



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: EDOXABANUM**

**INDICAȚIE: *tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și EP recurente la adulți (pentru pacienți cu EP instabili din punct de vedere hemodinamic)***

**Data deounerii dosarului**  
**Numărul dosarului**

**06.10.2020**  
**15786**

**PUNCTAJ: 70**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Edoxabanum  
1.2. DC: Roteas 30 mg comprimate filmate  
1.3. Cod ATC: B01AF03  
1.4. Data eliberării APP: 19/04/2017  
1.5. Deținătorul de APP: Berlin-Chemie AG, Germania  
1.6. Tip DCI: nouă  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>comprimat filmat</b>
<b>Concentrație</b>	<b>30 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>orală</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu blist. PVC/Al x 30 compr. film.</b>

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020 :

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>333,83 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>11,12 lei</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Roteas 30 mg comprimate filmate :

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și EP recurente la adulți (pentru pacienți cu EP instabili din punct de vedere	Doza recomandată este de 60 mg edoxaban o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulante parenterale timp de cel puțin 5 zile.  Doza recomandată este de 30 mg edoxaban o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici: <ul style="list-style-type: none"><li>• Insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei (ClCr) 15 – 50 ml/minut)</li><li>• Greutate corporală scăzută ≤ 60 kg</li><li>• Utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai</li></ul>	Durata medie a tratamentului nu este menționată.  Durata tratamentului pentru TVP și EP (tromboembolie venoasă, TEV) și pentru prevenirea TEV recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic. O durată scurtă a tratamentului (de cel puțin 3 luni) trebuie să se bazeze pe factorii de risc tranzitorii (de exemplu intervenție chirurgicală recentă,

hemodinamic)	glicoproteinei P (gp P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol	traumatism, imobilizare), iar duratele mai prelungite trebuie să se bazeze pe factorii de risc permanenți sau pe caracterul idiopatic al TVP sau EP.
--------------	--	--

## 2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

### 2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Conform informațiilor prezentate în ultimul raport de evaluare tehnică a medicamentului cu DCI Edoxabanum și DC Lixiana 30 mg, comprimate filmate având indicația „*Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și EP recurente la adulți,*” publicat pe site-ul autorității competente în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța, beneficiul terapeutic aferent medicamentului amintit a fost considerat **important** de către Comisia pentru Transparență. Datat 24 ianuarie 2018, raportul prezintă locul edoxabanului în strategia terapeutică a patologiei precizate, respectiv ca terapie de linia I, precum și nivelul de rambursare propus: 65%.

### 2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Publicat la data de 26 August 2015 (ta 354) pe site-ul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence*, raportul tehnic aferent medicamentului edoxaban evaluat pentru indicația menționată la punctul 1.9., prezintă **avizul favorabil rambursării, fără restricții față de RCP Roteas 30 mg comprimate filmate**. În raport este menționată forma farmaceutică comprimat filmat și concentrația de 30 mg corespunzătoare medicamentului edoxaban (DC: Lixiana).

### 2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Raportul tehnic aferent medicamentului edoxaban evaluat pentru indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul Consorțiului Scoțian al Medicamentelor la data de 09 octombrie 2015. Având nr. 1090/15, raportul prezintă **avizul favorabil** rambursării medicamentului amintit, **fără restricții față de RCP**.

În raport este menționat medicamentul Lixiana cu forma farmaceutică comprimat filmat și concentrație 30mg.



## 2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului edoxaban cu indicația „*tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și EP recurente la adulți*„. Raportul are nr. A15-29 și este datat 28 octombrie 2015. Factorul decizional în stabilirea existenței unui beneficiu adițional al terapiei evaluate comparativ cu terapia rambursată, respectiv warfarina, este reprezentat de către G-BA, conform informațiilor prezentate în documentul publicat.

## 2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Conform raportului publicat pe site-ul Comitetului Federal German datat 21 ianuarie 2016 medicamentul edoxaban cu indicația amintită la punctul 1.9 este **rambursat fără restricție față de RCP doar Roteas 60 mg comprimate filmate.**

## 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că medicamentul cu DCI Edoxabanum este rambursat în următoarele state membre ale Uniunii Europene: Austria, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Germania, Ungaria, Irlanda, Islanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Suedia și Marea Britanie.

