



МОЗ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО

«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА

ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05

e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

**Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
апіксабан**

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМ України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Надані дані у висновку є актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу. 08.04.2022

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 08.04.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ЕЛІКВІС – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону;

РП UA/13699/01/01 термін дії необмежений з 05.07.2019;

ЕЛІКВІС – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг по 10 таблеток у блістері, по 3 або по 6 або по 10 блістерів у пачці з картону; по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону.

РП UA/13699/01/02 термін дії необмежений з 05.07.2019;

Виробник – Брістол-Майєрс Скваїбб Менюфекчурінг Компані (виробництво, контроль якості та контроль якості при випуску серії), США;

¹<http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&titlem=Apixaban>

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

Каталент Анагні С.р.л.(пакування, контроль якості та випуск серії), Італія;

Пфайзер Менюфекчуринг Дойчленд ГмбХ (пакування, контроль якості при випуску серії та випуск серії), Німеччина;

Пфайзер Ірландія фармасьютікалз (виробництво, контроль якості при випуску серії), Ірландія;

Сордз Лабораторіз Т/А Брістол – Майєрс Сквібб Фармасьютікал Оперейшнз, Екстернал Менюфекчуринг (випуск серії), Ірландія

Заявник – Пфайзер Інк., США

2) торговельна назва лікарського засобу:

ЕЛІКВІС

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

апіксабан/ arixaban

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

Діюча речовина: arixaban. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг апіксабану; допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, Opadry® II Pink (гіпромелоза 15 сР; лактоза, моногідрат; титану діоксид (Е 171); триацетин; заліза оксид червоний (Е 172)).

5) форма випуску:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг по 10 таблеток у блістері, по 3 або по 6 або по 10 блістерів у пачці з картоном.

6) спосіб застосування лікарського засобу: перорально; доза та частота застосування: рекомендована доза - 5 мг двічі на день; добова доза складає 10 мг. Зниження дози передбачене пацієнтам з щонайменше двома з таких характеристик, як: вік ≥ 80 років; маса тіла ≤ 60 кг; рівень креатиніну сироватки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), рекомендована доза - 2,5 мг двічі на день. Середня тривалість курсу лікування: постійно.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

ЕЛІКВІС – таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг

РП UA/13699/01/02 термін дії необмежений з 05.07.2019;

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією

Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. Апіксабан не впливає безпосередньо на агрегацію тромбоцитів, але опосередковано пригнічує процес агрегації тромбоцитів, індукований тромбіном. За рахунок пригнічення фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбіну та формуванню тромбу. Фармакодинаміка апіксабану відображає його механізм дії (пригнічення фактора Ха). В результаті пригнічення фактора Ха апіксабан збільшує значення таких показників, як протромбіновий час (далі - ПЧ), міжнародне нормалізоване відношення (далі - МНВ) та активований частковий тромбопластиновий час (далі - АЧТЧ).

Фармакотерапевтична група: антитромботичні лікарські засоби (далі – ЛЗ). Прямі інгібітори фактора Ха. Код АТХ B01AF02.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява

Профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (далі – НФП), які мають один або кілька факторів ризику, таких як:

- наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки (далі – ТІА);

- вік від 75 років;

- артеріальна гіпертензія (далі – АГ);

- цукровий діабет (далі – ЦД);

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

- симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) (далі – СН).

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

- профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з НФП, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи ТІА, вік від 75 років, АГ, ЦД, симптоматична СН (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації);

- лікування тромбозу глибоких вен (далі - ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (далі - ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я

До пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 № 1708 «Про затвердження пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» віднесено серцево-судинні захворювання (далі - ССЗ), зокрема артеріальну гіпертензію, гострий інфаркт міокарда та цереброваскулярні захворювання, зокрема гострі порушення мозкового кровообігу.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

У досє зазначено, що апіксабан призначається з метою профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з НФП, які мають як мінімум один фактор ризику інсульту. Фібриляція передсердь (далі - ФП) відноситься до ССЗ, які визнані в Україні як такі, що призводять до значної смертності та тягаря як на систему охорони здоров'я, так і на окремих пацієнтів через великий ризик виникнення ішемічних станів (системні емболії, інфаркти, інсульти). В свою чергу, лікування ускладнень НФП, а саме, інсультів, були внесені до пріоритетних послуг, визначених Постановою Кабінету Міністрів України від 15.02.2021 № 133 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у II-IV кварталах 2021 року» (далі – Постанова КМУ від 15.02.2021 № 133).

Згідно з даними Європейського товариства кардіологів за 2020 рік (2020 ESC (European Society of Cardiology) Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC)² ФП - це різновид надшлуночкової тахіаритмії, що характеризується некоординованою електричною активністю передсердь з подальшим погіршенням їх функції скорочення. Електрокардіографічні характеристики ФП включають: нерегулярні R-R інтервали (коли атріовентрикулярна провідність не порушена), відсутні чіткі повторювані зубці Р та нерегулярні активації передсердь. Класифікація ФП різниться у світі, в залежності від джерела, що використовується. Європейське товариство кардіологів³ виокремлює: вперше діагностовану, пароксизмальну, персистуючу, тривало персистуючу та постійну ФП.

ФП також розподіляють на клапанну та неклапанну ФП. До клапанної ФП відносять пацієнтів з помірним/тяжким мітральним стенозом або пацієнтів з механічним протезом

²<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa612/5899003#>

³<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa612/5899003#>

(клапанами) серця, до неклапанної – ФП у більшості випадків, не пов’язана із структурними змінами серця. Згідно з оновленими підходами до визначення ФП Європейське товариство кардіологів пропонує відмовитись від розподілу ФП на клапанну або неклапанну, задля уникнення плутанини та залишити наступні визначення:

- ФП пов’язана з помірним/тяжким мітральним стенозом або механічним протезом (клапанами) серця (клапанне захворювання серця типу 1) – раніше відносилась до клапанної ФП;

- НФП, яка розподілена як на таку, що не пов’язана зі структурними змінами серця та пов’язана зі значною лівобічною зміною серця, наприклад, мітральна регургітація, аортальна регургітація, трикуспідальна регургітація, аортальний стеноз (клапанне захворювання серця типу 2), але виключає наявність помірного/тяжкого мітрального стенозу або механічного протезу (клапану) серця - раніше називалась неклапанною.

ФП – часта причина інсультів і тромбоемболії. Ризик смерті, інвалідність, рецидиви інсульту частіше виникають при інсультах на тлі ФП, ніж при інсультах іншої етіології.

Алгоритм веденням пацієнта з НФП є комплексним, так, Європейське товариство кардіологів 2020⁴, фокусується на маршруті ABC, де «А» - Антикоагуляція/уникнення інсульту/ Anticoagulation/Avoid stroke; «В» - покращення у лікуванні симптомів/ Better symptom management; «С» - оптимізація серцево-судинної та супутньої патології/ Cardiovascular and Comorbidity optimization). Площина дії досліджуваного препарату, це – «А»-фокус, тобто, стратегія у запобіганні інсульту та тромбоемболій. Тож розгляд щодо застосування антикоагуляції у пацієнта з НФП має розпочинатися з оцінки ризику інсульту/ тромбоемболій і використання відповідних антикоагулянтів, першочерговою метою яких є зниження ризику розвитку інсульту та системних емболій. Ризик інсульту та системних емболій у пацієнтів з НФП встановлюють за допомогою шкали CHA₂DS₂-VASc, яка включає оцінку наступних факторів ризику: застійна серцева недостатність, АГ, вік ≥ 75 років, ЦД, інсульт, судинні захворювання, вік 65-74 років, стать. Для коректного вибору схеми лікування також слід оцінювати ризик кровотеч у пацієнта, який визначається за шкалою HAS-BLED.

Застосування антагоністів вітаміну К (далі - АВК) (переважно варфарину) є загально визнаним методом профілактичного лікування інсультів при ФП. В той же час практика застосування АВК обмежується їхнім вузьким терапевтичним вікном, що вимагає частого моніторингу МНВ та коригування дози. За умови, що пацієнт має час в терапевтичному вікні (*time in therapeutic range*, TTR - час дотримання МНВ у цільовому діапазоні) понад 70%, АВК є ефективними та відносно безпечними. Для певної категорії пацієнтів з ФП з метою профілактичного лікування інсультів (в якості препаратів першої лінії) настановою 2020 року Європейське товариство кардіологів (2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC)⁵ рекомендована інша група препаратів – пероральні антикоагулянти, що не є АВК (далі - НОАК).

В досьє зазначено, що оцінку потреби системи охорони здоров’я в досліджуваному ЛЗ апіксабан було проведено покроково:

- Оцінено потенційну когорту з використанням різних доступних заявнику на момент формування досьє джерел:

⁴<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa612/5899003#>

⁵Gerhard Hindricks et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373–498, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

●Центру медичної статистики МОЗ України («Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні (загальний)» за 2015-2017 рр., де 2017 є останнім роком збору епідеміологічних даних пацієнтів з ФП;

●Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті (останні доступні дані датовано 2019 роком).

- Уточнено інформацію у Національній служби здоров'я України (далі – НСЗУ) щодо кількості пацієнтів з НФП, які застосовують варфарин.

- Розраховано орієнтовну кількість пацієнтів за даними бази Support in Market Development (далі - SMD).

- Проаналізовано чинне нормативно-правове забезпечення пацієнтів із НФП в Україні.

- Проведено інтерв'ю з клінічним фахівцем ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» щодо клінічного маршруту пацієнтів з НФП.

