MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RIVAROXABANUM

INDICAȚIE: Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP la adulţi

Data depunerii dosarului	**13.01.2022**
Numărul dosarului	**530**

PUNCTAJ: 55 de puncte

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

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 cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	**comprimate filmate**
Concentraţii	**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. 443/2022 cu ultima completare din data de 07.10.2022

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj cutie cu blistere PP/ Al x 30 comprimate filmate	**316,88 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică cutie cu blistere PP/ Al x 30 comprimate filmate	**10,56 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj cutie cu blistere PP/ Al x 10 comprimate filmate	**111,39 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică cutie cu blistere PP/ Al x 10 comprimate filmate	**11.13 lei**

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

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP la adulţi.	Doza recomandată pentru tratamentul iniţial 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 şi prevenirea recurenţei TVP şi 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**
Tratamentul TVP, al EP și prevenirea recurenţei TVP și a EP	Zilele 1-21	15 mg de două ori pe zi	30 mg
	Începând cu Ziua 22	20 mg o dată pe zi	20 mg
Prevenirea recurenţei TVP și a EP	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 obişnuite 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 şi apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeaşi zi pentru a compensa doza omisă.

2. PRECIZĂRI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în tabelul nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul Xarelto.

Amintim că medicamentul cu DCI Rivaroxabanum este listat în H.G. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022 fiind inclus în SUBLISTA B ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din preţul de referinţă*,, și având alocat simbolul ,,**,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii.

Acest medicament este compensat

- necondiționat pentru următoarea indicație: ,,*prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului*,,.
- condiționat de încheierea contractelor cost-volum pentru indicațiile următoare:

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

..1. Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficienţă cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ II).

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

Protocolul aprobat pentru DCI Rivaroxabanum în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din 09.08.2022 este redat în cele ce urmează:

,, Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 60 cod (B01AF01): DCI RIVAROXABANUM

I. Indicaţii

1. Prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficienţă cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ II). Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 486 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală) - indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum;

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

3. Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului. Prevenirea trombemboliei venoase (TVP) la pacienţii adulţi care sunt supuşi artroplastiei de genunchi se codifică la prescriere prin codul 638 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală);

Prevenirea trombemboliei venoase (TVP) la pacienţii adulţi care sunt supuşi artroplastiei de şold se codifică la prescriere prin codul 633 (conform clasificării internaţionale a maladiilor, revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Indicaţia 1 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficienţă cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ II).

Pacienţi adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, având un scor CHA2DS2-VASC ≥ 2 la bărbaţi sau ≥ 3 la femei, calculat în modul următor:

- insuficienţa cardiacă congestivă (semne/simptome de insuficienţă cardiacă sau evidenţierea unei fracţii de ejecţie VS reduse) - 1 punct

- hipertensiune arterială (valori tensionale în repaus de peste 140/90 mm Hg la cel puţin 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 şi/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

Indicaţia 2 - DCI Rivaroxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde şi al emboliei pulmonare şi în prevenirea recurenţei trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare la pacienţii adulţi.

Pacienţi cu:

- tromboză venoasă profundă, pentru tratamentul în faza acută;

- embolie pulmonară, pentru tratamentul în faza acută;

- tromboză venoasă profundă, pentru prevenirea recurenţelor;

- embolie pulmonară, pentru prevenirea recurenţelor.

Indicaţia 3 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului.

- Pacienţi supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau a genunchiului.

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

- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă sau la cei cu afecţiune hepatică asociată cu risc de sângerare;

- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienţii cu clearance al creatininei < 15 ml/min sau la pacienţii dializaţi;

- La pacienţii cu insuficienţă renală moderată (clearance de creatinină 30 - 49 ml/min) sau severă (clearance de creatinină 15 - 29 ml/min), doza recomandată pentru prevenirea AVC la pacienţii cu fibrilaţie 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 afecţiuni 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, intervenţii chirurgicale recente la nivelul creierului, măduvei spinării sau oftalmologice, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene, malformaţii arteriovenoase, anevrisme vasculare sau anomalii vasculare majore intramedulare sau intracerebrale);

- Nu se recomandă administrarea concomitentă cu anticoagulante parenterale sau cu antivitamine K, cu excepţia protocoalelor de comutare de la un anticoagulant la altul (switch terapeutic) sau în cazul administrării concomitente de heparină nefracţionată în cursul procedurilor intervenţionale;

- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienţii cu sindrom antifosfolipidic;

- Nu se recomandă administrarea rivaroxabanum la pacienţii purtători de proteze valvulare;

- Nu se recomandă administrarea de rivaroxabanum la pacienţii cu embolie pulmonară instabili hemodinamic sau care necesită tromboliză sau embolectomie pulmonară;

- Administrarea de rivaroxabanum trebuie întreruptă cu cel puţin 24 de ore înainte de o intervenţie chirurgicală electivă sau de o procedură invazivă cu risc scăzut de sângerare, şi cu cel puţin 48 de ore înainte de o

intervenţie 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 intervenţie/procedură;

- Nu se recomandă întreruperea tratamentului cu rivaroxabanum la pacienţii supuşi ablaţiei prin cateter pentru fibrilaţie 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 antagonişti ai vitaminei K la rivaroxabanum la pacienţii trataţi pentru prevenirea accidentului vascular cerebral: iniţierea tratamentului cu rivaroxabanum trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este ≤ 3.0;

- De la antagonişti ai vitaminei K la rivaroxabanum la pacienţii trataţi pentru TVP, EP şi prevenirea recurenţei TVP, EP: iniţierea tratamentului cu rivaroxabanum trebuie efectuată după sistarea administrării de antivitamine K, atunci când valoarea INR este ≤ 2.5;

- De la rivaroxabanum la antivitamine K - administrarea rivaroxabanum trebuie continuată cel puţin 2 zile după iniţierea tratamentului cu antivitamine K, după care se determină INR iar administrarea concomitentă de rivaroxabanum şi antivitamine K se continuă până la atingerea unui INR de ≥ 2.

V. Administrare

Indicaţia 1 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea accidentului vascular cerebral şi a emboliei sistemice la pacienţii adulţi cu fibrilaţie atrială non-valvulară şi cu unul sau mai mulţi factori de risc, cum sunt: accidentul vascular cerebral sau accidentul ischemic tranzitor în antecedente; vârsta ≥ 75 ani; hipertensiune arterială; diabet zaharat; insuficienţă cardiacă simptomatică (clasa NYHA ≥ II).

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

- La pacienţii adulţi cu insuficienţă 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 pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 50 - 80 ml/min);

- La pacienţii cu fibrilaţie atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent şi fără insuficienţă 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.

Indicaţia 2 - DCI Rivaroxabanum pentru tratamentul trombozei venoase profunde şi al emboliei pulmonare şi în prevenirea recurenţei trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare la pacienţii adulţi.

- 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 puţin 3 luni) este recomandat la pacienţii cu TVP sau EP provocată de factori de risc tranzitori majori (intervenţie chirurgicală majoră sau traumă recentă);

- La pacienţii 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 pacienţii cu insuficienţă 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 şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP: pacienţii trebuie trataţi 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 şi riscul de sângerare evaluat la pacienţi depăşeşte riscul recurenţei TVP şi 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 şi nu a fost evaluată în studiu clinic.

Indicaţia 3 - DCI Rivaroxabanum pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului.

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului, doza recomandată de rivaroxabanum este de 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, iniţiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 5 săptămâni.

- Pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a genunchiului, doza recomandată de rivaroxabanum este de 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrată oral o dată pe zi, iniţiată în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală şi continuată timp de 2 săptămâni.

VI. Monitorizarea tratamentului

- În timpul tratamentului se recomandă monitorizarea pacienţilor pentru apariţia semnelor de sângerare, şi întreruperea administrării în cazul apariţiei de hemoragii severe.

- Nu este necesară monitorizarea parametrilor de coagulare în timpul tratamentului cu rivaroxaban în practica clinică. În situaţii excepţionale, în care cunoaşterea expunerii la rivaroxaban poate influenţa deciziile clinice, de exemplu în cazul supradozajului şi al intervenţiilor chirurgicale de urgenţă, un test calibrat cantitativ pentru evaluarea activităţii anti-factor Xa poate fi util.

- Administrarea de rivaroxaban în asociere cu dublă terapie antiplachetară la pacienţi cu risc crescut cunoscut de sângerare trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce priveşte prevenirea evenimentelor aterotrombotice. În plus, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie în vederea identificării semnelor şi simptomelor de complicaţii hemoragice şi anemie, care pot apărea după iniţierea tratamentului. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

VII. Prescriptori:

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

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

- pentru indicaţia 3: medici din specialitatea ortopedie şi traumatologie,,.