## 4. COSTURILE TERAPIEI

Medicamentele comparator propuse de către aplicant sunt următoarele: Xarelto 15 sau 20 mg și Eliquis 2,5 mg. Aceste medicamente având DCI: Rivaroxabanum și Apixabanum, aparțin aceleași clase terapeutice din care face parte edoxabanum și sunt listate în H.G. nr. 720/2008 actualizat, versiune republicată în: Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020, fiind menționate în SUBLISTA B aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință. Amintim că medicamentele cu DCI Apixabanum și Rivaroxabanum sunt menționate de 2 ori în cadrul aceleiași subliste, una dintre cele 2 precizări fiind adnotată cu „Ω „. Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu <sup>Ω</sup> se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Conform rapoartelor publicate pe site-ul ANMDMR cu nr. 36839/03.12.2015 și 3056/11.08.2014, aferente medicamentelor Apixabanum și respectiv Rivaroxabanum evaluate pentru *tratamentul trombozei venoase profunde*



(TVP), al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și a EP recurente la adulți, punctajul acordat în urma evaluării a fost corespunzător admiterii în Listă condiționată de încheierea contractelor cost-volum.

Aspectele privind comparatorul prevăzute în O.M.S. nr. 1353 din 30 iunie 20202, art 1, pc 3., sunt următoarele: **“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 aceleiași segment populațional sau aceleiași 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 cost-volum-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”. Prin urmare, aceste 2 medicamente pot fi considerate comparatori pentru DCI Edoxabanum.

#### Calculul costului terapiei cu DCI Edoxabanum (DC Roteas 30 mg)

#### Edoxabanum (DC Roteas 30 mg)

Roteas 30 mg comprimat filmat (Berlin-Chemie AG, Germania) este comercializat în cutie cu blistere PVC/Al x 30 comprimate filmate cu un preț, cu amănuntul maximal cu TVA de **333,83 lei**.

Conform RCP-ului, pentru tratamentul TVP, tratamentul EP și prevenirea TVP și EP recurente (TEV) doza recomandată este de 60 mg edoxaban o dată pe zi, după administrarea inițială de anticoagulante parenterale timp de cel puțin 5 zile. Durata tratamentului pentru TVP și EP (tromboembolie venoasă, TEV) și pentru prevenirea TEV recurente trebuie individualizată după evaluarea atentă a beneficiului tratamentului raportat la riscul hemoragic.

Doza recomandată este de 30 mg edoxaban o dată pe zi la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici:

- Insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei (ClCr) 15 – 50 ml/minut)
- Greutate corporală scăzută ≤ 60 kg
- Utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P (gp P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol

Durata terapiei per pacient, conform RCP, sau mediana duratei de tratament din studiile clinice care au stat la baza autorizării 1 an, minim 3 luni.

Conform RCP, **costul anual** al terapiei pentru Edoxabanum (DC Roteas 30 mg) este de **4058.8 lei** (1 comprimat filmat/zi x 365x 11,12 lei). Am considerat prețul pe comprimat de 11.12 lei în calculul costului terapiei.



Conform adresei depuse în documentația nr. 15786/06.10.2020, Berlin Chemie A. Menarini SRL, reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață Berlin-Chemie AG, Germania, își exprimă intenția privind angajarea într-un mecanism cost-volum sau cost volum - rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă pentru indicația :

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și EP recurente la adulți, la pacienții cu unul sau mai mulți dintre următorii factori clinici:

- Insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei (ClCr) 15 – 50 ml/minut)
- Greutate corporală scăzută  $\leq 60$  kg
- Utilizarea concomitentă a următorilor inhibitori ai glicoproteinei P (gp P): ciclosporină, dronedaronă, eritromicină sau ketoconazol.

#### **Rivaroxabanum (Xarelto 15 sau 20 mg)**

Xarelto 15 sau 20 mg comprimate filmate (BAYER PHARMA AG - GERMANIA) este comercializat în cutie cu blistere PP/Al x 98 comprimate filmate cu un preț, cu amănuntul maximal cu TVA de **984,74 lei** (pentru ambele concentrații). Am considerat prețul pe comprimat **10,04 lei** în calculul costului terapiei.

Conform protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 205 cod B01AF01: DCI RIVAROXABANUM 10 mg, 15 mg, 20 mg - Introdus prin O. nr. 1.463/1.036/2016 de la data de 27 decembrie 2016) în Ordinul Nr. 1.301/500/2008 cu modificările ulterioare dozele utilizate tratamentul trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare și în prevenirea recurenței trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare la pacienții adulți sunt următoarele:

- 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.

