

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO
PROTOKOLAS**

_2019-05-14
(data)

Vilnius
(sudarymo vieta)

Vertinimas

pirminis
patikslintas

Paskutinio vertinimo protokolo, kuris tikslinamas, data ir Nr.

I. DUOMENYS APIE PARAIŠKĄ

1.1	Paraiškos registracijos data ir numeris	2019-02-26
1.2	Pareiškėjas	UAB „Bayer“
1.3	Vaistinio preparato gamintojas	Bayer

II. DUOMENYS APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

2.1	Vaistinio preparato bendrinis pavadinimas	Rivaroxabanas		
2.2	Vaistinio preparato ATC kodas	B01AF01		
2.3	Vaistinio preparato pavadinimas	Xarelto		
2.4	Vaistinio preparato forma	Vaistinio preparato stiprumas	Vaistinio preparato dozuočių skaičius pakuotėje	
2.4.1	Plėvele dengtos tabletės	2,5mg	N56	

III. DUOMENYS APIE KOMPENSAVIMO SĄLYGAS

3.1	Kompensavimas	Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašas (A sąrašas) <input checked="" type="checkbox"/> Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų sąrašas <input type="checkbox"/>		
3.2	Kompensavimo lygmuo	100 proc. <input checked="" type="checkbox"/> 80 proc. <input type="checkbox"/>	90 proc. <input type="checkbox"/> 50 proc. <input type="checkbox"/>	
3.3	Prašomos kompensuoti indikacijos pavadinimas*	Indikacijos pagal TLK-10-AM kodas ir pavadinimas		Papildomi apribojimai ir sąlygos
3.3.1	III ir IV funkcinės klasės krūtinės angina	I20	Krūtinės angina	kartu esant ligos kodams I25.0 arba I25.1.
3.3.2	Persirgta miokardo infarktas	I25.2	Senas miokardo infarktas	
3.3.3	Po širdies kateterinio arba chirurginio gydymo.	Z95.1, Z95.5	Aortokoronarinė jungtis, Koronarinis angioplastinis implantas ar transplantatas	

*Duomenys pagal paraišką įrašyti vaistinį preparatą į kompensavimo sąrašus

VI. FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS ĮVERTINIMAS BALAIS

(Pildoma kiekvienai indikacijai atskirai)

- Pareiškėjo pateikta farmakoekonominė analizė **neturi** trūkumų
 Pareiškėjo pateikta farmakoekonominė analizė **turi** trūkumų

Farmakoekonominė nauda nustatoma tik tuo atveju, jei farmakoekonominė analizė neturi esminių trūkumų. Esminiais trūkumais laikomi 6.2, 6.3.1 ir 6.3.2 papunkčiuose nurodyti farmakoekonominės analizės trūkumai.

Farmakoekonominės analizės aprašymas

6.1	Indikacija	I20 Krūtinės angina, kartu esant ligos kodams I25.0 arba I25.1. I25.2 Senas miokardo infarktas Z95.1, Z95.5 Aortokoronarinė jungtis, Koronarinis angioplastinis implantas ar transplantatas
6.2	Gydymo rezultatų pagrindumas ir šaltiniai	<p>COMPASS (2018). Dvigubai aklas, randomizuotas, daugiacentris, placebo kontroliuojamas, III fazės klinikinis tyrimas. Tyrime dalyvavo 27395 pacientai, iš kurių 24824 pacientai sirgo vainikinių arterijų liga ir kuriems buvo didelė išeminių reiškinių rizika. Pacientams santykiu 1:1:1 buvo paskirtas gydymas <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg du kartus per parą + acetilsalicilo rūgštis 100 mg vieną kartą per parą, <i>Rivaroxabanum</i> 5 mg du kartus per parą + placebo arba placebo + acetilsalicilo rūgštis 100 mg vieną kartą per parą. Lyginamosios grupės buvo panašios pagal pirminius demografinius ir kliniskus duomenis. Pirminis vertinimo rodiklis buvo sudėtinė vertinamoji baigtis, kurią sudarė mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų, miokardo infarktas ir insultas. <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg, vartojamas 2 kartus per parą derinant su acetilsalicilo rūgštimi 100 mg vieną kartą per parą, buvo pranašesnis už acetilsalicilo rūgštį 100 mg mažinant pirminės sudėtinės vertinamosios baigties, kurią sudarė mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų, miokardo infarktas ir insultas, atvejus. Sudėtinė vertinamoji baigtis, kurią sudarė mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų, miokardo infarktas ir insultas skiriant <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg du kartus per parą + acetilsalicilo rūgštis 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 4,2% pacientų ir skiriant acetilsalicilo rūgštį 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 5,6% pacientų, rizikos santykis 0,74; 95% PI 0,65-0,86, p<0,0001. Mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų, miokardo infarkto ir insulto rizika skiriant gydymą su <i>Rivaroxabanum</i> sumažinama net 26%. Insultas skiriant <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg du kartus per parą + acetilsalicilo rūgštis 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatytas 0,9% pacientų ir skiriant acetilsalicilo rūgštį 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatytas 1,6% pacientų, rizikos santykis 0,56; 95% PI 0,42-0,75, p<0,0001. Miokardo infarktas skiriant <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg du kartus per parą + acetilsalicilo rūgštis 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatytas 2,0% pacientų ir skiriant acetilsalicilo rūgštį 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatytas 2,4% pacientų, rizikos santykis 0,86; 95% PI 0,70-1,05, p=0,15. Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų skiriant <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg du kartus per parą + acetilsalicilo rūgštis 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 1,7% pacientų ir skiriant acetilsalicilo rūgštį 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 2,2% pacientų, rizikos santykis 0,75; 95% PI 0,60-0,93, p=0,010. Geriausi rezultatai yra pasiekiami vertinant pacientus, kuriems kartu su vainikinių arterijų liga yra nustatytas cukrinis diabetas arba periferinių arterijų liga arba neseniai buvęs miokardo infarktas. Skiriant <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg du kartus per parą + acetilsalicilo rūgštis 100 mg vieną kartą per parą, lyginant su acetilsalicilo rūgštimi 100 mg vieną kartą per parą, mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų, miokardo infarkto ir insulto dažnis sumažinamas</p>

