

# ЗАЯВА

## на проведення державної оцінки медичних технологій

### 1. Інформація про заявника:

- 1) **Найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника:** Лугівська Нінель Василівна
- 2) **Місцезнаходження (місце проживання):** вул. Верхній Вал 4-б, м. Київ, 04071, Україна
- 3) **Номер телефону (телефаксу):** (044) 220-33-00
- 4) **Адреса електронної пошти:** [ninel.lugivska@baver.com](mailto:ninel.lugivska@baver.com)
- 5) **Інформація про виробника заявленого лікарського засобу:** Товариство з обмеженою відповідальністю «Байєр», зареєстрований за законодавством України, офіс якого знаходиться за адресою: вул. Верхній Вал 4-б, м. Київ, 04071, Україна, Тел. (044) 220-33-00, Веб-сторінка: <http://www.baver.ua>

### 2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

- 1) **Торговельна назва лікарського засобу:** КСАРЕЛТО®;
- 2) **Міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:** Ривароксабан (Rivaroxaban);
- 3) **Склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану. Допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза 5 ср, гіпромелоза 15 ср, лактози моногідрат, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, макрогол 3350, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172);
- 4) **Форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів):** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг № 28 (14x2), № 100 (10x10); по 10 або по 14 таблеток у блістері; по 2 або по 10 блістерів у картонній пачці; Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг; № 14 (14x1); № 42 (14x3); по 14 таблеток у блістері, по 1, або по 3 блістери в картонній пачці;
- 5) **Відомості про державну реєстрацію заявленого лікарського засобу в Україні:** UA/9201/01/03, Наказ МОЗ №673 від 22.04.2022. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 04.10.2018; UA/9201/01/02, Наказ МОЗ №673 від 22.04.2022 Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 04.10.2018 [1];
- 6) **Фармакологічна дія лікарського засобу:** ривароксабан – високоселективний прямий інгібітор фактора Ха, що має достатньо високу біодоступність при пероральному застосуванні. Блокування активності фактору Ха перериває внутрішній та зовнішній шляхи коагуляційного каскаду, і, як наслідок, пригнічується формування тромбіну та утворення тромбу. Ривароксабан безпосередньо не пригнічує активність тромбіну (активованого фактору II) та не впливає на тромбоцити [1]
- 7) **Фармакотерапевтична група лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:** Антитромботичні засоби. Код АТХ В01АФ01;
- 8) **Одне показання до медичного застосування, за яким подається заява:** профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь із ризиком інсульту за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  для чоловіків та  $\geq 2$  жінок.;
- 9) **Показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:** профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік  $\geq 75$  років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі; лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих [1];
- 10) **Спосіб застосування:** для перорального застосування. Таблетки лікарського засобу Ксарелто® 15 мг та 20 мг слід приймати під час їжі.

Для пацієнтів, які не мають змоги проковтнути цілу таблетку, її можна подрібнити та змішати з водою або їжею м'якої консистенції, такою як яблучне пюре, безпосередньо перед прийомом перорально. Після призначення пацієнту таблеток Ксарелто® 15 мг чи 20 мг у подрібненому стані лікарський засіб у вказаному вигляді необхідно приймати у безпосередньому зв'язку з введенням їжі.

Таблетки Ксарелто® у подрібненому вигляді можуть бути введені через шлунковий зонд. Правильне розташування зонду у шлунку має бути перевірено перед введенням Ксарелто®. Подрібнені таблетки слід вводити з невеликою кількістю води через шлунковий зонд, після чого зонд слід промити водою. Після призначення пацієнту таблеток Ксарелто® 15 мг або 20 мг у подрібненому стані, лікарський засіб у вказаному вигляді необхідно ввести через зонд одразу після ентерального харчування.

Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 20 мг 1 раз на добу, ця доза також є максимальною рекомендованою дозою. Пацієнтам з нирковою недостатністю середнього (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) або тяжкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) рекомендована доза становить 15 мг 1 раз на добу.

