

E. Podkani
2016 07 20/9

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
2016-07-19
9-16168

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2016-04-18 Nr. (118) AR-151
I Nr.

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

ELIQUIS (apiksabanas), 2,5 mg ir 5 mg plėvele dengtos tabletės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Venų tromboembolinių (VTE) reiškinų profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija.
- Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių, pavyzdžiui: anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), amžius ≥ 75 metų, hipertenzija, cukrinis diabetas, simptomus sukiantis širdies nepakankamumas (\geq II klasės pagal NYHA).
- Giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktika suaugusiems pacientams.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Plaučių embolija (TLK-10-AM kodas I26) ir giliųjų venų trombozė (TLK-10-AM kodas I80.2).

1.4. Siūlomi apribojimai

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Skiriamas suaugusiems pacientams, esant didelei tromboembolijų komplikacijų rizikai, kai gydymas varfarinu yra kontraindikuotinas arba yra neefektyvus. Gydymas galėtų būti skiriamas kai 3 ar daugiau mėnesių pacientams nepavyksta parinkti tinkamos varfarino dozės (INR rodiklis 2,0-3,0 ribose).

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: tiesioginis Xa faktoriaus inhibitorius, ATC kodas B01AF02.

Veikimo mechanizmas

Apiksabanas yra stiprus, geriamasis, grįžtamojo poveikio, tiesioginis ir labai selektyvus veikliosios Xa faktoriaus srities inhibitorius. Jo antitromboziniam poveikiui pasireikšti nereikia antitrombino III. Apiksabanas slopina ir laisvąjį, ir krešulio sudėtyje esantį Xa faktorių bei protrombinazės aktyvumą. Apiksabanas tiesiogiai neveikia trombocitų agregacijos, tačiau netiesiogiai slopina trombino sužadintą trombocitų agregaciją. Slopindamas Xa faktorių apiksabanas apsaugo nuo trombino susidarymo ir trombo formavimosi. Iki klinikinių tyrimų duomenimis nustatyta, kad apiksabanas gyvūnų modeliuose pasižymi antitromboziniu poveikiu ir apsaugo nuo arterijų bei venų trombozės, jo skiriant tokiomis dozėmis, kurios nekeičia hemostazės.

Dozavimas

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE (VTE) profilaktika

Gydant ūminę GVT ir gydant PE, pirmąsias 7 dienas rekomenduojama apiksabano dozė yra 10 mg, vartojama per burną du kartus per parą, po to skiriama 5 mg dozė, vartojama per burną du kartus per parą. Pagal esamas medicininės rekomendacijas, trumpalaikis gydymas (bent 3 mėn. trukmės) turėtų būti skiriamas atsižvelgiant į esamus praeinančius veiksnius (pvz., po neseniai atliktos operacijos, patirtos traumos, imobilizacijos).

Apiksabano skiriant pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai, rekomenduojama dozė yra 2,5 mg, kuri vartojama per burną du kartus per parą. Jei vaistas skiriamas pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai, 2,5 mg dozė du kartus per parą turi būti skiriama baigus 6 mėn. trukmės gydymo apiksabanu (po 5 mg du kartus per parą) ar kitu antikoaguliantu kursą.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Kol kas giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija nėra įtrauktos į kompensuojamųjų ligų sąrašą.

Šios ligos paprastai yra ūmios ir gydyti pradamos ligoninėje, kur atliekama trombolizė arba gydoma nefrakcionuotu ar mažos molekulinės masės heparinu, vėliau gydymą tęsiant vitamino K antagonistais (pvz., varfarinu). Apiksabanas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu GVT gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

1. G. Agnelli et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism, (AMPLIFY). NEJM; 2013;369:799-808.
2. G. Agnelli et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism (AMPLIFY-EXTENSION). NEJM;2013;368:699-708.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. AMPLIFY	1			1			1	3
2. AMPLIFY-EXTENSION	1			1			1	3

* Tikėtina, kaip atliktas metodas. ** Tikėtina, kaip atliktas metodas vertinamas kaip netinkamas.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• AMPLIFY

Tai randomizuotas, dvigubai aklas III fazės klinikinis tyrimas, lyginantis apiksabano ir standartinio enoksaparino/varfarino derinio efektyvumą skiriant pacientams, sergantiems ūmine venų tromboembolija (VTE). Tyrime dalyvavo vyresni nei 18m. pacientai, kuriems buvo objektyviais tyrimais nustatyta simptominė proksimalinių venų trombozė ar plaučių embolija (PE) (su giliųjų venų tromboze ar be jos). Proksimalinė venų trombozė apibrėžta kaip pakinklio ar aukštesnės venos trombozė.

