15601**

**Adăugare de concentrație**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Rivaroxabanum

1.2. DC: Xarelto 10 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: B01AF01

1.4. Data primei autorizări: 19 octombrie 2017

1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG, Germania

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blistere PP/ Al x 30 comprimate filmate cutie cu blistere PP/ Al x 10 comprimate filmate

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408/2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj cutie cu blistere PP/ Al x 30 comprimate filmate	319,26 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică cutie cu blistere PP/ Al x 30 comprimate filmate	10,64 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj cutie cu blistere PP/ Al x 10 comprimate filmate	112,23 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică cutie cu blistere PP/ Al x 10 comprimate filmate	11,22 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Xarelto 10 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți.	Doza recomandată pentru tratamentul inițial al TVP sau al EP acute este de 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni, iar apoi de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea tratamentului și prevenirea recurenței TVP și a EP.	Nu este menționată durata medie a tratamentului.



Alte informații din RCP Xarelto:

*Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată (cel puțin 3 luni) la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (adică intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă). Trebuie avut în vedere tratamentul de durată mai lungă la pacienții cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente.*

*Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau a EP recurente (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții, la care riscul de TVP sau EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care s-a dezvoltat TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu Xarelto 10 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere administrarea Xarelto 20 mg o dată pe zi.*

Durata tratamentului și alegerea dozei trebuie individualizate, după o evaluare atentă a beneficiului tratamentului față de riscul de hemoragie.

	Perioada	Schema de administrare	Doza zilnică totală
<b>Tratamentul TVP, al EP și prevenirea recurenței TVP și a EP</b>	Zilele 1-21	15 mg de două ori pe zi	30 mg
	Începând cu Ziua 22	20 mg o dată pe zi	20 mg
<b>Prevenirea recurenței TVP și a EP</b>	După finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP	10 mg o dată pe zi sau 20 mg o dată pe zi	10 mg sau 20 mg

*Dacă este omisă o doză în timpul fazei de tratament cu 15 mg de două ori pe zi (zilele 1 - 21), pacientul trebuie să ia imediat Xarelto pentru a se asigura administrarea a 30 mg de Xarelto pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue în ziua următoare administrarea dozei obișnuite de 15 mg de două ori pe zi, conform recomandărilor.*

*Dacă este omisă o doză în timpul fazei de tratament cu administrare o dată pe zi, pacientul trebuie să ia imediat Xarelto și apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.*

#### *Zdrobirea comprimatelor*

*La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul Xarelto poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau cu alimente moi, cum este piureul de mere, imediat înaintea utilizării, putând fi astfel administrat pe cale orală.*

*Comprimatul zdrobit poate fi administrat prin sonde nazogastrice.*

### **PRECIZĂRI DETM PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE**

Reprezentantul DAPP în România pentru medicamentul cu DCI Rivaroxabanum și DC Xarelto 10 mg comprimate filamte a solicitat aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în tabelul nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Având în vedere solicitarea de evaluare a reprezentantului DAPP în România pentru medicamentul Xarelto cu indicația menționată la punctul 1.9 precum și condițiile de rambursare existente ale acestui medicament, DETM consideră că pot fi aplicate criteriile de evaluare solicitate.



## 2. ASPECTE LEGISLATIVE PRIVIND ADĂUGAREA DE CONCENTRAȚIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare,

„ n) adăugarea - includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale (...)

**Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate**

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

### NOTĂ:

1. Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

2. În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1. (...)

1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asocieră cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.



*Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.*

*(...)*

*3. Costul terapiei se va calcula conform pct. 1 și pentru medicamentele pentru care se aplică criteriile de adăugare pentru o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

*4. Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică care se utilizează pe aceeași indicație cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale. (...)*

*c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. **Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare.** În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată,,*

### 3. COMPENSAREA ACTUALĂ A MEDICAMENTULUI CU DCI RIVAROXABANUM

Amintim că medicamentul cu DCI Rivaroxabanum este listat în H.G. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de **18.04.2023** fiind inclus în SUBLISTA B „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință,, și având alocat simbolul „\*\*,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății. Medicamentul este listat atât la poziția nr. 203 cât și la poziția cu nr. 221. La ultima poziție este alocat simbolul „Ω,, aferent terapiilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum și se precizează concentrațiile de 15 mg și 20 mg ale Rivaroxabanului care au fost incluse în contractul cost-volum.