		<p>33% vertinant pacientus, kuriems kartu su vainikinių arterijų liga yra periferinė arterijų liga; 28% vertinant pacientus, kuriems kartu su vainikinių arterijų liga yra cukrinis diabetas ir 30% vertinant pacientus, kuriems su vainikinių arterijų liga dviejų metų laikotarpyje buvo įvykęs miokardo infarktas. Sudėtinė vertinamoji baigtis, kurią sudarė išeminis insultas, miokardo infarktas, ūminė galūnių išemija ar mirtis nuo koronarinės širdies ligos skiriant <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg du kartus per parą + acetilsalicilo rūgštis 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 3,60% pacientų ir skiriant acetilsalicilo rūgštį 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 4,98% pacientų, rizikos santykis 0,72; 95% PI 0,62-0,83, $p < 0,0001$. Sudėtinė vertinamoji baigtis, kurią sudarė išeminis insultas, miokardo infarktas, ūminė galūnių išemija ar kardiovaskulinė mirtis skiriant <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg du kartus per parą + acetilsalicilo rūgštis 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 4,20% pacientų ir skiriant acetilsalicilo rūgštį 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 5,69% pacientų, rizikos santykis 0,73; 95% PI 0,64-0,84, $p < 0,0001$. Mirtis nuo bet kokios priežasties skiriant <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg du kartus per parą + acetilsalicilo rūgštis 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 3,15% pacientų ir skiriant acetilsalicilo rūgštį 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 4,10% pacientų, rizikos santykis 0,77; 95% PI 0,65-0,90, $p = 0,0012$. Pacientams, gydytiems <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg du kartus per parą derinant su acetilsalicilo rūgštimi 100 mg vieną kartą per parą, reikšmingai padažnėjo pirminės saugumo vertinamosios baigties (didžiojo kraujavimo reiškinių) atvejų, palyginti su pacientais, kurie vartojo acetilsalicilo rūgštį 100 mg vieną kartą per parą (3,2% pacientų vs 1,9% pacientų). Vertinant kraujavimą į kaukolės vidų ar mirtiną kraujavimą statistškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta. Sudėtinė grynosios klinikinės naudos vertinamoji baigtis, kurią sudarė išeminis insultas, miokardo infarktas, mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų, mirtinas kraujavimas ir simptominis kraujavimas į kritinį organą skiriant <i>Rivaroxabanum</i> 2,5 mg du kartus per parą + acetilsalicilo rūgštis 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 4,7% (392 iš 8313) pacientų ir skiriant acetilsalicilo rūgštį 100 mg vieną kartą per parą buvo nustatyta 6,0% (494 iš 8261) pacientų, rizikos santykis 0,78; 95% PI 0,69-0,90, $p < 0,0001$.</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3	Ekonominio modelio prielaidos ir pradiniai duomenys	
6.3.1	Pasirinkta farmakoekonominės analizės rūšis	<p>Kaštų minimizavimas <input type="checkbox"/> Kaštų efektyvumas <input checked="" type="checkbox"/> Kaštų naudingumas <input type="checkbox"/> Šioje farmakoekonominėje analizėje lyginamos sergančiųjų krūtinės angina, taip pat persigusių miokardo infarktu pacientų gydymo Rivaroksabanu gydymo išlaidos, su gydymo acetilsalicilo rūgštimi išlaidomis ir gydymo rezultatai.</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.2	Pasirinktos lyginamosios alternatyvos	<p>Gydymas Rivaroksabanu ir gydymas Acetilsalicilo rūgštimi</p> <p>(Nurodyti argumentus) Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>
6.3.3	Pasirinktų alternatyvų gydymo dozė, paslaugos, trukmė ir kainos	<p>Vaistų kainoms skaičiuoti Rivaroksabano kompensuojamos kainos apskaičiuotos iš gamintojo pateiktos kainos Lietuvai (Xarelto 2,5 mg</p>