Tiriamieji 1:1 santykiu buvo suskirstyti į 2 grupes: apiksabano (n=2609) ir standartinės enoksaparino ir varfarino terapijos (n=2635). Apiksabano buvo skiriama po 10mg 2 kartus per dieną 1 savaitę, po to po 5mg 2 kartus per dieną, iš viso 6 mėn. Šis gydymas buvo lyginamas su standartiniu gydymu - enoksaparinu ir varfarinu. Enoksaparino buvo švirkščiami po oda 1 mg/kg kas 12 val. bent 5 dienas kartu pradėdant varfarino. Varfarino dozė buvo koreguojama, kad palaikyti INR tarp 2,0 ir 3,0. Enoksaparinas ar placebo buvo nutraukiamas, kai INR (aklas) pasiekė ≥ 2. Gydymas varfarinu tęstas 6 mėnesius. Tam, kad išlaikyti dvigubą aklumą apiksabano grupės pacientai gavo enoksaparino ir varfarino placebo, o standartinės grupės pacientai – apiksabano placebo.

Tyrimo tikslas buvo parodyti, kad apiksabanas nėra prastesnis nei standartinis gydymas enoksaparinu ir varfarinu.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė: pasikartojančios simptominės venų tromboembolijos (VTE) arba su VTE susijusios mirties dažnis. Pasikartojanti VTE buvo įvardinta kaip mirtina ar nemirtina plaučių embolija (PE) ir giliųjų venų trombozė (GVT). Antrinės efektyvumo vertinamosios baigtys buvo kiekvienas pagrindinės vertinamosios baigties komponentas bei mirtis

dėl kardiovaskulinių priežasčių ir mirtis dėl bet kokios priežasties. Papildoma iš anksto numatyta antrinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė – ji apėmė simptominę pasikartojančią venų trombemboliją, mirtį dėl kardiovaskulinių priežasčių, mirtį dėl bet kurios priežasties ar mirtį susijusią su trombembolija ir didįjį kraujavimą.

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis buvo iš anksto apibūdintas didysis kraujavimas. Antrinė saugumo vertinamoji baigtis buvo sudėtinė – apėmė didžiuosius kraujavimus ir kliniškai reikšmingus nedidžiuosius kraujavimus. Didysis kraujavimas apibūdintas taip: tai neužslėptas kraujavimas, susijęs su hemoglobino sumažėjimu ≥ 2 g/dl, dėl kurio reikia perpilti ≥ 2 vienetus kraujo, išsiliejęs kritiškoje vietoje ar sukėlęs mirtį.

Tyrimė dalyvavo 5244 pacientai, 89,8% kurių buvo patyrę neišprovokuotų VTE reiškinių. Pacientai buvo suskirstyti į pogrupius: patyrę simptominę proksimalinių giliųjų venų trombozę arba patyrę simptominę plautinę emboliją (su venų tromboze ar be jos).

Pagrindinės vertinamosios baigties dažnis apiksabano ir enoksaparino/varfarino grupėse buvo panašus, atitinkamai 2,3% vs 2,7% (santykinė rizika – 0,84, 95% PI 0,6-1,18). Gydant VTE apiksabanas pasižymėjo panašiu veiksmingumu tiek gydant PE sergančius pacientus (santykinė rizika 0,9; 95% PI 0,5-1,6), tiek ir GVT sergančius pacientus (santykinė rizika 0,8; 95% PI 0,5-1,3). Veiksmingumo rezultatai pogrupiuose, atsižvelgiant į amžių, lytį, kūno masės indeksą (KMI), inkstų funkcijos būklę, PE indeksą, GVT trombo vietą ir tai, ar pacientas anksčiau buvo gydytas heparinu, iš esmės buvo panašūs. Vertinant klinikinio tyrimo rezultatus pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, gydymas apiksabanu buvo neprastesnis už gydymą enoksaparinu ir varfarinu ($p < 0,001$).

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis buvo didelės apimties kraujavimas. Apiksabano grupėje stipraus kraujavimo dažnis buvo mažesnis lyginant su enoksaparino/varfarino grupe, atitinkamai 0,6% vs 1,8%, $p < 0,001$, RR 0,31; 95% PI 0,36-0,55, $p < 0,001$. Kita sudėtinė saugumo vertinamoji baigtis buvo didelės apimties kraujavimo ir nedidelio, bet kliniškai reikšmingo kraujavimo dažnis, kuris rečiau pasireiškė apiksabano grupėje nei enoksaparino/varfarino grupėje: 4,3% vs 9,7%, RR 0,44, 95% PI 0,36-0,55, $p < 0,001$.

• AMPLIFY-EXTENSION

Tai randomizuotas dvigubai aklas III fazės klinikinis tyrimas. Tyrimė dalyvavo vyresni nei 18 m. pacientai, kurie 12 mėnesių buvo gydomi geriamuoju apiksabanu (2 kartus per parą po 2,5 mg arba 2 kartus per parą po 5 mg) arba placebo po to, kai buvo baigtas 6–12 mėn. trukmės pirminis gydymas antikoagulantais.

2 482 tiriamieji santykiu 1:1:1 buvo randomizuoti į 3 grupes: placebo ($n=829$), apiksabano 2,5 mg ($n=840$) ir apiksabano 5 mg ($n=813$). 836 (33,7 %) pacientų dalyvavo AMPLIFY tyrimė. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 56,7 m. 91,7 % pacientų buvo patyrę neišprovokuotų VTE reiškinių.

Šio tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo simptominiai, pasikartojantys VTE reiškiniai (nemirtina GVT arba nemirtina PE) arba mirtis, ištikus dėl bet kurios priežasties. Remiantis klinikinio tyrimo rezultatais, abi apiksabano dozės buvo statistiškai patikimai pranašesnės už placebo ($p < 0,001$). Pagrindinės vertinamosios baigties dažnis placebo grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei 2,5 mg ir 5 mg apiksabano grupėse, atitinkamai 11,6% vs 3,8% vs 4,2%. Pasikartojantys VTE reiškiniai arba su VTE susijusi mirtis placebo, apiksabano 2,5 mg ir 5 mg grupėse atitinkamai pasireiškė 8,8% vs 1,7% vs 1,7% pacientų. Apiksabano veiksmingumas VTE pasikartojimo profilaktikai išliko panašus visuose vertintuose pogrupiuose (amžiaus, lyties, KMI ir inkstų funkcijos).

Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis buvo didelės apimties kraujavimas. Didelės apimties kraujavimas placebo grupėje pasireiškė dažniau nei apiksabano 2,5 mg ir 5 mg grupėse, atitinkamai 0,5% vs 0,2% vs 0,1%. Nedidelio, bet kliniškai reikšmingo kraujavimo dažnis placebo, 2,5 mg ir 5 mg apiksabano grupėse, atitinkamai buvo: 2,3% vs 3% vs 4,2%.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausios apiksabano sukeltos nepageidaujamos reakcijos yra kraujavimai. Tačiau jo saugumas yra panašus kaip ir kitų šioms indikacijoms vartojamų antikoagulantų.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda		Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui		3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda		6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui		7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu		8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***		9 ■
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu		10 □

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

1. Išvada

Terapinė vertė: 13 balų

Apiksabanas yra stiprus, selektyvus, tiesioginis, grįžtamojo poveikio Xa faktoriaus inhibitorius, slopindamas kraujo krešėjimą apsaugo nuo trombozės kraujagyslėse susidarymo. Klinikinių tyrimų metu įrodyta, kad apiksabano efektyvumas gydant pacientus, sergančius giliųjų venų trombozę su plaučių embolija ar be jos, yra neprastesnis nei enoksaparino ir varfarino, t.y. vaistas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su tokia pat terapine nauda. Pareiškėjas pasiūlė apiksabano skyrimą apriboti ir skirti tik pacientams, kuriems gydymas varfarinu yra kontraindikuotinas arba yra neefektyvus. Gydymas galėtų būti skiriamas kai 3 ar daugiau mėnesių pacientams nepavyksta parinkti tinkamos varfarino dozės (TNS rodiklis 2,0-3,0 ribose). Siūlomam pacientų pogrupiui apiksabanas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą.

Viršininkas



Gintautas Barcys