- Проведено літературний пошук додаткових міжнародних епідеміологічних даних для уточнення цільової кількості пацієнтів.

В досьє зазначено, що було прийнято рішення порахувати пацієнтів з ФП за даними останніх 3 років (2015-2017) Центру статистики МОЗ України із визначенням середнього значення, так як дані Центру статистики МОЗ України є офіційними даними, та дане джерело фіксувало фактичних пацієнтів, які були у закладах охорони здоров'я та потребували медичної допомоги у лікуванні досліджуваного стану. Це значення склало 40 786 пацієнтів (віком 55+), від нього були проведені розрахунки щодо:

поширеності (середнє значення 2015-2017)- 40786;

захворюваності (середнє значення 2015-2017)- 6029;

Загальна кількість цільової популяції в досьє, що потребуватиме застосування апіксабану: 2022 р. -20754; 2023 р. - 3068; 2024 р. -3068; 2025 р.- 3068.

Для розрахунку проведений також літературний пошук додаткових міжнародних епідеміологічних даних для уточнення цільової кількості пацієнтів:

- відсоток пацієнтів з НФП у структурі ФП - 91%⁶,

- відсоток пацієнтів з істинною НФП у структурі НФП - 73,5% із 91%⁷,

- відсоток пацієнтів із значним лівобічним клапанним захворюванням серця у структурі НФП - 17,5% із 91%⁸,

- відсоток пацієнтів з $\text{CHA}_2\text{DS}_2\geq 1$ у когорті з НФП - 95,03%⁹,

- відсоток пацієнтів, які застосовують варфарин та знаходяться в межах $\text{TTR} \geq 65\%$ - 41,1% із 100%¹⁰.

Також у досьє зазначено, що клінічні фахівці додатково класифікують НФП на істинну НФП (яка с 73,5% у структурі НФП) та із значним лівобічним клапанним захворюванням серця (яка складає 17,5% у структурі НФП) та що дана класифікація має вплив на розрахунок цільової когорти, яка потенційно може застосовувати апіксабан. У досьє з посиланням на настанову Американської асоціації серця 2019 року (2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society)¹¹ зазначено, що не всі НОАК, а саме апіксабан та едоксабан можуть застосовуватись у пацієнтів з імплантованими біологічними протезами клапанів, які відносяться до значного лівобічного клапанного захворювання серця та є частиною НФП. Такі пацієнти не були виключенням у дослідженні ARISTOTLE (яке подане у

⁶<https://www.ajconline.org/action/showPdf?pii=S0002-9149%2820%2930454-9>

⁷<https://www.ajconline.org/action/showPdf?pii=S0002-9149%2820%2930454-9>

⁸<https://www.ajconline.org/action/showPdf?pii=S0002-9149%2820%2930454-9>

⁹<https://bmjopen.bmj.com/content/9/11/e033283>

¹⁰<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5085020/>

¹¹<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000665>

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

досьє при представленні даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ), а отже, можуть бути претендентами на дане лікування.

Як зазначено у досьє, враховуючи міжнародні показники, лише близько 41,1% пацієнтів із всіх, хто застосовує варфарин, по факту отримують дієве лікування ним у терапевтичному діапазоні TTR >65% в Україні, всі інші – піддаються підвищеному ризику розвитку або інсульту, або кровотечі, внаслідок чого користь-ризик такого лікування є невиправданим.

За даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, у 2019 році ССЗ посіли перше місце як у світі, так і в Україні за кількістю років життя, скоригованих за непрацездатністю (DALY – disability-adjusted life years), у структурі серцево-судинних захворювань ФП в Україні за показником частоти DALY зайняла 4 місце. Так у 2019 році ФП призвела до втрати 121 590,95 DALY¹².

За результатами аналізу даних Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті уповноважений орган з державної оцінки медичних технологій (далі - ОМТ) зазначає, що у 2019 році в Україні ФП за показником DALY (роках життя, скоригованих за непрацездатністю) зайняла 38 місце у структурі усіх захворювань, ішемічний інсульт за показником DALY та смертність від ішемічного інсульту зайняли 3 місце серед усіх захворювань. Слід відзначити, що за даними вищезазначеної організації захворюваність (incidence) на фібриляцію та тріпотіння передсердь за 2019 рік становила 57170,99 (89 позиція за даним показником серед усіх захворювань); на ішемічний інсульт - 87590,05 (76 позиція за даним показником серед усіх захворювань); поширеність (prevalence) фібриляції та тріпотіння передсердь за 2019 рік становила 845400,72 (54 позиція за даним показником серед усіх захворювань); ішемічного інсульту - 700661,21 (63 позиція за даним показником серед усіх захворювань).

За результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу з державної ОМТ в Україні встановлено, що відповідно до даних міжнародних наукових публікацій^{13,14,15} та даних Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, поширеність ФП у світі коливається у межах 0,5%-4% від загальної кількості населення, що свідчить про те, що кількість пацієнтів, що потребуватимуть лікування з використанням препаратів групи АВК та інших пероральних антикоагулянтів, в т.ч. апіксабану, потенційно може бути значно більшою та про незадоволену потребу в спеціальному лікуванні.

На час підготовки висновку з державної ОМТ встановлено, що лікування ускладнень НФП, а саме, інсультів, також внесено до пріоритетних послуг на 2022 р., визначених постановою Кабінету Міністрів України від 29.12.2021 № 1440 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2022 році».

При проведенні державної ОМТ було проаналізовано рекомендації щодо ведення пацієнтів з лівобічним клапанним захворюванням серця, так як у досьє (при проведенні аналізу впливу на показники бюджету) зазначено, що всі пацієнти зі значною лівобічною зміною серця будуть потребувати лікування лише апіксабаном. Як зазначено у настанові Американської асоціації серця 2019 року,¹⁶ на яку посилаються у досьє, у дослідження ARISTOTLE (вивчення апіксабану) і ENGAGE AF-TIMI (вивчення едоксабану) було включено невелику кількість пацієнтів з імплантованим біологічним протезом мітрального або аортального клапану. У цих невеликих підгрупах результати свідчать про те, що апіксабан (41 пацієнт)¹⁷ та едоксабан (191 пацієнт) виявилися справедливими альтернативами варфарину у пацієнтів з ФП та імплантованим біологічним протезом. Хоча короткострокова антикоагулянтна

¹²<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

¹³<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>

¹⁴<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966695/>

¹⁵<https://www.oatext.com/pdf/VDT-6-189.pdf>

¹⁶<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000665>

¹⁷https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.132.suppl_3.17277

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

терапія пацієнтів із біологічними протезами клапанів після імплантації є стандартною практикою, необхідне подальше дослідження, перш ніж можна буде рекомендувати рутинне довготривале використання шкали CHA₂DS₂-VASc пацієнтам з ФП з біологічними протезами клапанів серця.

При проведенні додаткового пошуку міжнародних рекомендації щодо застосування апіксабану у пацієнтів із ФП та лівобічним клапанним захворюванням серця були знайдені настанови 2020 року Фонду Американського коледжу кардіології та Американської асоціації серця (American College of Cardiology Foundation, American Heart Association)¹⁸ та настанову 2021 року Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) та Європейської Асоціації кардіо-торакальних хірургів (European Association for Cardio-Thoracic Surgery)¹⁹.

У настанові 2020 року Фонду Американського коледжу кардіології та Американської асоціації серця зазначено, що пацієнтів з ураженням клапанів серця та ФП необхідно обстежити на предмет ризику тромбоемболічних подій і, якщо вони мають високий ризик, лікувати їх пероральними антикоагулянтами.

АВК є препаратами вибору для пацієнтів з ревматичним мітральним стенозом та механічними клапанами серця. НОАК є альтернативою АВК у пацієнтів з ФП та 1) з біопротезами клапанів >3 місяців після імплантації або 2) із хворобою нативних клапанів серця, за винятком ревматичного мітрального стенозу. Пацієнтам із захворюваннями клапанів серця та ФП (окрім пацієнтів з ревматичним мітральним стенозом або механічним протезом) для запобігання тромбоемболічних подій рішення про застосування пероральних антикоагулянтів у вигляді АВК або антикоагулянтам, який не є антагоністом вітаміну К, слід прийняти комплексно, враховуючи оцінку за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Пацієнти з ревматичним мітральним стенозом або механічним протезом і ФП повинні отримувати перорально АВК.

Рекомендації настанови 2021 року Європейського товариства кардіологів та Європейської Асоціації кардіо-торакальних хірургів:

- Для профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, які мають показання для застосування пероральних антикоагулянтів, НОАК мають переваги перед АВК у пацієнтів із аортальним стенозом, аортальною та мітральною регургітацією (клас рекомендації I, рівень доказів A).

- Біологічний протез клапана може бути розглянутий у пацієнтів, які вже тривалий час приймають НОАК через високий ризик тромбоемболії (клас рекомендації IIb, рівень B).

- У пацієнтів з ФП слід розглянути можливість застосування НОАК замість АВК через 3 місяці після хірургічної імплантації біологічного клапана серця (клас рекомендації IIa, рівень доказів B).

- Може бути розглянута можливість застосування НОАК замість АВК протягом 3 місяців після хірургічної імплантації біологічного клапана серця в мітральному положенні пацієнтам з ФП (клас рекомендації IIb, рівень доказів C).

- Застосування НОАК не рекомендується пацієнтам з ФП та мітральним стенозом від середнього та тяжкого ступеня (клас рекомендацій III, рівень доказів C).

- НОАК не рекомендуються пацієнтам з механічним протезом клапана (клас рекомендації III, рівень B).