Amintim că în H.G. nr. 720/2008 actualizat cu ultima completare din data de 25.03.2022 se menționează că pentru concentrațiile de Rivaroxabanum de 15 mg şi 20 mg sunt încheiate contractele cost-volum.

Amintim că aceste contracte se derulează pe o anumită perioadă de timp, conform OMS 861/2014 actualizat.

În contextul în care contractul cost-volum pentru Rivaroxabanum având concentrațiile de 15 mg şi 20 mg și indicația ,,*Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP), al emboliei pulmonare (EP), precum şi prevenirea TVP recurente şi a EP recurente.*,, își încetează valabilitatea și nu va fi prelungit, putem considera că DCI Rivaroxabanum având concentrația de 10 mg, forma farmaceutică comprimat filmat și indicația amintită la punctul 1.9 se încadrează ca **DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă.**

3. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR): HAS - Haute Autorité de Santé

Beneficiul terapeutic aferent tehnologiei cu DCI Rivaroxabanum și DC Xarelto 10 mg comprimate filmate indicată pentru categoria de pacienți acoperită de indicația menționată la punctul 1.9. a fost considerat **important,** în opinia Comisiei pentru Transparență, conform rapoartelor publicate pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale, datate 24 ianuarie 2018, respectiv 17 octombrie 2018.

3.2. *ETM bazată pe cost-eficacitate*

3.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

La data de 25 iulie 2012 pe site-ul NICE a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Rivaroxabanum, având nr. 261. Conform acestui document, tehnologia Xarelto este recomandată ca opțiune pentru tratarea trombozei venoase profunde și prevenirea trombozei venoase profunde recurente și a emboliei pulmonare după un diagnostic de tromboză venoasă profundă acută la adulți.

Dovezile clinice analizate de către experții evaluatori au provenit din studiile clinice cu protocol EINSTEIN-DVT și EINSTEIN-Extension.

La data de 26 iunie 2013 pe site-ul NICE a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Rivaroxabanum, având nr. 287. Conform acestui document, tehnologia Xarelto este recomandată ca opțiune pentru tratarea emboliei pulmonare și prevenirea trombozei venoase profunde recurente și a emboliei pulmonare.

Dovezile clinice analizate de către experții scoțieni au provenit din studiul clinic cu protocol EINSTEIN- PE.

Având în vedere cele 2 rapoarte de evaluare publicate de către NICE cu recomandările favorabile rambursării, considerăm că nu există nicio restricție față de RCP Xarelto în rambursarea terapiei cu DCI Rivaroxabanum în Marea Britanie pentru indicația amintită la punctul 1.9.

3.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

La data de 13 februarie 2012 a fost publicat pe site-ul SMC raportul de evaluare a tehnologiei Xarelto cu nr. 755/12. Conform raportului publicat, medicamentul cu DCI Rivaroxabanum este recomandat ca tratament pentru tromboza venoasă profundă și ca prevenție pentru recurenţa TVP şi a EP la adulţi.

Dovezile clinice analizate de către experții scoțieni au provenit din studiile clinice cu protocol EINSTEIN-DVT și EINSTEIN-Extension. Rezultatele acestor studii au evidențiat că rivaroxaban nu este inferior tratamentului anticoagulant standard, reprezentat de o heparină cu greutate moleculară mică în asociere cu un antagonist al vitaminei K pentru tratamentul TVP proximale și prevenirea recurenței acesteia.

În opinia experților scoțieni experiența cu rivaroxaban administrat mai mult de 12 luni în această indicație este limitată, prin urmare nu a putut fi demonstrată cost-eficiența tratamentului administrat pe o perioadă nedeterminată.

Comparatorii pentru tehnologia Xarelto validați de către evaluatorii scoțieni au fost:

- heparina cu greutate moleculară mică (bemiparină, dalteparină, enoxaparină, tinzaparină) și fondaparinux pentru tratamentul trombozei venoase profunde proximale (TVP), urmată de
- antagoniștii vitaminei K (warfarină) pentru prevenirea TVP recurentă și embolie pulmonară (EP) după o TVP acută la adulți.

La data de 11 martie 2013 pe site-ul SMC a fost publicat raportul de evaluare a tehnologiei Xarelto cu nr. 852/13. Conform raportului publicat, medicamentul cu DCI Rivaroxabanum este recomandat ca tratament pentru embolia pulmonară și ca prevenție pentru recurenţa TVP şi a EP la adulţi.