Rivaroxabanum este compensat

- necondiționat pentru următoarea indicație: „prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului,,.
- condiționat de încheierea contractelor cost-volum pentru indicațiile următoare:



..1. *Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta  $\geq 75$  ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA  $\geq$  II).*

2. *Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente.,,*

Protocolul aprobat pentru DCI Rivaroxabanum în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din **31.05.2023** este redat în cele ce urmează:

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 60 cod (B01AF01): DCI RIVAROXABANUM

#### I. Indicații

1. *Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta  $\geq 75$  ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA  $\geq$  II). Această indicație se codifică la prescriere prin codul 486 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) - indicație ce face obiectul unui contract cost-volum;*

2. *Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum și prevenirea TVP recurente și a EP recurente. Această indicație, indiferent de localizare, se codifică la prescriere prin codul 490 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) - **indicație ce face obiectul unui contract cost-volum;***

3. *Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului. Prevenirea trombemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși artroplastiei de genunchi se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);*

*Prevenirea trombemboliei venoase (TVP) la pacienții adulți care sunt supuși artroplastiei de șold se codifică la prescriere prin codul 633 (conform clasificării internaționale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

#### II. Criterii de includere

*Indicația 1 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta  $\geq 75$  ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA  $\geq$  II).*

*Pacienți adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC  $\geq 2$  la bărbați sau  $\geq 3$  la femei, calculat în modul următor:*

- *insuficiența cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficiență cardiacă sau evidențierea unei fracții de ejeție VS reduse) - 1 punct*

- *hipertensiune arterială (valori tensionale în repaus de peste 140/90 mm Hg la cel puțin două ocazii sau sub tratament antihipertensiv) - 1 punct*





- vârsta peste 75 de ani - 2 puncte
- diabet zaharat (glicemie a jeun peste 125 mg/dl sau peste 7 mmol/l, sau tratament cu hipoglicemiante orale și/sau insulină) - 1 punct
- antecedente de accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor sau tromboembolism - 2 puncte
- istoric de boală vasculară (antecedente de infarct miocardic, boală arterială periferică sau placă aortică) - 1 punct
- vârsta între 65 - 74 ani - 1 punct
- sex feminin - 1 punct

*Indicația 2 - DCI Rivaroxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți.*

*Pacienți cu:*

- tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută;
- embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută;
- tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurențelor;
- embolie pulmonară, pentru prevenirea recurențelor.

*Indicația 3 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului.*

- Pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau a genunchiului.

### *III. Criterii de excludere/întrerupere, oprire sau modificare a tratamentului*

- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la cei cu afecțiune hepatică asociată cu risc de sângerare;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienții dializați;
- La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance de creatinină 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance de creatinină 15 - 29 ml/min), doza recomandată pentru prevenirea AVC la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară este de 15 mg o dată pe zi;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum în caz de sângerare activă sau în caz de afecțiuni care reprezintă factori de risc major pentru sângerare majoră (ulcer gastroduodenal prezent sau recent, neoplasme cu risc crescut de sângerare, traumatisme recente cerebrale sau medulare, intervenții chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene, malformații arteriovenoase, aneurisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);
- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepția protocoalelor de comutare de la un anticoagulant la altul (switch terapeutic) sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracționată în cursul procedurilor intervenționale;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu sindrom antifosfolipidic;
- Nu se recomandă administrarea rivaroxabanum la pacienții purtători de proteze valvulare;
- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienții cu embolie pulmonară instabilă hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară;
- Administrarea de rivaroxabanum trebuie întreruptă cu cel puțin 24 de ore înainte de o intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc scăzut de sângerare, și cu cel puțin 48 de ore înainte de o



intervenție chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc moderat sau crescut de sângerare. În aceste cazuri, tratamentul trebuie reluat cât mai curând posibil după intervenție/procedură;

- Nu se recomandă întreruperea tratamentului cu rivaroxabanum la pacienții supuși ablației prin cateter pentru fibrilație atrială.