Отже, у настанові Фонду Американського коледжу кардіології та Американської асоціації серця 2020 року вказано, що НОАК є альтернативою АВК у пацієнтів з ФП та 1) з біопротезами клапанів >3 місяців після імплантації або 2) із хворобою нативних клапанів

¹⁸ 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. AHA Journal, Volume 143, Issue 5, 2 February 2021; Pages e72-e227. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923>.

¹⁹ ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal, Volume 43, Issue 7, 14 February 2022, Pages 561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

серця, за винятком ревматичного мітрального стенозу. Рекомендації надані для усієї групи НОАК, а не лише для апіксабану.

Рекомендації настанови Європейського товариства кардіологів та Європейської Асоціації кардіо-торакальних хірургів 2021 року стосуються всіх представників НОАК (дабігатран, ривароксабан, апіксабан та едоксабан) без обмеження до застосування лише апіксабану у пацієнтів із аортальним стенозом, аортальною та мітральною регургітацією; у пацієнтів з ФП через 3 місяці після хірургічної імплантації біологічного клапана серця та протягом 3 місяців після хірургічної імплантації біологічного клапана серця в мітральному положенні пацієнтам з ФП.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

В досьє зазначено, що апіксабан вже включено до останньої актуальної версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ за досліджуванним показанням, але заявник представляє результат клінічної частини, оскільки він є базисом та покладений в економічну оцінку.

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти з НФП, які мають один або кілька факторів ризику інсульту або тромбоемболій;

Втручання (I, intervention)- апіксабан/ apixaban;

Компаратор (C, comparator)- варфарин/ warfarin;

Кінцеві точки (O, outcomes) - ризик розвитку інсульту (ішемічного та геморагічного), системної емболії, інфаркту міокарда та кровотеч різного ступеня тяжкості та локалізації, а саме: інтракраніальні (до складу яких входять геморагічний інсульт та інші інтракраніальні крововиливи - інтрапаренхімальні, субдуральні, субарахноїдальні); інші великі кровотечі (іншої локації, до яких відносили гастроінтестинальні; не пов'язані із шлунково-кишковим трактом (ШКТ) та не інтракраніальні); смертність за будь-яких причин.

В досьє надано обґрунтування щодо обрання технології порівняння на підставі проведення аналізу чинних настанов з лікування НФП (як національних, так і міжнародних); нормативно-правових документів, що регулюють забезпечення пацієнтів із захворюванням НФП в Україні; вивчення споживання МНН у DDD в Україні з перспективи державного платника згідно даних SMD; а також з урахуванням отриманого висновку Експертного комітету з відбору та використання основних лікарських засобів під час подачі заяви на ЛЗ апіксабан для оцінки медичних технологій, яким ЛЗ варфарин було визначено доцільним компаратором в локальних умовах в Україні.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведено верифікаційний аналіз ринку за даними інформаційно-аналітичної системи дослідження госпітального та аптечного сегментів фармацевтичного ринку «Pharmexplorer» в Україні за 2018-2021 рр. в абсолютній кількості упаковок та грошовому вимірі та встановлено, що результати є послідовними із даними SMD. Обґрунтування вибору компаратора в досьє є методологічно коректним та обґрунтованим.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ апіксабан, що надана в досьє

Інформація в досьє представлена на основі багатоцентрового, подвійно засліпленого, з подвійною імітацією, рандомізованого клінічного дослідження (далі – РКД) ефективності та безпеки апіксабану порівняно з варфарином для профілактики інсульту або системної емболії у пацієнтів з ФП, які мають, як мінімум, один фактор розвитку інсульту ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), ClinicalTrials.gov, [NCT00412984](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00412984). Результати представлені на основі публікації Christopher B.

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

Granger et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011. Vol.365. P. 981-92 (далі - *Granger et al., 2011*)²⁰.

Метою РКД ARISTOTLE (публікація *Granger et al., 2011*) було визначити чи не поступається (non-inferior) апіксабан двічі на день варфарину (цільове МНВ 2,0-3,0) щодо зниження частоти розвитку інсульту (ішемічного або геморагічного) або системної емболії у пацієнтів з ФП та наявним принаймні одним додатковим фактором ризику розвитку інсульту.

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти з наявністю ФП або тріпотіння передсердь (підтверджених ЕКГ) з інтервалом не менше 2 тижнів протягом 12 місяців; наявність одного з наступних факторів ризику інсульту: вік ≥ 75 років; інсульт, транзиторна ішемічна атака (далі - ТІА) або системна емболія в анамнезі; симптоматична СН протягом 3 місяців або фракція викиду лівого шлуночка не більше 40%; ЦД; АГ, що потребує фармакологічної терапії.

Досліджувані групи пацієнтів були схожі за базовими демографічними характеристиками (середній вік 70 років, 35,3 % пацієнтів - жінки), коморбідними станами (ризик інсультів за шкалою CHADS2 становив 2,1 бали; 19 % пацієнтів мали або інсульт, або ТІА, або системна емболія в анамнезі) та супутньою терапією (57% пацієнтів отримували попередньо антагоніст вітаміну К).

Втручання (I, intervention) - апіксабан 2,5 мг або 5 мг двічі на день (дозування 2,5 мг для пацієнтів з наявними 2 або більше наступними критеріями: вік > 80 років, вага тіла < 60 кг або рівень креатиніну ≥ 133 мкмоль/л);

Компаратор (C, comparator) - варфарин у дозуванні, що підтримує рівень МНВ 2,0-3,0;

Кінцеві точки (O, outcomes):

Первинна кінцева точка ефективності – композитна точка - частота розвитку інсульту або системної емболії. Також як окремі точки:

- інсульт (ішемічний, геморагічний, невизначений)
- ішемічний інсульт та невизначений
- геморагічний інсульт
- системна емболія

Вторинна кінцева точка ефективності – смертність від будь-якої причини, частота інфаркту міокарда.

Первинна кінцева точка безпеки – частота виникнення великої кровотечі (оцінена за класифікацією Міжнародного товариства фахівців з тромбозу та гемостазу (*International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH*)).

Вторинна кінцева точка безпеки – композитна точка (велика кровотеча та клінічно значущі невеликі кровотечі).

Інші результати безпеки: будь-які кровотечі, інші побічні явища та порушення функції печінки.

Заявником проведена оцінка методологічної якості публікації за допомогою листа оцінки SIGN, за результатами якої встановлено, що публікація Granger et al., 2011 має високу методологічну якість.

Дослідження ARISTOTLE ClinicalTrials.gov, [NCT00412984](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00412984) проведено в період з 2006 по 2010 рр. у 1034 клініках в 39 країнах. Всього було рандомізовано 18 201 пацієнт для отримання апіксабану (всього в групі $n=9120$, з них підгрупа 428 осіб (4,7%) що отримували знижену дозу 2,5 мг двічі на день, інші отримували апіксабан у дозуванні 5 мг двічі на день) або варфарин 2 мг ($n=9081$). Рандомізація була стратифікована відповідно до того, чи отримували пацієнти раніше варфарин, і відповідно до клінічної картини. Пацієнтів, які отримували антагоніст вітаміну К до рандомізації, було проінструктовано щодо припинення прийому препарату за 3 дні до рандомізації, а досліджуваній ЛЗ призначали, коли МНВ був меншим за 2,0. МНВ контролювали за допомогою «засліпленого», замаскованого пристрою на місцях

²⁰<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1107039>

лікування. Було надано алгоритм, який керує коригуванням дози варфарину. Час, протягом якого МНВ пацієнтів було у межах терапевтичного діапазону, розраховували за методом Розенталя.

Результати дослідження.

Первинні кінцеві точки

Інсульт/системна емболія – відбулися у 212 пацієнтів групи апіксабану (1,27% у рік) порівняно з 265 пацієнтами (1,60% у рік) групи варфарину (коефіцієнт ризику (Hazard Ratio, HR 0,79 95% CI 0,66-0,95; $p < 0,001$ для non-inferiority аналізу та $p = 0,01$ для superiority аналізу).

Інсульт у 199 пацієнтів групи апіксабану (1,19% у рік) порівняно з 250 пацієнтами (1,51% у рік) групи варфарину (HR 0,79 95% CI 0,65- 0,95 $p = 0,01$).

Інсульт ішемічний або невизначеного типу у 162 пацієнтів групи апіксабану (0,97% у рік) порівняно з 175 пацієнтами (1,05% у рік) групи варфарину (HR 0,92 95% CI 0,74-1,13 $p = 0,42$).

Інсульт геморагічний у 40 пацієнтів групи апіксабану (0,24% у рік) порівняно з 78 пацієнтами (0,47% у рік) групи варфарину (HR 0,51 95% CI 0,35-0,75; $p < 0,001$).

Системна емболія у 15 пацієнтів групи апіксабану (0,09% у рік) порівняно з 17 пацієнтами (0,10% у рік) групи варфарину (HR 0,87 95% CI 0,44-1,75; $p = 0,70$).

Вторинні кінцеві точки

Смертність від будь-яких причин у 603 пацієнтів групи апіксабану (3,52% у рік) порівняно з 669 пацієнтами (3,94% у рік) групи варфарину (HR 0,89 95% CI 0,80-0,998; $p = 0,047$).

Інсульт, системна емболія чи смертність від будь-яких причин у 752 пацієнтів групи апіксабану (4,49% у рік) порівняно з 837 пацієнтами (5,04% у рік) групи варфарину (HR 0,89 95% CI 0,81-0,98; $p = 0,02$).