Dovezile clinice analizate de către experții scoțieni au provenit din studiile clinice cu protocol EINSTEIN-PE și EINSTEIN-Extension. Aceste studii au fost de fază III, randomizate, primul având un design deschis, iar cel de-al dolea având un design dublu-orb. Aceste studii au evaluat eficacitatea și siguranța terapiei cu rivaroxaban administrată pe anumite perioade de timp la următoarele categorii de pacienți:

- pacienții cu embolie pulmonară acută, care au asociat sau nu tromboză venoasă profundă;
    - pentru această categorie de pacienți rivaroxaban a fost administrat pe o perioadă de 3 luni, 6 luni și 12 luni (în primul studiu),
- pacienții tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară confirmată;
    - pentru această categorie de pacienți rivaroxaban a fost administrat pe o perioadă de 6-12 luni (în cel de-al doliea studiu).

Dovezile prezentate de către solicitant și analizate de către experții scoțieni au evidențiat că rivaroxaban nu a fost inferior unui regim care a inclus o heparină cu greutate moleculară mică și un antagonist al vitaminei K pentru tratamentul emboliei pulmonare și prevenirea recurenței trombozei venoase profunde sau a emboliei pulmonare.

Experiența terapiei cu rivaroxaban cu administrare pe o perioadă mai mare de 12 luni este limitată și prin urmare nu a putut fi demonstrată cost-eficiența tratamentului pe o perioadă nedeterminată.

Comparatorii tehnologiei Rivaroxaban validați de către experții scoțieni au fost:

1. dalteparina + warfarina
2. enoxaparina + warfarina
3. tinzaparina + warfarina.
4. fondaparina**.

Fondaparina, conform raportului scoțian datat 2013, a fost autorizată doar pentru tratamentul emboliei pulmonare acute și nu a fost avizat pentru rambursare de către experții evaluatori.

Având în vedere cele 2 rapoarte de evaluare publicate cu recomandările favorabile rambursării a DCI Rivaroxabanum în Scoția, considerăm că nu există nicio restricție față de RCP Xarelto în rambursarea acestei terapii pentru indicația amintită la punctul 1.9.

3.2.3 *IQWIG - Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit imGesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss*

Pe site-urile germane IQWIG și G-BA nu sunt publicate rapoartele de evaluare a DCI Rivaroxabanum cu indicația amintită la punctul 1.9.

În acest context, precizăm că solicitantul a declarat că în Germania, Xarelto de concentrație 10 mg este inclus în ghidurile terapeutice G-BA fără restricții față de RCP, nefiind evaluat de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea (medicament lansat înainte de anul 2011). În opinia solicitantului, prezentarea acestui aspect reprezintă un argument adecvat pentru a fi acordate 15 puncte.

Ca răspuns la declarația reprezentantului DAPP, DETM amintește precizările punctului 1 din cuprinsul notei aferente tabelului nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat: ,,***Pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor*** *DCI-uri noi,* ***DCI compensată cu extindere de indicaţie autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 şi medicamentul este rambursat în Marea Britanie şi Germania****, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât şi pentru IQWIG/G-BA,,.*

În urma consultării site-ului Community Register, a rezultat că:

- unica indicație aprobată de către Comisia Europeană înainte de anul 2011, respectiv în anul 2010 pentru medicamentul Xarelto 10 mg comprimate filmate a fost: ,,*Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de elecţie pentru substituţia şoldului sau genunchiului (proteză totală a şoldului sau genunchiului).,,*
- indicația aferentă medicamentului Xarelto supusă prezentei evaluării a fost aprobată de către Comisia Europeană la data de 19 octombrie 2017.

Așadar, în cazul Rivaroxabanum cu indicația ,,*Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP la adulţi,,* nu pot fi acordate din oficiu 15 puncte pentru NICE, cât şi pentru IQWIG/G-BA.

4. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI RIVAROXABANUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ŞI MAREA BRITANIE

În tabelul următor sunt prezentate informații furnizate de către solicitant privind rambursarea medicamentului cu DCI Rivaroxabanum în statele membre ale UE și Marea Britanie.