Costul anual al terapiei cu Xarelto 15 sau 20 mg, care include și perioada de inducție de 3 săptămâni este:  $421,68 + 3443,72 = 3865.4$  lei.



### **Apixabanum (Eliquis 2,5 mg)**

Apixabanum 5 mg comprimate filmate (BRISTOL-MYERS SQUIBB / PFIZER EEIG - MAREA BRITANIE) este comercializat în cutie cu blistere PVC/PVDC/Al x 60 comprimate filmate cu un preț, cu amănuntul maximal cu TVA de **343,64 lei**. Am considerat prețul pe comprimat **5,72 lei** în calculul costului terapiei.

Apixabanum 2,5 mg comprimate filmate (BRISTOL-MYERS SQUIBB / PFIZER EEIG - MAREA BRITANIE) este comercializat în cutie cu blistere PVC/PVDC/Al x 60 comprimate filmate cu un preț, cu amănuntul maximal cu TVA de **337,14 lei**. Am considerat prețul pe comprimat **5,62 lei** în calculul costului terapiei.

Conform RCP-ului și Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 195 cod B01AF02 (Ordinul Nr. 1.301/500/2008 cu modificările ulterioare) dozele recomandate pentru DCI Apixabanum în tratamentul pacienților cu tromboză venoasă profundă, al emboliei pulmonare, prevenirea trombozei venoase profunde recurente și a emboliei pulmonare recurente sunt următoarele:

- Pentru tratamentul trombozei venoase profunde sau a emboliei pulmonare, doza recomandată de apixabanum este de 10 mg administrată oral de două ori pe zi (2 comprimate de 5 mg x 2/zi) în primele 7 zile, urmată din ziua 8 de 5 mg de două ori pe zi timp de minim 3 luni.

- În caz de TVP sau EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP sau EP neprovocată sau TVP sau EP recurentă în antecedente, trebuie luată în considerare o durată mai lungă a tratamentului iar doza de apixabanum trebuie scăzută după 6 luni la 2,5 mg de două ori pe zi.

Costul anual al terapiei cu Eliquis 5 mg comprimate filmate și Eliquis 2,5 mg comprimate filmate, calculat cu o perioada de inducție de 7 zile este de: **4220,08 lei** ( $7 \times 4 \times 5,72 + 6 \times 30 \times 2 \times 5,72 + 2 \times 178 \times 5,62$ ).

Din compararea costurilor anuale calculate se observă că terapia cu medicamentul Edoxabanum (DC Roteas 30 mg) ar produce cheltuieli bugetare, cu **5%** mai mari comparativ cu terapia cu **Rivaroxabanum (Xarelto 15 sau 20 mg)**, determinând un impact bugetar pozitiv, respectiv ar produce economii bugetare de **3,82%** față de tratamentul cu **Apixabanum (Eliquis 5 mg și Eliquis 2,5 mg)**, determinând un impact bugetar neutru față de acest comparator.

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1, lit. k [...] „se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe "procent" de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90%



este mai mare sau egală ca 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”

DC	Cost tratament lunar	Coplața pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplața pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Salariul minim brut Febr 2021	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)	50% din grad maxim de îndatorare
Roteas 30 mg	338,23 lei	169,11 lei	270,59 lei	2300 lei	460 lei	230 lei

## 5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. HAS –Beneficiu terapeutic important	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC)	15
2.2. IQWIG / G-BA - rapoarte de evaluare publicate; G-BA prezintă avizul pozitiv pentru rambursare a DCI Edoxabanum aferent concentrației de 60 mg	0
<b>3. Statutul de compensare pentru DCI Edoxabanum în statele membre ale UE: 14 de state membre ale UE rambursează acest medicament</b>	25
<b>4. Costurile terapiei</b>	
Impactul bugetar aferent terapiei cu Edoxabanum este neutru	15
<b>TOTAL</b>	<b>70 puncte</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Edoxabanum și DC Roteas 30 mg comprimate filmate evaluat pentru indicația „*Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP), prevenirea TVP și EP recurente la adulți (pentru pacienți cu EP*





**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](http://www.anm.ro)

*instabili din punct de vedere hemodinamic),, întrunește punctajul de admitere **conditionată** în Lista care cuprinde 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, în Sublista B cu un nivel de compensare 50%.*

Raport finalizat la data de: 30.03.2021

**Director DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