Інфаркт міокарда у 90 пацієнтів групи апіксабану (0,53% у рік) порівняно із 102 пацієнтами (0,61% у рік) групи варфарину (HR 0,88 95% CI 0,66-1,17; $p = 0,37$).

Інсульт, системна емболія, інфаркт міокарда чи смертність від будь-яких причин у 810 пацієнтів групи апіксабану (4,85% у рік) порівняно із 906 пацієнтами (5,49% у рік) групи варфарину (HR 0,88 95% CI 0,80-0,97; $p = 0,01$).

В досьє зазначено, що виявлені результати ефективності підтверджують, що у пацієнтів з НФП із фактором ризику інсульту апіксабан за окремими (моно) точками, а саме за показниками попередження розвитку інсульту (ішемічного або невизначеного), системної емболії та інфаркту міокарда виявився таким же ефективним, як і варфарин та не було статистично значимої різниці між досліджуваними технологіями.

За показником попередження розвитку геморагічного інсульту апіксабан виявився статистично значимо кращим за варфарин, але даний показник розглядається з точки зору профілю безпеки, як частина значних кровотеч, відповідно до критеріїв ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*, Міжнародного товариства фахівців із тромбозу та гемостазу).

Щодо комбінованих результатів, за всіма заданими об'єднаними точками апіксабан перевершував варфарин і це було підтверджено статистично. Проте, як зазначено у досьє, до економічного аналізу включено результати не комбінованих точок, а ефекти апіксабану на окремі складові точки (таблиця 1).

Таблиця 1. Результати порівняння клінічної ефективності ЛЗ апіксабан та варфарин, що використані у фармакоеконічному аналізі

| Кінцева точка | апіксабан | варфарин | HR (95% CI) |
|---------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| | частота подій у %/рік | частота подій у %/рік | |
| | | | |

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

| | | | |
|--|------|------|-------------------|
| Інсульт ішемічний або невизначеного типу (без геморагічного) | 0,97 | 1,05 | 0,92 (0,74-1,13) |
| Системна емболія | 0,09 | 0,10 | 0,87 (0,44-1,75) |
| Смертність від будь-яких причин | 3,52 | 3,94 | 0,89 (0,80-0,998) |
| Інфаркт міокарду | 0,53 | 0,61 | 0,88 (0,66-1,17) |

За повідомленням авторів публікації *Granger et al., 2011* первинний та вторинний аналізи ефективності розраховували з урахуванням всіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію (ІТТ популяція) та включали всі події з моменту рандомізації та до дати зрізу результатів ефективності (заздалегідь визначеною 30.01.2011).

Результати аналізу порівняльної безпеки за даними публікації *Granger et al., 2011* в дослідженні ARISTOTLE в досє представлені у таблиці 2.

Таблиця 2. Результати аналізу порівняльної безпеки ЛЗ апіксабан та варфарин

| Кінцева точка | апіксабан, n=9088 | | варфарин, n=9052 | | HR (95% CI) | Значення р |
|--|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------|------------|
| | Пацієнти з подіями (n) | Частота подій у %/рік | Пацієнти з подіями (n) | Частота подій у %/рік | | |
| Значні кровотечі, відповідно до ISTH критеріїв | | | | | | |
| Значні кровотечі, відповідно до ISTH критеріїв* | 327 | 2,13 | 462 | 3,09 | 0,69 (0,60–0,80) | <0,001 |
| - Інтракраніальні (включають геморагічний інсульт + інші інтракраніальні кровотечі) | 52 | 0,33 | 122 | 0,80 | 0,42 (0,30–0,58) | <0,001 |
| - Інші значні кровотечі/ кровотечі іншої локації (включають гастроінтестинальні+ негастроінтестинальні, неінтракраніальні) | 275 | 1,79 | 340 | 2,27 | 0,79 (0,68–0,93) | 0,004 |
| - Інші значні кровотечі/ кровотечі іншої локації (окремо гастроінтестинальні) | 105 | 0,76 | 119 | 0,86 | 0,89 (0,70–1,15) | 0,37 |
| Значні та клінічно релевантні незначні кровотечі | | | | | | |
| Комбінація значних кровотеч та клінічно релевантних незначних кровотеч | 613 | 4,07 | 877 | 6,01 | 0,68 (0,61–0,75) | <0,001 |
| Тяжкі кровотечі за шкалою GUSTO | 80 | 0,52 | 172 | 1,13 | 0,46 (0,35–0,60) | <0,001 |
| Помірні чи тяжкі кровотечі за шкалою GUSTO | 199 | 1,29 | 328 | 2,18 | 0,60 (0,50–0,71) | <0,001 |
| Значні кровотечі, відповідно до TIMI | 148 | 0,96 | 256 | 1,69 | 0,57 (0,46–0,70) | <0,001 |
| Значні/ незначні кровотечі, відповідно до TIMI | 239 | 1,55 | 370 | 2,46 | 0,63 (0,54–0,75) | <0,001 |

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

| | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------------------|--------|
| Будь-які кровотечі | 2356 | 18,1 | 3060 | 25,8 | 0,71 (0,68–0,75) | <0,001 |
| Чистий клінічний результат | | | | | | |
| Інсульт, системна емболія чи значна кровотеча | 521 | 3,17 | 666 | 4,11 | 0,77 (0,69–0,86) | <0,001 |
| Інсульт, системна емболія, значна кровотеча чи смерть за будь-яких причин | 1009 | 6,13 | 1168 | 7,20 | 0,85 (0,78–0,92) | <0,001 |

GUSTO - Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries

TIMI - Thrombolysis in Myocardial Infarction

Побічні реакції (ПР) за результатами дослідження відображені у таблиці 3.

Таблиця 3. Частота ПР та серйозних ПР

| Показник | апіксабан, n=9088 | варфарин, n=9052 |
|---|-------------------|------------------|
| | n (%) | n (%) |
| Загалом пацієнтів із ПР | 7406 (81,5) | 7521 (83,1) |
| Загалом пацієнтів із серйозними ПР | 3182 (35,0) | 3302 (36,5) |
| Серйозні ПР, про які повідомлялося у $\geq 1\%$ пацієнтів в будь-якій досліджуваній групі (крім подій, зібраних у формі Карт повідомлень) | | |
| ФП | 301 (3,3) | 287 (3,2) |
| Пневмонія | 202 (2,2) | 231 (2,6) |
| Вибуття із дослідження через ПР | 688 (7,6) | 758 (8,4) |

За даними досьє аналіз оцінки подій кровотеч включав всіх пацієнтів, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного ЛЗ та включали всі події з моменту отримання першої дози досліджуваного ЛЗ та через 2 дні після отримання останньої дози.

Також у досьє зазначено, що основним побічним ефектом на фоні застосування будь-яких антикоагулянтів є ризик розвитку кровотеч різного ступеня тяжкості, тому, як правило, саме ці критерії першочергово розглядаються в рамках вивчення препаратів цієї групи. Однак, необхідно підкреслити, що наразі навіть такий серйозний побічний ефект апіксабану вже є регульованим у світі через наявність для нього антидоту, у випадку розвитку неконтрольованої кровотечі. Даний антидот зареєстрований у Європі під МНН andexanet alfa, торговельна назва – Ondexxa.

Звертаємо увагу, що станом на час проведення державної ОМТ ЛЗ апіксабан зазначений антидот не зареєстрований в Україні.

За даними досьє апіксабан мав прийнятний профіль безпеки та був більш безпечним за варфарин з огляду на ризик розвитку кровотеч різного типу (як значних, так і незначних кровотеч) у комбінованих та окремих точках, це підтверджено статистичними даними продемонстрованими у публікації та досьє.

Під час фахової експертизи досьє ЛЗ апіксабан уповноваженим органом з державної ОМТ проведена верифікація методологічної якості заявленої публікації за допомогою листа оцінки щодо проведення державної ОМТ лікарських засобів за результатами якої підтверджено, що публікація Granger et al., 2011 (що розкриває результати клінічного дослідження ARISTOTLE) має високу методологічну якість.

Уповноважений орган з державної ОМТ звертає увагу на те, що в дослідженні ARISTOTLE була підгрупа пацієнтів, які отримували апіксабан у дозуванні 2,5 мг двічі на день, підгрупа була невелика за чисельністю (всього 4,7 % від основної групи, в якій отримували

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

апіксабан у дозуванні 5,0 мг двічі на день). Результати за кінцевими точками щодо клінічної ефективності та безпеки представлені для всієї групи пацієнтів, які отримували апіксабан.

Додатково уповноваженим органом з державної ОМТ була проаналізована інформація з досьє щодо застосування апіксабану у пацієнтів з імплантованим біологічним протезом мітрального або аортального клапану в рамках дослідження ARISTOTLE.

Дані щодо пацієнтів з імплантованими біологічним протезом мітрального або аортального клапану доступна з публікації Pokorney, Sean D., et al. Apixaban use in patients with atrial fibrillation with bioprosthetic valves: insights from ARISTOTLE" Circulation 132.suppl_3 (2015): A17277-A17277²¹, на яку посилається Американська асоціація серця у своїй настанові 2019 року.²²

В групу апіксабану було включено 41 пацієнт з імплантованим біологічним протезом мітрального або аортального клапану та 41 пацієнт у групу варфарину. За результатами, доступними з абстракту, не було статистично значимої різниці між групою апіксабану та групою варфарину за смертністю від усіх причин ($p=0,88$), кардіоваскулярною смертністю ($p=0,51$), інсультом та/або системною емболією (p не визначено) та великими кровотечами ($p=0,61$).