#### IV. Modificarea schemei de tratament anticoagulant

- De la anticoagulante parenterale la rivaroxabanum: aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent. Switch-ul terapeutic trebuie efectuat la momentul următoarei doze de anticoagulant parenteral;

- De la antagoniști ai vitaminei K la rivaroxabanum la pacienții tratați pentru prevenirea accidentului vascular cerebral: inițierea tratamentului cu rivaroxabanum trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este  $\leq 3.0$ ;

- De la antagoniști ai vitaminei K la rivaroxabanum la pacienții tratați pentru TVP, EP și prevenirea recurenței TVP, EP: inițierea tratamentului cu rivaroxabanum trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este  $\leq 2.5$ ;

- De la rivaroxabanum la antivitamine K - administrarea rivaroxabanum trebuie continuată cel puțin 2 zile după inițierea tratamentului cu antivitamine K, după care se determină INR iar administrarea concomitentă de rivaroxabanum și antivitamine K se continuă până la atingerea unui INR de  $\geq 2$ .

#### V. Administrare

**Indicația 1 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară și cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta  $\geq 75$  ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficiență cardiacă simptomatică (clasa NYHA  $\geq$  II).**

- Pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară, doza recomandată de rivaroxabanum este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) administrată oral o dată pe zi;

- La pacienții adulți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă, cu clearance la creatinină 15 ml/min - 49 ml/min se administrează 15 mg (1 comprimat de 15 mg) o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min);

- La pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent și fără insuficiență renală moderată sau severă, cu un clearance mai mare de 49 ml/min se poate administra doza redusă de Xarelto 15 mg o dată pe zi în asociere cu un inhibitor P2Y12, pentru o perioadă de maxim 12 luni.

**Indicația 2 - DCI Rivaroxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți.**

- Pentru tratamentul trombozei venoase profunde sau al emboliei pulmonare acute, doza recomandată de rivaroxabanum este de 15 mg (1 comprimat de 15 mg) administrată oral de două ori pe zi în primele 3 săptămâni, urmată de 20 mg o dată pe zi începând cu ziua 22, timp de minim 3 luni. Tratamentul de scurtă durată (de cel puțin 3 luni) este recomandat la pacienții cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (intervenție chirurgicală majoră sau traumă recentă);

- La pacienții cu TVP sau EP provocată fără legătură cu factorii de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocat sau TVP sau EP recurentă în antecedente, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului, iar doza de rivaroxaban este de 20 mg (1 comprimat de 20 mg) o dată pe zi.





- La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei 15 - 29 ml/min) se aplică următoarele recomandări privind dozele pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea recurenței TVP și a EP: pacienții trebuie tratați cu 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni. După aceea, dacă doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi și riscul de sângerare evaluat la pacienți depășește riscul recurenței TVP și a EP, trebuie luată în considerare reducerea dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul FC și nu a fost evaluată în studiu clinic.

*Indicația 3 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului.*

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului, doza recomandată de rivaroxabanum este de 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 5 săptămâni.

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a genunchiului, doza recomandată de rivaroxabanum este de 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, inițiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuată timp de 2 săptămâni.

#### VI. Monitorizarea tratamentului

- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor de sângerare, și întreruperea administrării în cazul apariției de hemoragii severe.

- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. În situații excepționale, în care cunoașterea expunerii la rivaroxaban poate influența deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului și al intervențiilor chirurgicale de urgență, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activității anti-factor Xa poate fi util.

- Administrarea de rivaroxaban în asocieră cu dublă terapie antiplachetară la pacienți cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor aterotrombotice. În plus, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor și simptomelor de complicații hemoragice și anemie, care pot apărea după inițierea tratamentului. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

#### VII. Prescriptori:

- pentru indicația 1: medici din specialitatea cardiologie, medicină internă, neurologie, geriatrie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

- pentru indicația 2: medici din specialitatea cardiologie, chirurgie vasculară, chirurgie cardiovasculară, medicină internă, pneumologie; continuarea tratamentului se poate face și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

- pentru indicația 3: medici din specialitatea ortopedie și traumatologie,.,



#### 4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚA

Programul clinic al rivaroxaban a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea rivaroxaban în tratamentul inițial și de lungă durată al TVP acute și al EP acute și prevenirea recurenței TVP, EP.

Au fost studiați peste 12.800 pacienți în patru studii clinice de fază III, randomizate, controlate (studiile EINSTEIN DVT, EINSTEIN PE, EINSTEIN Extension și EINSTEIN CHOICE) și suplimentar a fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE. Durata globală combinată a tratamentului, în toate studiile, a fost de până la 21 luni.