Tabel nr. 1 : Rambursarea medicamentului Xarelto în statele membre UE și Marea Britanie

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)
1.	Austria	Da
2.	Bulgaria	Da
3.	Belgia	Da
4.	Cipru	Da
5.	Croația	Da
6.	Republica Cehă	Nu
7.	Danemarca	Da
8.	Estonia	Nu
9.	Finlanda	Da
10.	Franța	Da
11.	Germania	Da
12.	Grecia	Da
13.	Italia	Da
14.	Ungaria	Da
15.	Irlanda	Da
16.	Letonia	Nu
17.	Luxemburg	Da
18.	Malta	Nu
19.	Marea Britenie	Da
20.	Polonia	Da
21.	Olanda	Da
22.	Portugalia	Da
23.	Slovacia	Da
24.	Slovenia	Da
25.	Spania	Da
26.	Suedia	Da

5. COSTURILE TERAPIEI

Medicamentul comparator propus de către solicitant pentru tehnologia Xarelto are DCI Enoxaparinum și următoarele DC:

1. Clexane 2000 UI (20 mg)/0,2 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută
2. Clexane 4000 UI (40 mg)/0,4 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută
3. Clexane 6000 UI (60 mg)/0,6 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută
4. Clexane 8000 UI (80 mg)/0,8 ml soluţie injectabilă în seringă preumplută.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022, medicamentul cu DCI Enoxaparinum este listat la pozițiile:

- 208 în SUBLISTA B, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din preţul de referinţă
- 2 în P9.3: Transplant hepatic, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul

ambulatoriu şi spitalicesc, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,

- 4 în P9.4: Transplant renal, transplant combinat de rinichi şi pancreas, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,
- 1, în P9.6: Transplant pulmonar, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,
- 5, în P10: Programul naţional de supleere a funcţiei renale la bolnavii cu insuficienţă renală cronică, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%.

Medicamentul din pozițiile 208 și 5, este adnotat cu simbolul ,,**,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii.

Conform Legii nr. 95/2006 actualizate, cu ultima completare din data de 31.08.2022, art. 241 nr. (4) *,,Prescrierea medicamentelor se face cu respectarea protocoalelor terapeutice, elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii, aprobate prin ordin al ministrului sănătăţii şi al preşedintelui CNAS, iar pentru medicamentele care nu au protocol terapeutic, prescrierea se face cu respectarea indicaţiilor, dozelor şi contraindicaţiilor din rezumatul caracteristicilor produsului în limita competenţei medicului prescriptor,,.*

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 09.08.2022 protocolul de prescriere a DCI Enoxaparinum este următorul:

,,Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ŞI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) şi embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicaţie frecventă atât la pacienţii supuşi unei intervenţii chirurgicale majore (orice intervenţie chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât şi la cei cu afecţiuni medicale cu un grad redus de imobilizare.

I. Pacienţii eligibili pentru profilaxia şi tratamentul TEV sunt:

1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de şold şi de genunchi, chirurgia fracturilor şoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervenţiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicaţii tromboembolice.

Profilaxia complicaţiilor tromboembolice este obligatorie:

a. după artroplastia de şold;

b. după artroplastia de genunchi;

c. după fracturi de şold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;

d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenţei altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliţi de medicul specialist;

e. în leziunile traumatice izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alţi factori de risc (evaluare individuală);

f. în chirurgia artroscopică, la pacienţi cu factori de risc suplimentari sau după intervenţii prelungite sau complicate;

g. în chirurgia tumorală.

2. Pacienţii oncologici supuşi intervenţiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/pelvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum şi pacienţii neoplazici care au recurenţă de tromboembolie venoasă.

3. Pacienţii cu boli neurologice care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă (accidentul vascular ischemic acut este principala afecţiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

4. Alte situaţii: gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent - patologie ginecologică, contraindicaţii la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