Крім даних, отриманих з публікації Granger et al., 2011, в досьє звернено увагу на відсутність місцевих реєстрів із збору локальних даних щодо безпеки застосування апіксабану чи варфарину в Україні, тому заявником було надіслано запит до Державного експертного центру МОЗ України (далі - Центр) як до органу, який проводить збір «Карти-повідомлення про побічні реакції» на ЛЗ. За даними Центру (лист-відповідь від 09.11.2020 №902/ПР) зазначено, що за останні 5 років (2015-2020) інформації про випадки побічних реакцій при медичному застосуванні ЛЗ за ТН ЕЛІКВІС (апіксабан) до Центру не надходило. На підставі отриманої інформації в досьє зазначено, що у локальних умовах, за даними наявних чинних джерел, підтверджено, що профіль безпеки ЛЗ апіксабан залишається незмінним з моменту реєстрації ЛЗ в Україні.

Також в досьє наданий періодичний звіт з оцінки користі-ризиків апіксабану у світі, станом на травень 2020 року (PSUR/ PBRRER), за даними якого профіль безпеки ЛЗ апіксабан (ТН ЕЛІКВІС) є наразі прийнятним (а саме, користь перевищує ризик) і не змінився з моменту завершення дослідження ARISTOTLE та, взагалі, від дати першої реєстрації ЛЗ у світі. Інформація PSUR/PBRRER є конфіденційною.

Уповноваженим органом з державної ОМТ був проведений аналіз та верифікація зазначеної у досьє інформації з третинних джерел доказових даних щодо рекомендацій застосування заявленого ЛЗ апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з НФП, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; АГ; ЦД; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації).

Апіксабан (разом з едоксабаном, ривароксабаном) включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року у розділ "Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію" як терапевтична альтернатива дабігатрану.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України апіксабан включений до 13 випуску Державного формуляра ЛЗ (наказ МОЗ України від 22.04.2021 №792) та застосування апіксабану передбачено Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь» (наказ МОЗ України від 15.06.2016 № 597). Відповідно до протоколу пацієнти з ФП повинні отримувати комплексну терапію, зокрема: антикоагулянтна

²¹ https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.132.suppl_3.17277

²² <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000665>

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

терапія показана всім пацієнтам віком від 65 років з ФП (CHA2DS2-VASc \geq 1) невизначено довго. Надавати перевагу слід новим пероральним антикоагулянтам (НОАК).

В реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги також є **Настанова 00983 «Показання та застосування антикоагулянтної терапії при фібриляції передсердь» (DUODECIM, 2017)**, що рекомендує призначати ряд антикоагулянтів, серед яких зазначено і апіксабан, для профілактики тромбоемболії у пацієнта. Призначення антикоагулянтної терапії ґрунтується на оцінці ризиків виникнення тромбоемболії (шкала CHA2DS2-VASc) та кровотечі (шкала HAS-BLED).

Вибір між прямими антикоагулянтами та варфарином здійснюється індивідуально, з урахуванням переваг і ризиків прийому різних ЛЗ та побажання пацієнта. Прямі антикоагулянти є препаратами вибору, так як вони безпечні, зручні та простіші у дотриманні режиму лікування:

- для короткочасного лікування, наприклад, у поєднанні з кардіоверсією або абляційною терапією (досягнення терапевтичного контролю та ефективний ступінь антикоагуляції за допомогою варфарину надто повільний);
- для пацієнтів з підвищеним ризиком внутрішньочерепних кровотеч (викликають менше внутрішньочерепних крововиливів, ніж варфарин);
- для більшості нових пацієнтів (можливість дотримання лікування повинно бути перевірене до його початку).

Найважливішою перевагою варфарину є те, що він може застосовуватися також у пацієнтів з механічними протезами клапанів, мітральним стенозом чи важкою нирковою недостатністю. При тривалому лікуванні добре налагоджена терапія варфарином може бути продовжена; зміна його на прямий антикоагулянт показана, якщо: (1) варфарин викликає алергію або не підходить з інших причин; (2) моніторинг МНВ неможливий.

Апіксабан рекомендовано застосовувати для профілактики інсультів та системних емболій пацієнтам із НФП рядом сучасних міжнародних настанов:

Настанова з діагностики та менеджменту фібриляції передсердь Європейського товариства кардіологів у співпраці з Європейською Асоціацією кардіо-торакальних хірургів **“2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)”²³** :

Рекомендації з профілактики тромбоемболічних подій при ФП.

Для оцінки ризику кровотеч рекомендується використовувати формальну структуровану шкалу (базується на оцінці ризиків), яка допомагає виявити немодифіковані та модифіковані фактори ризику у всіх пацієнтів з ФП; допомагає виявити пацієнтів із потенційно високим ризиком кровотеч, які потребують запланованого раннього та більш частого клінічного огляду та подальшого спостереження (рівень доказів I).

Для профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, яким показана пероральна антикоагулянтна терапія, рекомендація прийому НОАК переважає над рекомендацією застосування АВК (за винятком пацієнтів з механічними клапанами серця або мітральним стенозом від помірного до тяжкого ступеня тяжкості) (рівень доказів Ia).

Пацієнтам, які отримують лікування АВК з низьким часом перебування у терапевтичному діапазоні МНВ (наприклад, час в терапевтичному вікні <70%):

- перехід на НОАК, за умови забезпеченням належної прихильності та регулярності лікування (рівень доказів I) або;
- докладання зусиль щодо покращення часу в терапевтичному вікні (наприклад, навчання/консультування та більш частий контроль МНВ) (рівень доказів IIa).

Рекомендації зі зниження ризику інсульту при кардіоверсії.

²³<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/5/373/5899003#303292720>

Пацієнтам, які підлягають кардіоверсії, рекомендують НОАК, які мають таку ж ефективність та безпеку як і варфарин (рівень доказів I).

Рекомендації зі зниження ризику інсульту при катетерній абляції.

Після катетерної абляції при ФП рекомендується наступне: системна антикоагулянтна терапія варфарином або НОАКами тривалістю щонайменше 2 місяці після абляції (рівень доказів I), та тривале продовження системної антикоагулянтної терапії більше 2-х місяців після абляції, що базується на профілі ризику інсульту у пацієнта, а не на явному успіху або невдачі процедури абляції (рівень доказів I).

Рекомендації з вторинної профілактики інсульту у пацієнтів з ФП, які перенесли внутрішньочерепну кровотечу.

У пацієнтів із ФП та високим ризиком ішемічного інсульту повторно або початкове призначення пероральних антикоагулянтів з перевагою НОАКам над варфарином у пацієнтів, що відповідають показанням для призначення НОАКів, слід розглядати проконсультувавшись із неврологом/спеціалістом з інсультів в наступних випадках:

- асоційовані із травмами внутрішньочерепні крововиливи;
- гострі спонтанні внутрішньочерепні крововиливи (що включають субдуральні, субарахноїдальні або внутрішньо церебральні крововиливи) після ретельної оцінки ризиків та переваг (рівень доказів IIa).

Рекомендації з вторинної профілактики інсульту у пацієнтів з ФП після гострого ішемічного інсульту.

Пацієнтам з ФП, які перенесли ішемічний інсульт або ТІА, рекомендується довготривала вторинна профілактика інсульту пероральною антикоагулянтною терапією, якщо немає строгих протипоказань до її застосування, рекомендація прийому НОАКів переважає над рекомендацією застосування АВК у пацієнтів, які відповідають показанням для призначення НОАКів (рівень доказів Ia).

Оновлення 2019 настанови АНА/ACC/HRS сфокусоване на настанові 2014 АНА/ACC/HRS щодо ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь: звіт робочої групи Американського коледжу кардіології/Американської асоціації серця/Товариства серцевого ритму щодо клінічних рекомендацій **“2019 АНА/ACC/HRS Focused Update of the 2014 АНА/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society”²⁴**

Профілактика тромбоемболічних подій:

Рекомендація №1. Пероральні антикоагулянти рекомендуються для профілактики інсульту у пацієнтів з ФП при показнику CHA₂DS₂-VASc \geq 2 у чоловіків або \geq 3 у жінок (рекомендація IA – для варфарину; рекомендація IB – для апіксабану).

Рекомендація №2. НОАКи (дабігатран, ривароксабан, апіксабан та едоксабан) рекомендуються замість варфарину пацієнтам з ФП, яким підходять НОАКи (за виключенням мітрального стенозу середнього та важкого ступеня або наявності механічного клапану серця) (рекомендація IA).

Рекомендація №3. Пацієнтам, які отримують лікування варфарином, необхідно визначати МНВ щотижня на початку лікування та щомісячно у випадку стабільних цільових значень МНВ (рекомендація IA).

Рекомендація №6. Вибір антикоагулянтної терапії повинен базуватися на ризиках тромбоемболії незалежно від того, чи ФП є пароксизмальною, персистуючою чи постійною (рекомендація IB).

Рекомендація №8. У пацієнтів з ФП підхід до антикоагулянтної терапії має бути індивідуалізованим на основі спільного прийняття рішень після обговорення абсолютних та відносних ризиків інсульту та кровотечі та з урахуванням вибору пацієнта (рекомендація IC).

²⁴<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719302098?via%3Dihub>

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

Рекомендація №10. Рекомендовано проводити періодичну переоцінку потреби та вибору антикоагулянтної терапії на основі оцінки ризику інсульту та кровотечі (рекомендація IC).

Рекомендація №11. Для пацієнтів із ФП (за виключенням пацієнтів із мітральним стенозом середнього та тяжкого ступеня або пацієнтів із механічним клапаном серця), які не можуть підтримувати терапевтичний рівень МНВ за допомогою варфарину, рекомендується використовувати НОАКи (рекомендація IC-EO (expert opinion)).