		<p>tabl. N56 – X EUR) pagal šiuo metu galiojančią kompensuojamųjų vaistų bazinių kainų apskaičiavimo tvarką.</p> <p>Vaistų dozavimas paimtas pagal vaistinių preparatų charakteristikų santraukoje nurodytas vaistų dozes. Vidutinė gydymo trukmė paimta 12 mėnesių. Manome, kad tai yra nepakankama, kadangi gydymas Rivaroksabanu gali trukti ilgiau nei 12 mėnesių. Informacijoje, kuri buvo teikiama SMC (publikuota SMC puslapyje 2019m. sausio 11 d. tikėtina gydymo Rivaroksabanu trukmė yra apie 5 metus.</p> <p>Gydymo paslaugų kaina taip pat buvo skaičiuota vienu metų laikotarpyje. Kadangi paslaugos pacientams bus suteikiamos ir baigus gydymą Rivaroksabanu, pasirinktas laikotarpis yra gerokai per trumpas.</p> <p>Kaštams metinė nuolaida nebuvo taikoma, nes pasirinktas vertinimo laikotarpis-12 mėnesių. Manome, kad šis laikotarpis nepakankamas, laiko horizontas -1 metai buvo per trumpas.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Tinkamai</th> <th style="text-align: center;">Netinkamai</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pakankamas vertinimo laikotarpis</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų ar gydymo paslaugų kaina</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Vaistų dozavimas ir trukmė</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Kiti kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Pacientų skaičius</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Tinkamai	Netinkamai	Pakankamas vertinimo laikotarpis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vaistų dozavimas ir trukmė	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Kiti kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tinkamai	Netinkamai																					
Pakankamas vertinimo laikotarpis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Vaistų ar gydymo paslaugų kaina	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Vaistų dozavimas ir trukmė	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Gydymo paslaugų apimtys ir trukmė	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Kiti kaštai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Pacientų skaičius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
6.4	Gydymo rezultatai	<p>Kaštų efektyvumo analizėje buvo vertinami gydymo kaštai už išvengtą pagrindinį įvykį (mirtis nuo širdies ar kraujagyslių ligų, miokardo infarktas ar insultas) ir kaštai už vieną išvengtą mirties nuo bet kokios priežasties atvejį skiriant gydymą <i>Rivaroxabanum</i>+ acetilsalicilo rūgštis lyginant su acetilsalicilo rūgštimi.</p> <p>Pasirinkti rodikliai atitinka terapijos tikslus, tačiau nėra aišku, kodėl nėra skaičiuojama papildomų gyvenimo metų kaina ir papildomų kokybiškų gyvenimo metų kaina.</p> <p style="text-align: center;">(Pasirinktas vertinimo rodiklis, jo atitiktis terapijos tikslams)</p> <p>Tinkamai <input checked="" type="checkbox"/> Netinkamai <input type="checkbox"/></p>																					
6.5	Kaštai	<p>_Pateiktoje farmakoekonominėje analizėje nurodoma, kad Rivaroksabano metų gydymo kursas kainuoja X Eur, acetilsalicilo rūgštimi -nekainuoja nieko.</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Įvertinti</th> <th style="text-align: center;">Neįvertinti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Medikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedikamentinio gydymo</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nemedicininiai kaštai</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> <p>Patiriami kaštų vertinami: Kaip minėta anksčiau, gydymo laikotarpis mūsų vertinimu turi būti ilgesnis, taip pat turi būti numatytas ilgesnis laiko horizontas nemedikamentinio gydymo metu patiriamoms išlaidoms.</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input checked="" type="checkbox"/></p>		Įvertinti	Neįvertinti	Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nemedikamentinio gydymo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>									
	Įvertinti	Neįvertinti																					
Medikamentinio gydymo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
Nemedikamentinio gydymo	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
Nemedicininiai kaštai	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>																					
6.6	Gydymo rezultatų ir kaštų ryšys (ar įvertinami visi kaštai gydymo rezultatams pasiekti)	<p>Vidutinė gydymo trukmė paimta 12 mėnesių. Manome, kad tai yra nepakankamas laikotarpis, kadangi gydymas Rivaroksabanu gali trukti ilgiau nei 12 mėnesių. Informacijoje, kuri buvo teikiama SMC tikėtina gydymo Rivaroksabanu trukmė yra apie 5 metus.</p> <p>Gydymo paslaugų kaina taip pat buvo skaičiuota vienu metų laikotarpyje. Kadangi paslaugos pacientams bus suteikiamos ir baigus gydymą Rivaroksabanu, pasirinktas laikotarpis yra gerokai per trumpas.</p> <p>Įvertinti ne visi gydymo rezultatai ir kaštai</p> <p>(Nurodyti argumentus)</p> <p>Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input checked="" type="checkbox"/></p>																					

6.7	Analizės pakartojamumas	Analizė yra pakartojama <hr/> (Nurodyti argumentus) Galimas <input checked="" type="checkbox"/> Negalimas <input type="checkbox"/>
6.8	Analizės tinkamumas vertinti	Analizė neleidžia nustatyti gydymo rezultatų ir kaštų ryšio, joje yra klaidingų prielaidų apie kurais minėta anksčiau <hr/> (Nurodyti argumentus) Tinkamai <input type="checkbox"/> Netinkamai <input checked="" type="checkbox"/>
6.9	Analizės rezultatai	Analizėje pateikiami duomenys, kad skiriant gydymą Rivaroxabanum+ acetilsalicilo rūgštis lyginant su acetilsalicilo rūgštimi, vienas išvengtas pagrindinis įvykis (mirtis nuo širdies ar kraujagyslių ligų, miokardo infarktas ar insultas) kainuotų tik 51208 eurus ir vienas išvengtas mirties nuo bet kokios priežasties atvejis kainuotų tik X eurus. Kadangi analizėje buvo neteisingai vertinamas gydymo laikotarpis medikamentinio ir nemedikamentinio gydymo kaštai, darytina išvada, kad šis rodiklis nėra teisingas. Vertinimas analizėje pateikiamas tik vienu atveju, kai Xarelto 2,5 mg N56 sugrupuotas atskirai nuo kitų Rivaroxabano preparatų. Primename, kad Rivaroxabanas, Apixabanas, Dabigataranas yra grupuojami kartu, todėl skirtingo stiprumo vaistai grupuojami vienoje grupėje. SMC nurodo, kad gydymas Rivaroksabanu suteikia 0,22 QALY ir QALY kaina yra 16311 GBP.
6.10	Analizės rezultatų vertinimas ir išvada	Neįrodyta didesnė ar panaši farmakoekonominė vertė <hr/> (Analizės rezultato / rodiklio kokybinis vertinimas ir palyginimas su ribinėmis vertėmis)

- Įrodyta didesnė farmakoekonominė nauda negu alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoekonominė analizė neturi trūkumų arba turi neesminius trūkumus – 4,5 balo;
- farmakoekonominė nauda panaši kaip ir alternatyvaus gydymo (nesant alternatyvaus gydymo – lyginant su gydymo netaikymu) ir farmakoekonominė analizė turi neesminius trūkumus – 3 balai;
- neįrodyta didesnė ar panaši farmakoekonominė nauda ir farmakoekonominė analizė turi neesminių trūkumų – 1,5 balo.

VII. PAPILDOMA INFORMACIJA, SUSIJUSI SU FARMAKOEKONOMINĖS NAUDOS VERTINIMU

Užsienio šalių sveikatos apsaugos technologijų vertinimo agentūrų rekomendacijos

7.1	Informacijos šaltinis ir nuoroda	Išvada
7.1.1	NICE	2015 m. pateikiama rekomendacija tik ūmaus koronarinio sindromo atveju
7.1.2	SMC	Rekomenduoja, 2019m sausis
7.1.3		

VIII. FARMAKOEKONOMINĖS VERTĖS NUSTATYMO IŠVADA

Farmakoekonominė vertė balais – 4,5 balo. Vertė priklauso nuo to, koks sprendimas dėl vaisto sugrupavimo bus priimtas.

Komentaras

Tuo atveju, kai Xarelto 2,5 mg N56 sugrupuotas kartu su kitais Rivaroxabano preparatais, jo priemoka neatitiktų LRV 2005 m. rugsėjo 13 d. nutarimo Nr. 994 reikalavimų ir vaistas negalėtų būti įtrauktas į kainyną.