În studiul EINSTEIN DVT au fost studiați 3.449 pacienți cu TVP acută pentru tratamentul TVP și prevenirea recurenței TVP și a EP (pacienții care s-au prezentat cu EP simptomatică au fost excluși din acest studiu).

Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de opinia clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul inițial de 3 săptămâni al TVP acute s-au administrat 15 mg de rivaroxaban de două ori pe zi. În continuare s-au administrat 20 mg de rivaroxaban o dată pe zi. În studiul EINSTEIN PE au fost studiați 4.832 pacienți cu EP acută pentru tratamentul EP și prevenția recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost de 3, 6 sau 12 luni, în funcție de evaluarea clinică a investigatorului.

Pentru tratamentul inițial al EP acute au fost administrate 15 mg rivaroxaban de două ori pe zi timp de trei săptămâni. Acesta a fost continuat cu 20 mg rivaroxaban o dată pe zi.

Atât pentru studiul EINSTEIN DVT, cât și pentru EINSTEIN PE, schema de tratament a medicamentului comparator a constat în administrarea de enoxaparină timp de cel puțin 5 zile în asociere cu un antagonist al vitaminei K, până ce valorile TP/INR s-au situat în intervalul terapeutic ( $\geq 2,0$ ). Tratamentul a fost continuat cu o doză de antagonist al vitaminei K ajustată în vederea menținerii valorilor TP/INR în intervalul terapeutic de 2,0 până la 3,0.

În studiul EINSTEIN Extension au fost studiați 1.197 pacienți cu TVP sau EP pentru prevenirea recurenței TVP și a EP. Durata tratamentului a fost pentru o perioadă suplimentară de 6 sau 12 luni la pacienții care au terminat 6 până la 12 luni de tratament pentru tromboembolism venos, în funcție de opinia clinică a investigatorului. Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi a fost comparat cu placebo.

Studiile EINSTEIN DVT, PE și Extension au utilizat aceleași criterii de evaluare (principal și secundar) de eficacitate predefinite. Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală. Criteriul de evaluare secundar de eficacitate a fost definit drept criteriul de evaluare compus din TVP recurentă, EP non-fatală și mortalitatea din orice cauză.

În studiul EINSTEIN CHOICE, 3.396 pacienți cu TVP și/sau EP simptomatică, care au finalizat 6 - 12 luni de tratament anticoagulant, au fost studiați pentru prevenirea EP fatale sau a recurenței TVP sau EP simptomatice non-fatale. Pacienții cu indicația de continuare a tratamentului cu doze terapeutice de anticoagulate au fost excluși din studiu. Durata tratamentului a fost de până la 12 luni, în funcție de data individuală de randomizare (media: 351 zile). Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi și rivaroxaban 10 mg o dată pe zi au fost comparate cu 100 mg de acid acetilsalicilic o dată pe zi.



Criteriul de evaluare principal de eficacitate a fost TEV recurentă simptomatică definită prin criteriul de evaluare compus din TVP recurentă sau EP fatală sau non-fatală.

În studiul EINSTEIN DVT (Tabelul 2), s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior enoxaparinei/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare principal de eficacitate ( $p < 0,0001$  (testul de non-inferioritate); Raport de Risc (RR): 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (testul de superioritate)).

Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,67 ((Î 95% = 0,47 - 0,95), valoarea p nominală  $p = 0,027$ ) în favoarea rivaroxaban.

Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 60,3% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 189 de zile, și 55,4%, 60,1% și 62,8% din timp în cele 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată pre-specificată.

În grupul tratat cu enoxaparină/VKA nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurente ( $P = 0,932$  pentru interacțiune).

În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,69 (Î 95%, 0,35 - 1,35). Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic), precum și pentru criteriul de evaluare secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore) au fost similare pentru ambele grupuri de tratament.