Рекомендація №13. Пацієнтам з ФП з оцінкою ≥ 2 у чоловіків або ≥ 3 у жінок за CHA₂DS₂-VASc, які мають термінальну стадію хронічної хвороби нирок (кліренс креатиніну < 15 мл/хв), або які перебувають на діалізі, з метою пероральної антикоагуляції пропонується призначити варфарин (МНВ 2,0 до 3,0) або апіксабан (рекомендація IIb B-NR (non randomized)).

Рекомендація №14. Пацієнтам з ФП (окрім мітрального стенозу середнього або тяжкого ступеня або за наявності механічного серцевого клапану) та хронічною хворобою нирок середнього та тяжкого ступеня (сироватковий креатинін ≥ 15 мг/дл – для апіксабану; кліренс креатиніну 15-30 мл/хв – для дабігатрану; кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв – для ривароксабану або кліренс креатиніну 15-50 мл/хв – для едоксабану) з підвищеними значеннями CHA₂DS₂-VASc, необхідно розглянути зниження дозування для прямих інгібіторів тромбіну або інгібіторів фактора Ха (наприклад, дабігатран, ривароксабан, апіксабан, едоксабан) (рекомендація IIb B-R (randomized)).

Рекомендація №15. Для пацієнтів із ФП (за виключенням пацієнтів із мітральним стенозом середнього або тяжкого ступеня, пацієнтів із механічним клапаном серця) та оцінкою 1 – у чоловіків та 2 – у жінок за шкалою CHA₂DS₂-VASc призначення пероральних антикоагулянтів може розглядатися для зменшення ризику ішемічного (тромбоемболічного) інсульту (рекомендація IIb C-LD (limited data)).

Рекомендація №16. Пацієнтам із ФП та термінальною стадією хронічної хвороби нирок або тим, хто перебуває на діалізі, прямий інгібітор тромбіну дабігатран, або інгібітор фактора Ха ривароксабан, або едоксабан не рекомендовані, оскільки відсутні докази з клінічних досліджень, які б свідчили про те, що користь перевищує ризик (рекомендація III No benefit C-EO (expert opinion)).

Настанова робочої групи з фібриляції передсердь Національної кардіологічної фундації Австралії та Кардіологічного товариства Австралії та Нової Зеландії: австралійські клінічні рекомендації з діагностики та лікування мігательної аритмії, 2018 NHFA CSANZ Atrial Fibrillation Guideline Working Group et al. “National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation 2018”²⁵

Профілактика інсульту – оцінка ризику.

Шкала CHA₂DS₂-VA – шкала CHA₂DS₂-VASc без розподілу за статтю – рекомендується для визначення ризику інсульту при ФП (Moderate; Strong).

Оцінку за шкалою CHA₂DS₂-VA необхідно повторювати щорічно у пацієнтів з низьким ризиком, котрі не отримують антикоагулянтів (Low, Strong).

Профілактика інсульту – оцінка та мінімізація ризику кровотечі.

Потенційно оборотні фактори кровотечі повинні бути ідентифіковані та скориговані у пацієнтів з ФП, яким показана терапія антикоагулянтами (Low, Strong).

Профілактика інсульту – антикоагулянтна терапія.

Для профілактики інсульту та системної емболії рекомендується терапія пероральними антикоагулянтами пацієнтам з ФП, які мають оцінку ≥ 2 за шкалою CHA₂DS₂-VA, за винятком наявності протипоказань до антикоагулянтної терапії (High, Strong).

²⁵[https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506\(18\)31778-5/fulltext](https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506(18)31778-5/fulltext)

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

Розпочинаючи лікування пероральними антикоагулянтами пацієнтів із НФП рекомендовано надавати перевагу НОАКам (апіксабан, дабігатран або ривароксабан), а не варфарину (*Moderate; Strong*).

Рекомендовано варфарин, не можна застосовувати НОАКи пацієнтам із клапанною ФП (механічні клапани серця або мітральний стеноз середнього або тяжкого ступеня) (*Moderate; Strong*).

При веденні пацієнтів, які отримують варфарин, в закладах первинної медичної допомоги рекомендується мати доступ до оцінки МНВ безпосередньо в закладі первинної медичної допомоги (*Moderate; Strong*).

Профілактика інсульту - ведення кровотеч.

Фактор-замісну терапію концентратами протромбінового комплексу можна розглянути для пацієнтів, які отримують варфарин або специфічні інгібітори фактора Ха, із кровотечами, що загрожують життю (life-threatening bleeding), або пацієнтам, які потребують екстреної операції (*Low; Weak*).

Антикоагулянтну терапію слід відновити після кровотечі, коли вважається, що ризик інсульту перевищує ризик кровотечі (*Low; Strong*).

Національна настанова «Фібриляція передсердь: діагностика та ведення», 2021²⁶ NICE NG196 «Atrial fibrillation: diagnosis and management», 2021.

Рекомендація 1.6.3 Запропонувати антикоагулянтну терапію пероральним антикоагулянтом прямої дії особам з ФП та оцінкою за шкалою CHA2DS2-VASc 2 або вище, враховуючи ризик кровотечі. Апіксабан, дабігатран, едоксабан та ривароксабан рекомендуються як варіанти, якщо вони використовуються відповідно до критеріїв, зазначених у відповідних рекомендаціях з оцінки медичних технологій NICE.

Рекомендація 1.6.4 Розглянути можливість антикоагулянтної терапії пероральним антикоагулянтом прямої дії для чоловіків із ФП та оцінкою за шкалою CHA2DS2-VASc 1, враховуючи ризик кровотечі. Апіксабан, дабігатран, едоксабан та ривароксабан рекомендуються як варіанти, якщо вони використовуються відповідно до критеріїв, зазначених у відповідних рекомендаціях з оцінки медичних технологій NICE.

Рекомендація 1.6.5 Якщо пероральні антикоагулянти прямої дії протипоказані, не переносяться або не підходять людям з ФП, запропонувати АВК.

Рекомендація 1.6.6 Для дорослих з ФП, які вже приймають АВК і знаходяться у стабільному стані, слід продовжувати їх прийом та обговорити можливість заміни лікування на наступному плановому призначенні, беручи до уваги час підтримання МНВ пацієнтом в терапевтичних межах.

Рекомендація 1.6.7 Не слід пропонувати профілактичне лікування інсульту антикоагулянтами людям віком до 65 років з ФП і без інших факторів ризику, крім їх статі (тобто дуже низький ризик інсульту, що дорівнює оцінці CHA2DS2-VASc 0 для чоловіків або 1 для жінок).

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

З урахуванням спеціальної цінової пропозиції від заявника значення інкрементального показника ефективності витрат ICER для апіксабану у порівнянні з варфарином для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи ТІА; вік від 75 років; АГ; ЦД; симптоматична СН (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), в Україні становить ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, такі витрати є ефективними, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат ICER

²⁶<https://www.nice.org.uk/guidance/ng196/chapter/Recommendations>

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

знаходиться у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн). Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022²⁷.

Показник ICER розраховувався виходячи з конфіденційної цінової пропозиції заявника на лікарський засіб апіксабан ██████ грн за 1 упаковку, що містить таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг №60, що є нижчою за задекларовану наказом МОЗ від 07.10.2020 № 2279 оптово-відпускну ціну на ██████ %.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Ефективність витрат апіксабану була оцінена із застосуванням методу фармакоеконічного аналізу вартість-користь (cost-utility), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування апіксабану.

Фармакоеконічні розрахунки базуються на моделі марковського ланцюга з 3-місячними циклами та часовим горизонтом 30 років. У моделі було застосовано корекцію напівциклу, а витрати і результати були дисконтовані за ставкою 3%.

Модель передбачає, що пацієнти перебували та могли переходити у наступні стани:

- неклапанна фібриляція передсердь – початковий стан;
- ішемічний інсульт/ або геморагічний інсульт – які в свою чергу залежали від тяжкості інсульту за шкалою Ренкін: легкого ступеню, помірного та тяжкого;
- повторний інсульт – також залежали від тяжкості інсульту за шкалою Ренкін: легкого ступеня, помірного та тяжкого;
- інфаркт міокарда;
- системна емболія;
- кровотечі: стан поділяється на підстани – інтракраніальні кровотечі та значні кровотечі. У свою чергу стан “інтракраніальні кровотечі” поділяється на геморагічні та інші інтракраніальні кровотечі, а стан “значні кровотечі” поділяється на гастроінтестинальні та не гастроінтестинальні;
- смерть.

Серед витрат, використаних у аналізі, було враховано: прямі медичні витрати на досліджувані ЛЗ; медичні послуги пов’язані з моніторингом пацієнтів (наприклад, визначення МНВ для варфарину, диспансерний нагляд за пацієнтом сімейним лікарем); лікування гострих клінічних станів таких як: ішемічний та геморагічний інсульт, системна емболія, інфаркт міокарда, інтракраніальні кровотечі (окрім геморагічного інсульту) та значні кровотечі (гастроінтестинальні, не гастроінтестинальні).

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоеконічного аналізу апіксабану за даними заявника

| Етап | Розділ | Опис |
|------|--------|--|
| 1 | Вступ | <i>Оцінювана технологія:</i> апіксабан <i>Компаратор:</i> варфарин Оскільки порівнювані медичні технології мають різну терапевтичну ефективність, а одиницею виміру ефективності є якість життя, пов’язана із здоров’ям (корисність), для оцінки ефективності витрат був використаний метод “вартість-користь” (cost-utility analysis). Модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel. |

²⁷<http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

| | | |
|---|----------------------|---|
| 2 | Контекст дослідження | <p>Цільова популяція: дорослі пацієнти з НФП, які мають один або кілька факторів ризику розвитку інсульту або тромбоемболій, таких як наявність у анамнезі інсульту чи ТІА, вік від 75 років, АГ, ЦД, симптоматична СН (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації).</p> <p>Фармакоеконімічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання 30 років з огляду на характер захворювання та стартовий вік когорти, що складає 70 років, відповідно до дослідження ARISTOTLE (Granger et al., 2011)²⁸.</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження ARISTOTLE (Granger et al., 2011)²⁹.</p> <p>Дані щодо корисності: Dorian et al. 2014³⁰, Tengs and Lin 2003³¹.</p> <p>За результатами економічної оцінки, у межах 30-річного часового горизонту було отримано результат 7,11 QALY для варфарину і 7,30 QALY для апіксабану, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,19 QALY.</p> |
| 3 | Розрахунок витрат | <p><i>Витрати на рік лікування одного пацієнта лікарським засобом апіксабан без урахування необхідності зниження дозування та із використанням конфіденційної цінової пропозиції заявника становлять ██████████ грн, а лікарським засобом варфарин за розміром реімбурсації добової дози - 1 025,65 грн.</i></p> <p>Категорії витрат, що включені у модель: Прямі медичні витрати:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Витрати на застосування лікарського засобу апіксабан; ● Витрати на застосування лікарського засобу варфарин; ● Витрати на медичні послуги, пов'язані з моніторингом пацієнтів (наприклад, визначення МНВ для варфарину, диспансерний нагляд за пацієнтом сімейним лікарем); ● Витрати на лікування гострих клінічних станів таких як: ішемічний та геморагічний інсульт, системна емболія, інфаркт міокарда, інтракраніальні кровотечі (окрім геморагічного інсульту) та значні кровотечі (гастроінтестинальні, не гастроінтестинальні). <p>Вартість апіксабану розрахована на підставі конфіденційної цінової пропозиції заявника. Вартість варфарину, що становить 2,8143 грн за DDD, отримано на основі даних з наказу МОЗ України від 15.02.2021 № 251 "Про</p> |

²⁸Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoal107039

²⁹Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoal107039

³⁰Dorian P, Kongnakorn T, Phatak H, et al. Cost-effectiveness of apixaban vs. current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014;35(28):1897-1906. doi:10.1093/eurheartj/ehu006

³¹Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. Pharmacoeconomics. 2003;21(3):191-200. doi:10.2165/00019053-200321030-00004

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

| | | |
|---|--|--|
| | | <p>затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 10 лютого 2021 року"³².</p> <p>Для аналізу витрат на медичні послуги використовувалися наступні джерела:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Основне джерело - Порядок реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у II—IV кварталах 2021 року, затверджений постановою КМУ від 15.02.2021 № 133. 2. Додаткові (для обґрунтування припущень) - дані Центру медичної статистики МОЗ України (вартість одного виїзду бригади швидкої медичної допомоги); дані лабораторії DILA (вартість моніторингу МНВ при застосуванні варфарину). <p>Результат моделювання: Сумарні витрати на апіксабан на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн Сумарні витрати на варфарин на горизонт моделювання 30 років із дисконтуванням 3%: ██████████ грн Різниця витрат: ██████████ грн</p> |
| 4 | Результати | <p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER: ██████████ грн/QALY при порівнянні з варфарином.</p> <p>Аналіз чутливості Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості зі зміною значень вхідних параметрів на +/- 10%. Результати були найбільш чутливими до початкового віку когорти, ціни за упаковку апіксабану, рівня смертності після першого ішемічного інсульту при застосуванні варфарину (з усіх випадків ішемічного інсульту). При проведенні однофакторного аналізу чутливості показник ICER знаходився в межах від ██████████ грн/QALY до ██████████ грн/QALY. Навіть максимальне значення ICER за результатами проведеного аналізу чутливості не перевищувало порогові значення ефективності витрат.</p> |
| 5 | Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат заявника | <ol style="list-style-type: none"> 1. Через відсутність моніторингу та збору локальних даних в Україні щодо впливу варфарину на тромбоемболічні події у пацієнтів, МНВ яких знаходиться поза межами терапевтичного вікна (тобто, менше 1 або більше 2,5), компанія дещо знизила ефективність апіксабану у моделі, з огляду на його переваги (benefits) яких можна досягти при застосуванні у рутинній практиці. 2. Показники корисності у різних станах та втрати корисності внаслідок застосування апіксабану та варфарину було отримано із опублікованих міжнародних джерел, що пов'язано із відсутністю локальних даних. |

³²Наказ МОЗ України від 15.02.2021 № 251 "Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, станом на 10 лютого 2021 року", <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-15022021--251-pro-zatverdzhennja-reestru-likarskih-zasobiv-jaki-pidljagajut-reimbursacii-stanom-na-10-ljutogo-2021-roku>

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

Отже, застосування апіксабану забезпечує додаткові 0,19 QALY порівняно із варфарином. При застосуванні апіксабану додаткові витрати на один додатково набутий QALY становлять ██████ грн, тобто такі витрати є ефективними, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат ICER знаходиться у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. Заявником використано таблиці смертності в Україні станом на 2019 рік за даними ВООЗ та зроблено припущення, що вірогідність смерті у пацієнтів старше 85 років є в 1,5 рази вищою за показники смертності для попередньої вікової когорти. За результатами верифікаційного аналізу уповноваженого органу з державної ОМТ в Україні встановлено, що результати фармакоекономічного аналізу відрізнятимуться залежно від методології використання таблиць смертності та джерела їх походження:

а) заявником було проведено самостійний розрахунок показників смертності для віку 85-99 років, проте показники смертності для жінок було розраховано некоректно, оскільки за основу було взято показники смертності чоловіків. За умови використання коректного розрахунку за методологією заявника, тобто із припущенням, що вірогідність смерті у пацієнтів старше 85 років є в 1,5 рази вищою за показники смертності для попередньої вікової когорти, показник ICER буде знижено;

б) у разі виключення проведених заявником розрахунків та використання повних даних ВООЗ, тобто за умови, що ймовірність померти у віці старше 85 років становить 100%, показник ICER зростає, проте все ще буде знаходитись у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення в Україні, тобто витрати будуть вважатися ефективними;

в) у разі використання таблиць смертності та середньої очікуваної тривалості життя в Україні за даними Державної служби статистики України³³ станом на 2020 рік показник ICER зростає, проте все ще буде знаходитись у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення в Україні, тобто витрати будуть вважатися ефективними.

2. Заявником під час розрахунку вартості застосування варфарину враховано витрати на моніторинг МНВ, який наразі не фінансується за державний кошт. Якщо розглядати фармакоекономічний аналіз із перспективи держави як платника, тобто за умови виключення даної категорії витрат із розрахунків або за умови, якщо моніторинг МНВ фінансуватиметься за рахунок держави та входить до пакету первинної медичної допомоги, відповідно до Порядку реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення, показник ICER зростає, проте буде знаходитись у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення в Україні, тобто витрати будуть вважатися ефективними.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER). Однак його значення залишається в межах від 1 до 3 ВВП, що відповідає рівню ефективних витрат.

Аналіз впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету апіксабану порівняно із варфарином на підставі прямих медичних витрат, що розраховані за результатами моделювання Маркова.

З огляду на відсутність систематичних щорічних статистичних даних щодо цільової популяції з НФП в Україні, заявником використано припущення під час розрахунку когорти пацієнтів для апіксабану у зв'язку з об'єктивними обмеженнями, що не дозволяють

³³http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/m&w/arh_nsojt_nas.htm

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

застосовувати довгострокове прогнозування із застосуванням регресійного аналізу захворюваності.

Когорта пацієнтів, розрахована заявником, включала пацієнтів з НФП (з та без значної лівобічної зміни серця), було виконане припущення, що 41,1% пацієнтів будуть залишатись на варфарині, оскільки згідно з міжнародних джерел, приблизно саме така кількість пацієнтів буде знаходитись у належному діапазоні TTR. Крім того, для проведення аналізу впливу на показники бюджету заявником використано припущення, що всі пацієнти зі значною лівобічною зміною серця будуть потребувати лікування лише апіксабаном, зважаючи на рекомендації Американської асоціації серця, тоді як пацієнтів без значної лівобічної зміни серця буде розподілено у рівних долях між всіма НОАК, що наявні на ринку України (а саме, апіксабан, дабігатран та ривароксабан).

Заявником використано припущення, що нові пацієнти, які потребуватимуть лікування, будуть звертатися до лікаря впродовж кожного року поступово - рівномірно протягом чотирьох кварталів (1/4 всіх пацієнтів лікуватиметься увесь рік, 1/4 протягом трьох кварталів, 1/4 протягом двох кварталів і 1/4 лише один квартал).

У таблиці 5 наведено кількість пацієнтів без урахування показників смертності. Показники смертності були розраховані заявником під час моделювання Маркова та враховані у даних щодо витрат на всю популяцію пацієнтів.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних інтервенцій

| | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| Кількість пацієнтів | | | | | |
| Загальна цільова популяція із НФП, які мають показання для профілактики інсульту та системної емболії антикоагулянтами з ≥ 1 за шкалою CHA2DS2-VASc | 35 236 | 40 444 | 45 653 | 50 861 | 56 070 |
| Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом апіксабан | 9 684 | 11 116 | 12 547 | 13 979 | 15 410 |
| Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують варфарин | 9 684 | 11 116 | 12 547 | 13 979 | 15 410 |
| Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб апіксабан | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

| | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують варфарин | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб епіксабан | 9 684 | 11 116 | 12 547 | 13 979 | 15 410 |
| Витрати на заявлену когорту пацієнтів, грн | | | | | |
| Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без апіксабану, грн | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| • витрати на варфарин | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| • інші прямі медичні витрати (включаючи моніторинг) | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Новий сценарій – витрати у схемі лікування з апіксабаном, грн | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| • витрати на апіксабан | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| • інші прямі медичні витрати | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Додатковий вплив на бюджет, грн | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при застосуванні сценарію використання апіксабану, вплив на бюджет на перший, третій, четвертий та п'ятий роки буде середнім (буде знаходитися в діапазоні від 38 млн до 100 млн грн), на другий рік - великим (становитиме більше 100 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть ██████████ грн, а при застосуванні апіксабану ("новий сценарій") – ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу апіксабан потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн.

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

Заявником зроблено підсумок, що апіксабан за заявленою ціною пропозицією може бути економічно доступним для системи охорони здоров'я України. За даними заявника, застосування апіксабану дозволить зменшити навантаження на лабораторну діагностику, оскільки його використання, як і всіх НОАК, не пов'язане з рутинним постійним моніторингом МНВ, яке вимагає застосування варфарину, дозволить збільшити прихильність пацієнтів до лікування, забезпечити доступ до антикоагулянтної терапії для пацієнтів з ФП, які проживають у сільській місцевості і фізично обмежені в доступі до постійного моніторингу МНВ.

Уповноваженим органом з державної ОМТ проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

За результатами проведеного уповноваженим органом з державної ОМТ верифікаційного аналізу припущення заявника щодо того, що всі пацієнти зі значною лівобічною зміною серця будуть потребувати лікування лише апіксабаном, оцінено некоректним, оскільки відсутні міжнародні опубліковані наукові рекомендації, які б підтверджували дане припущення. З огляду на це, а також на міжнародні дані стосовно поширеності ФП, когорта пацієнтів, що потребуватимуть лікування апіксабаном, може змінитися.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Уповноваженим органом з державної ОМТ оцінено, що дані щодо клінічних переваг за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ апіксабан в досьє надано коректно. Вибір компаратора варфарину є методологічно обґрунтований.

ЛЗ апіксабан включено до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ дорослих 2021 року у розділ "Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію" як терапевтично еквівалентну альтернативу представника класу ЛЗ дабігатрану. З метою послідовності представлення інформації в фармакоеконічному розділі досьє була також надана інформація щодо порівняльної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ апіксабан відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300.

Інформація щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого ЛЗ апіксабан порівняно з варфарином (за показанням профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів із НФП) представлена у досьє на основі результатів дослідження ARISTOTLE (публікація про результати цього дослідження *Granger et al., 2011* високої методологічної якості).

Апіксабан у дозуванні 5,0 мг двічі на день був кращим за варфарин щодо частоти виникнення інсульту або системної емболії (коефіцієнт ризику (HR 0,79 95% CI 0,66-0,95; $p < 0,001$ для non-inferiority аналізу та $p = 0,01$ для superiority аналізу); частоти виникнення інсульту (HR 0,79 95% CI 0,65- 0,95 $p = 0,01$); частоти виникнення геморагічного інсульту (HR 0,51 95% CI 0,35-0,75; $p < 0,001$); частота виникнення інтракраніальних кровотеч (включають геморагічний інсульт + інші інтракраніальні кровотечі) (HR 0,42 95% CI 0,30-0,58; $p < 0,001$); частота виникнення значних кровотеч, відповідно до ISTH критеріїв (HR 0,69 95% CI 0,60-0,80; $p < 0,001$).

Апіксабан не гірший за варфарин (не було статистичної різниці) за показниками частоти виникнення інсульту ішемічного або невизначеного типу (HR 0,92 95% CI 0,74-1,13 $p = 0,42$); системної емболії (HR 0,87 95% CI 0,44-1,75; $p = 0,70$); частоти виникнення інфаркту міокарда (HR 0,88 95% CI 0,66-1,17; $p = 0,37$); смертності від будь-яких причин (HR 0,89 95% CI 0,80-0,998; $p = 0,047$).

Апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації), 08.04.2022

Також в досє зазначено, що у локальних умовах України, за даними наявних чинних джерел, підтверджено, що профіль безпеки ЛЗ апіксабан залишається незмінним з моменту реєстрації ЛЗ в Україні, а також наданий періодичний звіт з оцінки користі-ризиків апіксабану у світі, станом на травень 2020 року (PSUR/ PBRR), за даними якого профіль безпеки ЛЗ апіксабан (ТН ЕЛІКВІС) є наразі прийнятним (а саме, користь перевищує ризик).

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат та аналізу впливу на показники бюджету свідчить про те, що застосування апіксабану має додану користь проте є більш витратним, порівняно із застосуванням варфарину, інкрементальний показник ефективності витрат ICER знаходиться у межах від 1 ВВП до 3 ВВП - рекомендованих граничних значень ICER в Україні, що є коректним. Однак описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат ICER та результату аналізу впливу на показники бюджету. Зокрема, при розрахунку когорти пацієнтів для проведення аналізу впливу на показники бюджету зазначено, що пацієнти зі значною лівобічною зміною серця будуть всі потребувати лікування лише апіксабаном, що за результатами проведеного уповноваженим органом з державної ОМТ верифікаційного аналізу визначено некоректним.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, 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, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я.

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300, проведено державну оцінку медичних технологій для ЛЗ апіксабан для профілактики інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як: наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки; вік від 75 років; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) щодо можливості включення заявленого ЛЗ до Національного переліку основних лікарських засобів, розділ X. Лікарські засоби, що впливають на кров; пункт 2. Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію.

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами аналізу доказових даних порівняльної клінічної ефективності та безпеки застосування апіксабану у дозуванні 5,0 мг двічі на день порівняно з варфарином асоціювалося з меншою кількістю інсультів або системних емболій, меншою кількістю геморагічних інсультів, інтракраніальних кровотеч та значних кровотеч, відповідно до ISTH критеріїв.

За результатами аналізу ефективності витрат, проведеного заявником, апіксабан забезпечує додаткові 0,19 QALY порівняно із варфарином. При застосуванні апіксабану додаткові витрати на один додатково набутий QALY становлять ██████████ грн, тобто такі витрати є ефективними, оскільки значення інкрементального показника ефективності витрат ICER знаходиться у межах від 1 ВВП до 3 ВВП на душу населення (від 131 944,00 грн до 395 832,00 грн) відповідно до рекомендованої шкали граничних значень ICER в Україні.

Аналіз впливу на показники бюджету порівняно з варфарином, показав, що при застосуванні сценарію використання апіксабану, вплив на бюджет на перший, третій, четвертий та п'ятий роки буде середнім (буде знаходитися в діапазоні від 38 млн до 100 млн грн), на другий рік - великим (становитиме більше 100 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть [REDACTED] грн, а при застосуванні апіксабану ("новий сценарій") – [REDACTED] грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від [REDACTED] грн до [REDACTED] грн на 1 рік, при цьому перехід на застосування лікарського засобу апіксабан потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі [REDACTED] грн.

За результатами проведеної ОМТ лікарського засобу апіксабан встановлено непослідовність епідеміологічних даних щодо поширеності та захворюваності НФП в Україні з міжнародними даними Інституту метрики та оцінювання в системі охорони здоров'я при Вашингтонському університеті, що ускладнює оцінку цільової популяції пацієнтів та призводить до невизначеності у потребі ЛЗ для системи охорони здоров'я.

Слід звернути також увагу, що з огляду на відсутність міжнародних опублікованих наукових рекомендацій, які б підтверджували припущення заявника щодо того, що всі пацієнти зі значною лівобічною зміною серця будуть потребувати лікування лише апіксабаном серед усіх препаратів групи НОАК, а також на міжнародні дані стосовно поширеності ФП, показники якої є значно вищими, ніж в Україні, та фактор переселення в умовах воєнного стану в Україні, когорти пацієнтів, що потенційно може потребувати лікування апіксабаном, може змінитися, що призведе до зміни результатів аналізу впливу на показники бюджету.

Враховуючи вищезазначене, рекомендовано розглянути можливість включення лікарського засобу апіксабан як представника класу НОАК до Національного переліку основних лікарських засобів України (розділ X. Лікарські засоби, що впливають на кров; пункт 2. Лікарські засоби, що впливають на коагуляцію) за показанням: запобігання інсульту та системній емболії у дорослих пацієнтів з НФП з одним або більше факторів ризику, таких як: перенесений інсульт або ТІА; вік ≥ 75 років; серцева недостатність класу II та більше за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації); цукровий діабет; артеріальна гіпертензія; із забезпеченням доступу через відшкодування в рамках програми реімбурсації «Доступні ліки». Проте, зважаючи на додаткові витрати та вплив на бюджет заявленого лікарського засобу апіксабан, порівняно із діючою стандартною клінічною практикою, рекомендовано визначення кількості пацієнтів, що потенційно потребуватимуть застосування апіксабану, з урахуванням пацієнтів, у яких погано контролюється чи не піддається стабілізації МНВ на фоні застосування варфарину та пацієнтів, яким регулярний моніторинг МНВ буде неможливо проводити.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу.

Відповідно до п. 21 Порядку висновків уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.