Лікування препаратом Ксарелто® слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від профілактики інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотеч.

У випадку пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти Ксарелто® негайно і наступного дня продовжити лікування із прийомом 1 раз на добу згідно рекомендованого дозування. Не слід приймати подвійну дозу у той самий день, щоб компенсувати пропущену таблетку. Застосування у пацієнтів із порушенням функції нирок:

Найвні обмежені клінічні дані у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв) вказують на значне підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові. Зважаючи на це, при лікуванні пацієнтів цієї категорії лікарський засіб Ксарелто® слід застосовувати з обережністю. Не рекомендується застосування лікарського засобу пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Пацієнтам з нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв) для профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь рекомендована доза становить 15 мг 1 раз на добу.

Ксарелто® протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, що асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком виникнення кровотечі, у тому числі хворим на цироз печінки класу В та С за класифікацією Чайлда – П'ю.

- 11) **Найвність показано до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:** ривароксабан застосовується при лікуванні неклапанної фібриляції передсердь задля профілактики тромбоемболічних ускладнень, зокрема гострого ішемічного інсульту [3], [4]. Згідно з розробленим документом Експертного комітету "Перелік пріоритетних захворювань в Україні: методологія та результати", фібриляція передсердь (I48-I48.9) входить до пріоритетних захворювань у пацієнтів віком 70+ років (8-ий ранг). Також варто відзначити, що ішемічний інсульт, задля профілактики якого застосовується ривароксабан, входить до пріоритетних захворювань у віковій групі 15-49 років (3-ій ранг), 50-69 років (1-ий ранг), 70+ років (2-ий ранг). [5]

### **3. Коротка пропозиція щодо лікарського засобу з описом захворювання (стану), цільової когорти пацієнтів та ролі лікарського засобу в процесі лікування із зазначенням клінічного маршруту пацієнта у контексті використання запропонованого лікарського засобу:**

Фібриляція передсердь (ФП) - це одна з найпоширеніших серцевих аритмій, яка характеризується нерегулярністю шлуночкового ритму та відсутністю Р-хвиль на ЕКГ. Як наслідок можуть виникати ускладнення захворювання, зокрема інсульт та серцева недостатність [3]. Фібриляція передсердь вражає до 59.7 млн. людей в світі, цифра, що більше ніж подвоїлась за останні 30 років та має тенденцію до збільшення поширеності та захворюваності в світі та Україні зокрема в наступні десятиліття [6]. Фібриляція передсердь також призводить до значного навантаження на систему охорони здоров'я, призводячи до втрати 107 DALY на 100 тис. населення та смертності у 4.4 на 100 тис. населення [7] [8].

Фібриляція передсердь є одним з основних факторів ризику розвитку ішемічного інсульту та збільшує ризик розвитку інсульту орієнтовно в 5 разів [9]. В країнах, що розвиваються та в Україні інсульт є суттєвим тягарем для системи охорони здоров'я, що призводить до значної смертності та інвалідизації, що робить боротьбу з інсультом одним з головних пріоритетів для розвитку системи охорони здоров'я [8], [10], [11]

Згідно з визначенням American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society, розрізняють наступні форми ФП:

- Пароксизмальна - завершується самостійно або внаслідок інтервенції протягом 7 днів від виникнення. Епізоди можуть періодично виникати повторно;
- Персистуюча - не зникає самостійно протягом більше 7 днів і може вимагати фармакологічного/електрофізіологічного втручання;

- Тривало персистоюча - позначає ФП, яка триває більше 12 місяців;
- Постійна - форма персистоючої ФП, при якій прийнято спільне рішення лікаря та пацієнта про відмову від стратегії відновлення синусового ритму [12].

Також розрізняють поняття клапанної та неклапанної ФП. Клапанна ФП позначає ФП, яка асоціюється із гемодинамічно значущою патологією клапанів серця, зокрема мітральний стеноз, чи ФП за наявності штучного клапану. Неклапанна ФП – це ФП за відсутності ревматичного мітрального стенозу, механічного або біопротезу серцевого клапана або пластики мітрального клапана. Проте такий підхід до класифікації ФП на сьогодні вважається контроверсійним [13].

Загальне лікування ФП складається із 3 основних напрямків (ABC):

- А. Антикоагуляція для попередження тромбоемболічних ускладнень та інсульту;
- В. Полегшення симптомів;
- С. Коригування серцево-судинних факторів ризику та лікування супутніх захворювань.

Крім того специфічне лікування ФП полягає у відновленні синусового ритму за допомогою електричної або фармакологічної кардіоверсії [3].

Ефективна антикоагулянтна терапія здатна значно знизити ризик виникнення ускладнень (інсульту, системної емболії), їх важкість та знижує смертність [14]–[17], [18]. За даними міжнародного реєстру пацієнтів з ФП, Україна має одні з найнижчих рівнів призначення антикоагулянтів, найбільшу частку пацієнтів з ФП, що не приймають антикоагулянтів та один з найвищих рівнів виникнення інсульту, системної емболії та стандартизований рівень смертності серед країн, що беруть участь [19].

Антикоагулянтна терапія може проводитися як антагоністами вітаміну К (АВК), так і прямими вітаміні К-незалежними пероральними антикоагулянтами (НОАК). Оцінка необхідності антикоагуляції відбувається на основі шкали CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, яка включає в себе наступні елементи [3]:

1. Застійна серцева недостатність (наявність симптомів/ознак серцевої недостатності або об'єктивних доказів зниженої фракції викиду лівого шлуночка) - 1 бал
2. Артеріальна гіпертензія (АТ у стані спокою >140/90 мм.рт.ст. під час як мінімум 2 вимірювань або прийом антигіпертензивної терапії) - 1 бал
3. Вік >75 років - 2 бали
4. Цукровий діабет (рівень глюкози натще >7 ммоль/л або лікування гіпоглікемічними препаратами та/або інсулінотерапія) - 1 бал
5. Анамнез інсульту, транзиторної ішемічної атаки або тромбоемболії - 2 бали
6. Судинне захворювання (анамнез інфаркту міокарда, захворювання периферичних артерій, атеросклероз аорти) - 1 бал
7. Вік від 65 до 74 років - 1 бал
8. Жіноча стать - 1 бал.

Антикоагуляція показана у разі, якщо результат за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc складає  $\geq 1$  для чоловіків та  $\geq 2$  для жінок, при чому у разі показника шкали >2 для чоловіків та >3 жінок лікування рекомендоване, а при значеннях 1 для чоловіків та 2 для жінок його слід розглянути та приймати рішення виходячи з клінічної користі та побажань пацієнта. При цьому ESC рекомендує надавати перевагу НОАК включно із ривароксабаном у якості засобів для антикоагуляції на противагу АВК, крім випадків клапанної ФП [3].

З огляду на наведені дані, цільовою когортою для ривароксабану слід вважати дорослих пацієнтів із неклапанною ФП із ризиком інсульту за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 1$  для чоловіків та  $\geq 2$  для жінок.

Препарат ривароксабан пропонується включити до Національного переліку, розділ X. Лікарські засоби, що впливають на кров, 2. Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію. Зважаючи на амбулаторний характер прийому препарату також передбачається розгляд препарату у рамках програми реімбурсації "Доступні ліки". Також пропонується рекомендувати препарат до застосування для цілей охорони здоров'я, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів.

Пункти 3.10 - 3.11 та Додатки до досьє є конфіденційними через наявність конфіденційної цінової пропозиції та комерційних даних третіх сторін, та не підлягають розголошенню.

Керівник підрозділу у Фармацевтичному підрозділі  
/Луцька Ганна Василівна

\_\_\_\_\_ (підпис)  
\_\_\_\_\_ (підпис)  
\_\_\_\_\_ (підпис)