**Tabel nr. 2. Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN DVT**

Populația de studiu	3.449 pacienți cu tromboză venoasă profundă acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1.731	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 1.718
TEV recurentă simptomatică*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP recurentă simptomatică	20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP recurentă simptomatică	14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP și TVP simptomatice	1 (0,1%)	0
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Evenimente hemoragice majore	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK \*  $p < 0,0001$  (non-inferioritate pentru un RR prespecificat de 2,0); RR: 0,680 (0,443 - 1,042),  $p = 0,076$  (superioritate)

În studiul EINSTEIN PE (Tabelul 3) s-a demonstrat că rivaroxaban este non-inferior față de enoxaparină/AVK din punct de vedere al criteriului de evaluare primar de eficacitate ( $p = 0,0026$  (testul de non-inferioritate); RR: 1,123 (0,749 - 1,684)).



Beneficiul clinic net prespecificat (rezultatul principal de eficacitate plus evenimente hemoragice majore) s-a raportat cu un RR de 0,849 ((Î 95% = 0,633 – 1,139), valoarea p nominală  $p = 0,275$ ).

Valorile INR au fost în intervalul terapeutic, o medie de 63% din timp, pentru durata medie a tratamentului de 215 zile și 57%, 62% și 65% din timp în cele 3, 6 și respectiv 12 luni de tratament în grupurile cu durată prespecificată.

În grupul tratat cu enoxaparină/VKA nu a existat nicio relație clară între nivelul mediu de centru TTR (timpul în interval terapeutic de 2,0 - 3,0), în cele trei intervale egale și incidența TEV recurentă ( $p = 0,082$  pentru interacțiune). În treimea cea mai mare față de centru, RR cu rivaroxaban comparativ cu warfarina a fost 0,642 (Î 95%, 0,277 - 1,484).

Ratele de incidență pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) au fost ușor mai scăzute pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (10,3% (249/2412)) decât pentru grupul de tratament cu enoxaparină/AVK (11,4% (274/2405)).

Incidența pentru criteriul de evaluare secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost mai scăzută pentru grupul de tratament cu rivaroxaban (1,1% (26/2412)) decât pentru grupul de tratament cu enoxaparină/AVK (2,2% (52/2405)) cu un RR de 0,493 (Î 95%, 0,308 – 0,789).

**Tabel nr. 3. Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN PE**

Populația de studiu	4.832 pacienți cu EP acută simptomatică	
	Rivaroxaban <sup>a)</sup>	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup>
Dozele și durata de tratament	3, 6 sau 12 luni N = 2.419	3, 6 sau 12 luni N = 2.413
TEV recurentă simptomatică*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP recurentă simptomatică	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP recurentă simptomatică	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP și TVP simptomatice	0	2 (<0,1%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Evenimente hemoragice majore	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de rivaroxaban 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă și urmată de AVK

\*  $p < 0,0026$  (non-inferioritate pentru un RRprespecificat de 2,0); RR: 1,123 (0,749 - 1,684)

A fost realizată o analiză comună predefinită a rezultatelor studiilor EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE (tabelul nr. 4).

**Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din analiza comună a studiilor de fază III EINSTEIN DVT și EINSTEIN PE**

Populația de studiu	8.281 pacienți cu TVP sau EP acută simptomatică	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4.150	Enoxaparină/AVK <sup>b)</sup> 3, 6 sau 12 luni N = 4.131
TEV recurentă simptomatică*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP recurentă simptomatică	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP recurentă simptomatică	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP și TVP simptomatice	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemoragie majoră sau non-majoră relevantă clinic	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Evenimente hemoragice majore	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni urmat de 20 mg o dată pe zi

b) Enoxaparină timp de cel puțin 5 zile suprapusă

și urmată de AVK \* p < 0,0001 (non-inferioritate pentru un RR prespecificat de 1,75); RR: 0,886 (0,661 - 1,186)

Beneficiul clinic net prespecificat (criteriul de evaluare principal de eficacitate plus evenimentele hemoragice majore) al analizei comune a raportat un RR prespecificat de 0,771 ((Îl 95%, 0,614 – 0,967), valoarea nominală pentru p = 0,0244).

În studiul EINSTEIN Extension (Tabelul 5) rivaroxaban a fost superior față de placebo în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal și secundar de eficacitate.

Pentru criteriul de evaluare principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a existat o rată de incidență nesemnificativ mai crescută numeric pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.

Criteriul de evaluare final secundar de siguranță (evenimente hemoragice majore sau non-majore relevante clinic) a evidențiat rate mai crescute pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu placebo.



**Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN Extension**

Populația de studiu	1.197 pacienți au continuat tratamentul pentru prevenirea tromboemboliei venoase recurente	
Dozele și durata de tratament	Rivaroxaban <sup>a)</sup> 6 sau 12 luni N = 602	Placebo 6 sau 12 luni N = 594
TEV recurentă simptomatică*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurentă simptomatică	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurentă simptomatică	5 (0,8%)	31 (5,2%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Evenimente hemoragice majore	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi \* p < 0,0001 (superioritate); RR: 0,185 (0,087 - 0,393)

În studiul EINSTEIN CHOICE (Tabelul 6), atât rivaroxaban 20 mg, cât și rivaroxaban 10 mg au fost superioare față de acidul acetilsalicilic 100 mg în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal de eficacitate.

Criteriul de evaluare final principal de siguranță (evenimente hemoragice majore) a fost similar pentru pacienții tratați cu rivaroxaban 20 mg și 10 mg o dată pe zi comparativ cu acid acetilsalicilic 100 mg.

**Tabelul 6: Rezultatele de eficacitate și de siguranță din studiul de fază III EINSTEIN CHOICE**

Populația de studiu	3.396 pacienți au continuat tratamentul de prevenție al tromboemboliei venoase recurente		
Dozele de tratament	Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi N=1.107	Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi N=1.127	AAS 100 mg o dată pe zi N=1.131
Durata medie de tratament [interval între cvartile]	349 [189-362] zile	353 [190-362] zile	350 [186-362] zile
TEV recurentă simptomatică	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP recurentă simptomatică	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP recurentă simptomatică	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP letală/deces pentru care EP nu poate fi exclusă	2 (0,2%)	0	2 (0,2%)
TEV recurentă simptomatică, IM, accident vascular cerebral sau embolie sistemică non-SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Evenimente hemoragice majore	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemoragie non-majoră relevantă clinic	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV recurentă simptomatică sau hemoragie majoră (beneficiu clinic net)	23 (2,1%)+	17 (1,5%)++	53 (4,7%)

\* p<0,001(superioritate) rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,34 (0,20-0,59)

\*\* p<0,001 (superioritate) rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,26 (0,14-0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominal)



++ Rivaroxaban 10 mg o dată pe zi comparativ cu AAS 100 mg o dată pe zi; RR=0,32 (0,18-0,55),  $p < 0,0001$  (nominal)

În plus față de programul de fază III EINSTEIN, a fost efectuat un studiu prospectiv deschis, observațional, de cohortă (XALIA) cu adjudecarea centrală a rezultatelor, ce au inclus evenimentele TEV recurente, hemoragia majoră și decesul.

Au fost înrolați 5.142 pacienți cu TVP acută pentru a investiga siguranța pe termen lung a rivaroxaban comparativ cu terapia anticoagulantă standard, în practica medicală curentă.

Ratele de hemoragie majoră, TEV recurent și mortalitatea de orice cauză pentru rivaroxaban au fost de 0,7%, 1,4% și respectiv 0,5%. Au existat diferențe între caracteristicile de bază ale pacienților la momentul inițial, incluzând vârsta, diagnosticul de cancer și insuficiența renală. O analiză pre-specificată stratificată prin scor de predilecție a fost utilizată pentru a ajusta diferențele de bază măsurate la momentul inițial, dar cu toate acestea, diferențele reziduale ar putea influența rezultatele. RR ajustate ce au comparat rivaroxaban și terapia standard pentru hemoragia majoră, TEV recurente și mortalitatea de orice cauză au fost 0,77 (ÎI 95% 0,40-1,50), 0,91 (ÎI 95% 0,54-1,54) și respectiv 0,51 (ÎI 95% 0,24-1,07).

Aceste rezultate din practica medicală curentă sunt în concordanță cu profilul de siguranță stabilit în această indicație.

Într-un studiu non-intervențional, postautorizare, la peste 40000 de pacienți fără antecedente de cancer din 4 țări, rivaroxaban a fost prescris pentru tratamentul sau prevenția TVP și EP. Ratele de evenimente la 100 pacient-ani pentru TEV simptomatic/aparent clinic/evenimente tromboembolice care au dus la spitalizare, au variat de la 0,64 (ÎI 95% 0,40 – 0,97) în Regatul Unit la 2,30 (ÎI 95% 2,11 – 2,51) în Germania.

Hemoragiile care au dus la spitalizare s-au produs la rate de evenimente la 100 pacient-ani de 0,31 (ÎI 95% 0,23 – 0,42) pentru hemoragiile intracraniene, de 0,89 (ÎI 95% 0,67 – 1,17) pentru hemoragiile gastrointestinale, de 0,44 (ÎI 95% 0,26 – 0,74) pentru hemoragiile urogenitale și de 0,41 (ÎI 95% 0,31 – 0,54) pentru alte tipuri de hemoragii.

## 5. ANALIZA DE IMPACT FINANCIAR

Comparatorul pentru medicamentul cu DCI Rivaroxabanum și DC Xarelto 10mg comprimate filmate este medicamentul inclus în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale cu DCI Rivaroxabanum care are alte concentrații compensate.

Pentru efectuarea calculului terapiilor s-a luat în considerare prețurile disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare, conform prevederilor din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat („**Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare,**”).

Prin urmare, la data depunerii dosarului XARELTO, respectiv 16.05.2023 era în vigoare O.M.S. nr. 443/2022 actualizat, cu ultima modificare din data de 02.05.2023 (data aplicării).



Conform acestui ordin,

- medicamentul Xarelto de 15 mg comprimate filmate era condiționat în cutie cu blistere PP/Al x 98 comprimate filmate având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 1043,82 lei (10.65 lei/cp).
- medicamentul Xarelto de 20 mg comprimate filmate era condiționat în cutie cu blistere PP/Al x 98 comprimate filmate având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 1043,82 lei (10.65 lei/cp).
- medicamentul Xarelto de 10 mg comprimate filmate era condiționat în:
  - cutie cu blistere PP/ Al x 30 comprimate filmate, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 316,88 lei (10.56 lei/cp).
  - cutie cu blistere PP/ Al x 10 comprimate filmate, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 111,39 lei (11.139 lei/cp).

Reamintim posologia din RCP Xarelto: „Doza recomandată pentru tratamentul inițial al TVP sau al EP acute este de 15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni, iar apoi de 20 mg o dată pe zi pentru continuarea tratamentului și prevenirea recurenței TVP și a EP,,.

Prin urmare,

- pentru schema: Xarelto 15 mg timp de 21 de zile + Xarelto 20 mg timp de 344 de zile, costul terapiei pentru 1 an de zile cu Xarelto compensat este de 4,110.9 lei (10.65 X 2 X 21 + 10.65 x 344).
- pentru schema: Xarelto 15 mg timp de 21 de zile + Xarelto 10 mg x 2/zi (cutie cu 30 cp)- timp de 344 de zile, costul terapiei pentru 1 an de zile cu Xarelto supus evaluării este de 4,079.94 lei (10.65 X 2 X 21 + 10.56 x 344).

**Rezultat: impactul bugetar este de - 0,75%.**

- pentru schema: Xarelto 15 mg timp de 21 de zile + Xarelto 20 mg timp de 344 de zile, costul terapiei pentru 1 an de zile cu Xarelto compensat este de 4,110.9 lei (10.65 X 2 X 21 + 10.65 x 344).
- pentru schema: Xarelto 15 mg timp de 21 de zile + Xarelto 10 mg x 2/zi (cutie cu 10 cp)- timp de 344 de zile, costul terapiei pentru 1 an de zile cu Xarelto supus evaluării este de 4,279.116 lei (10.65 X 2 X 21 + 11.139 x 344).

**Rezultat: impactul bugetar este de + 4,09%.**

În acest context, amintim că impactul bugetar neutru față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, reprezintă generarea între 5% economii și până la 3% costuri, conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.



## 6. CONCLUZII

Având în vedere rezultatele obținute privind impactul bugetar aferente medicamentului Xarelto 10 mg comprimate filmate, precum și prevederile O.M.S nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare privind procedura de adăugare, pentru medicamentul cu DCI Rivaroxabanum și DC Xarelto 10 mg comprimate filmate având indicația „Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți,, se întrunește criteriul 3 din tabelul nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm includerea în Listă a noii concentrații precum și actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Rivaroxabanum prin adăugarea concentrației de 10 mg.

### *Bibliografie:*

1. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
2. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
3. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Xarelto
4. O.M.S. nr. 443/2022 cu modificările și completările ulterioare
5. O.M.S. nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare
6. O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**