II. Tratament (doze, perioada de tratament):

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tip HGMM	Indicaţii autorizate în trombo-profilaxie	Doze recomandate	Durata
Dalteparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare	Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	5000 UI/zi	Durata medie e de 5 - 7 zile;
	Profilaxia trombozelor la pacienţii constrânşi la limitarea mobilizării datorită unor afecţiuni medicale acute	5000 UI/zi	Durata medie e de 12 până la 14 zile în cazul pacienţilor cu mobilitate restricţionată
Enoxaparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	40 mg/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia tromboembolismului venos la pacienţii imobilizaţi la pat datorită unor afecţiuni medicale acute, inclusiv insuficienţă cardiacă, insuficienţă respiratorie, infecţiile severe şi bolile reumatismale	40 mg/zi	Minimum 6 zile şi va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului
Nadroparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,3 ml/zi	Durata medie e de 7 - 10 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	0,3 ml şi/sau 0,4 ml şi/sau 0,6 ml/zi în funcţie de greutatea pacientului şi de momentul operator	Durata medie e de 7 - 10 zile;
Reviparinum	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală	0,25 ml/zi - risc moderat;	Durata medie e de 7 - 14 zile;
	Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică	0,6 ml/zi	Durata medie e de 7 - 14 zile;
Tinzaparinum	Profilaxia bolii trombo- (Notă G&G: lipsă text)	3500 UI/zi	Durata medie 7 - 10 zile
Rivaroxabanum (a se vedea şi protocolul B01AF01)	Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului	10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrat oral o dată pe zi	Tratament iniţiat în primele 6 până la 10 ore de la intervenţia chirurgicală şi continuat: • 5 săptămâni pentru indicaţia în chirurgia şoldului; • 2 săptămâni pentru indicaţia în chirurgia genunchiului;

Apixabanum (a se vedea şi protocolul B01AF02)	prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care sunt supuşi unei intervenţii chirurgicale de artroplastie a şoldului sau genunchiului	2,5 mg administrat oral de 2 ori/zi	Tratament iniţiat în primele 12 până la 24 de ore de la intervenţia chirurgicală şi continuat: • 32 de zile pentru artroplastia de sold • 10 până la 14 zile pentru artroplastia de genunchi
Dabigatranum etexilatum (a se vedea şi protocolul B01AE07)	Prevenţia primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienţii adulţi care au suferit o intervenţie chirurgicală de protezare completă a genunchiului	110 mg administrat oral de 2 ori/zi	Tratament iniţiat cu 110 mg în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenţiei chirurgicale şi continuat cu 220 mg/zi timp de 10 zile

Durata tromboprofilaxiei prelungite este următoarea:

1. Pacienţii cu chirurgie ortopedică majoră

Pentru pacienţii la care s-a efectuat o artroplastie de şold, de genunchi sau o intervenţie pentru o fractură de şold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la 28 - 35 zile. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat şi ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operaţie. De asemenea, în toate cazurile cu indicaţie de profilaxie a complicaţiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

2. Pacienţii oncologici:

a. La pacienţii cu risc foarte înalt, tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi până la 40 de zile după operaţie;

b. În tratamentul pacienţilor cu TEV confirmat pentru a preveni recurenţa, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru minim 6 luni.

3. Pacienţii cu boli neurologice imobilizaţi

a. La pacienţii cu factori de risc pentru TEV şi mobilitate restricţionată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;

b. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).

4. Alte situaţii:

a. gravide cu trombofilii şi istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic şi antecedente de avort recurent-patologie ginecologică - vezi Boala tromboembolică în sarcină şi lehuzie (www.ghiduriclinice.ro)

b. Pentru pacienţii cu tromboză venoasă profundă ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

III. Monitorizarea tratamentului

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicaţie hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul şi va trimite de urgenţă pacientul la medicul specialist.

IV. Criterii de excludere din tratament:

a. stări hemoragice;

b. insuficienţă renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

V. Reluarea tratamentului

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboflebită profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgenţă, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

VI. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise iniţial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie,,.

Prin urmare, având în vedere

- prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat privind comparatorul,
- indicația aferentă DCI Rivaroxabanum supusă acestei evaluări precum și
- protocolul de prescriere a medicamentului cu DCI Enoxaparinum,

precizează că în cazul medicamentului cu DCI Enoxaparinum nu sunt respectate prevederile legislative pentru a fi încadrat ca terapie comparator.

Așadar, impactul bugetar nu poate fi estimat pentru tehnologia Xarelto.

6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. DCI-uri cunoscute care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	**15**
2. DCI-uri cunoscute, care au primit avizul pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie	**15**
3. DCI-uri cunoscute pentru care nu s-a emis raport de evaluare din partea autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania	**0**
4. Statutul de compensare a DCI Rivaroxabanum în statele membre ale UE şi Marea Britanie	**25**
5. Costurile terapiei: Impactul bugetar al tehnologiei cu DCI Rivaroxabanum nu poate fi estimat	**-**
TOTAL	**55 de puncte**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Rivaroxabanum** având indicația ,,***Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) şi al emboliei pulmonare (EP) şi prevenirea recurenţei TVP şi a EP la adulţi,,*** **nu întrunește punctajul de includere în *Lista*** ***care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.***

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU