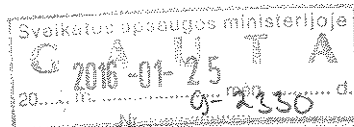


P. J. Tomasiūnas
P. P. Pročiunevičius



ŠIŲ DOKUMENTŲ 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

2016-01-25 Nr. (118) VVK-19
Nr. 19

**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

PRADAXA (dabigatranas), kietosios kapsulės; 110 mg ir 150 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato (110 mg ir 150 mg) indikacijos

Smegenų insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems su vožtuvų liga nesusijusiu prieširdžių virpėjimu, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių, tokių kaip smegenų insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP); ≥ 75 metų amžius; širdies nepakankamumas (≥ 2 klasės pagal NYHA klasifikaciją); cukrinis diabetas; hipertenzija. Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) gydymas bei recidyvinių GVT ir PE profilaktika suaugusiems žmonėms.

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

Plaučių embolija (I26)

Giliųjų venų trombozė (I80.2)

1.4. Siūlomi apribojimai

Plaučių embolija

Skiriamas suaugusiems pacientams, esant didelei trombembolijų komplikacijų rizikai, kai gydymas varfarinu yra neefektyvus. Gydymas gali būti skiriamas kai 3 ar daugiau mėnesių pacientams nepavyksta parinkti tinkamos varfarino dozės, kad TNS (INR) rodiklis būtų 2.0-3.0 ribose. Pirmus 3 mėnesius skiria gydytojas pulmonologas, kardiologas, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ir šeimos gydytojas.

Giliųjų venų trombozė

Skiriamas suaugusiems pacientams, esant didelei trombembolijų komplikacijų rizikai, kai gydymas varfarinu yra neefektyvus. Gydymas gali būti skiriamas kai 3 ar daugiau mėnesių pacientams nepavyksta parinkti tinkamos varfarino dozės, kad TNS (INR) rodiklis būtų 2.0-3.0 ribose. Pirmus 3 mėnesius gydytojas kraujagyslių chirurgas, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ir šeimos gydytojas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: farmakoterapinė grupė: tiesioginiai trombino inhibitoriai, ATC kodas – B01AE07.

Veikimo mechanizmas

Dabigatrano eteksilatas yra mažos molekulės proaistas, kuris nėra farmakologiškai aktyvus. Išgertas dabigatrano eteksilatas absorbuojamas greitai ir esterazės katalizuojamos hidrolizės būdu kraujyje bei kepenyse verčiamas dabigatranu. Dabigatranas yra stiprus konkurencinio, tiesioginio, laikino poveikio trombino inhibitorius ir svarbiausias aktyvus komponentas kraujo plazmoje. Kadangi kraujo krešėjimo metu trombinas (serino proteazė) fibrinogeną verčia fibrinu, jo aktyvumo slopinimas stabdo trombų formavimąsi. Be to, dabigatranas slopina laisvą trombiną, prie fibrino prisijungusį trombiną bei trombino sukeltą trombocitų agregaciją.

Dozavimas

Smegenų insulto ir SE profilaktika suaugusiems žmonėms, sergantiems NVPV, jeigu yra vienas arba daugiau rizikos veiksnių (IPPV)

Rekomenduojama Pradaxa paros dozė yra 300 mg, vartojama po vieną 150 mg kapsulę 2 kartus per parą. Gydyti reikia ilgai.

Giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) gydymas bei recidyvinių GVT ir PE profilaktika suaugusiems žmonėms

Rekomenduojama Pradaxa paros dozė yra 300 mg, suvartojama išgeriant po vieną 150 mg kapsulę 2 kartus per parą po mažiausiai 5 parų gydymo parenteriniu būdu vartojamais antikoaguliantais. Gydymo trukmę kiekvienam pacientui reikia nustatyti atskirai, atidžiai įvertinus gydymo naudą, palyginti su kraujavimo. Trumpalaikis (bent 3 mėnesių) gydymas turi būti paremtas laikiniais rizikos veiksniais (pvz., neseniai patirta operacija, trauma, imobilizacija), ilgesnės trukmės – nuolatinais rizikos veiksniais arba idiopatine GVT ar PE.

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. Giliųjų venų trombozė (GVT) ir plaučių arterijos embolija (PE) nėra įtrauktos į ligų, kurių ambulatorinis gydymas yra kompensuojamas, sąrašą, todėl vaistai joms gydyti nebuvo įtraukti į kompensuojamųjų vaistų sąrašą. GVT ir PE gydymas pradedamas stacionare mažos molekulinės masės hepariniais (MMMH) ir varfarinu, šis gydymas yra kompensuojamas iš PSDF biudžeto lėšų, todėl dabigatranas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ligai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. *RE-COVER (2009)*. Schulman S. et al. for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.

2. *RE-COVER II (2014)*. Schulman S et al. for the RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation* 2014;129:764-772.

3. *RE-MEDY ir RE-SONATE (2013)*. Schulman S et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.

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. <i>RE-COVER (2009)</i>	1	1		1	1		1	5
2. <i>RE-COVER II (2014)</i>	1			1	1		1	4
3. <i>RE-MEDY ir RE-SONATE (2013)</i>	1			1	1		1	4

* Ar tyrimas aprašytas atitinkamai? (1=Taip, 0=Ne)
 ** Ar tyrimas aprašytas atitinkamai? (1=Taip, 0=Ne)

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

1. RE-COVER (2009)

Tai randomizuotas, dvigubai aklas, 3 fazės 6 mėn. trukmės klinikinis tyrimas, lyginantis dabigatrano (150 mg/d) ir varfarino (dozę titruojant, kad INR būtų 2-3) efektyvumą ir saugumą gydant venų trombozę arba plaučių arterijos trombozę pacientus, kurie gavę pradinį gydymą (vidutiniškai 9 d.) parenteriniais antikoagulantais (intraveniniu nefrakcionuotu heparinu (NH) arba poodiniu mažos molekulinės masės heparinu). Tyrimu siekta įrodyti, kad dabigatranas yra ne prastesnis nei varfarinas gydant GVT.

Tyrimo dalyvavo vyresni nei 18 m. pacientai patyrę ūminę, tyrimais patvirtintą proksimalinių giliųjų kojų venų trombozę arba plaučių arterijos trombozę. Pacientai buvo randomizuoti į 2 grupes: D – dabigatrano (n=1273; 150 mg 2 k/d) ir V – varfarino (n=1266, dozė buvo titruojama taip, kad tarptautinis normalizuotas santykis [INR] būtų 2-3.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo giliųjų venų trombozės (GVT) ir (arba) plaučių embolijos recidyvų bei susijusios mirties per 6 mėn. dažnis. GVT ir (arba) plaučių embolijos recidyvų bei susijusios mirties per 6 mėn. dažnis D ir V grupėse pasireiškė atitinkamai 2,4% pacientų (30 iš 1274) ir 2,1% pacientų (27 iš 1265), skirtumas 0,4% (95% PI, -0,8 iki 1,5); dabigatrano rizikos santykis – 1,10 (95% PI 0,65-1,84; p<0,001). Tai įrodo, kad dabigatranas yra ne prastesnis (*non-inferior*) už varfariną gydant giliųjų venų trombozę ar plaučių emboliją.

2. RE-COVER II (2014)

Tai randomizuotas, dvigubai aklas klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lygintas dabigatrano (150 mg 2k/d) ir varfarino (dozę titruojant, kad INR būtų 2-3) efektyvumas gydant ūminę venų trombozę susirgusius pacientus, kurie pirmas 5-11 dienų buvo gydyti nefrakcionuotu heparinu (NH) ar mažos molekulinės masės heparinu (MMMH).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo simptominių kojų GVT ir (arba) plaučių embolijos recidyvų bei susijusių mirčių dažnis per 6 mėn. Buvo siekiama įrodyti, kad dabigatrano efektyvumas yra ne prastesnis nei varfarino.

GVT ir (arba) plaučių embolijos recidyvų bei susijusių mirčių dažnis per 6 mėn. D ir V grupėse buvo atitinkamai 30 iš 1279 dabigatrano grupėje (2,3%) ir 28 iš 1289 varfarino grupėje (2,2%; HR 1,08; 95% PI 0,64-1,8; absoliutus rizikos skirtumas 0,2%; 95% PI, -1.0 iki 1,3; P<0,001 nustatytoms panašumo (*non-inferiority*) riboms).

3. RE-MEDY ir RE-SONATE (2013)

Tai du randomizuoti, dvigubai akli, trečios fazės klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo ne jaunesni nei 18 m. pacientai su simptomine kojų (GVT) ar plaučių arterijos embolija (PE), kurie baigė ankstesnį bent 3 mėn. gydymo kursą. Abiejuose klinikiniuose tyrimuose pagrindinė vertinamoji baigtis buvo simptominių GVT ir (arba) PE recidyvų bei susijusių mirčių dažnis.

RE-MEDY tyrimo metu buvo lygintas dabigatrano (150 mg 2k/d) ir varfarino efektyvumas gydant GVT sergančius pacientus, kurie baigė 3-12 mėn. gydymo kursą. Šio tyrimo metu pacientai buvo gydyti ir stebėti 36 mėn. Pacientai Šiuo klinikiniu tyrimu buvo siekiama įrodyti, kad dabigatranas ne prasčiau už varfariną apsaugo nuo trombozinių recidyvų. Pacientai 1:1 santykiu randomizuoti į 2 grupes: dabigatrano (n=1430) ir varfarino (n=1426). Tyrimo metu nustatyta, kad trombozė pasikartojė 1,8% dabigatrano ir 1,3% varfarino grupės pacientų (rizikos santykis dabigatranui 1,44; 95% PI 0,78 iki 2,64; p=0,01). Rezultatai įrodo, kad dabigatranas yra ne prastesnis už varfariną.

RE-SONATE tyrimo metu dabigatrano (150 mg 2k/d) efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su placebo gydant pacientus, kurie gavo pradinį 6-18 mėn. gydymą. Šio tyrimo metu pacientai buvo gydyti ir stebėti 12 mėn. Šiame placebo kontroliuojamame klinikiniame tyrimo buvo siekiama nustatyti, ar dabigatranas pasižymi didesniu efektyvumu nei placebo apsaugant nuo trombozinių recidyvų. Pacientai 1:1 santykiu randomizuoti į 2 grupes: dabigatrano (n=681) ir placebo (n=662). Trombozinių recidyvų stebėta 0,4% dabigatrano ir 5,6% placebo grupėje (rizikos santykis 0,08; 95% PI 0,02 iki 0,25; p<0,001).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

1. RE-COVER (2009)

Saugumas buvo vertinamas pagal kraujavimo epizodus, ūmų koronarinių sindromą ir kepenų funkcijos pokyčius. Didžiojo kraujavimo epizodai D ir V grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir atitinkamai pasireiškė: D 1,6% ir 1,9% pacientų (HR 0,82; 95% PI 0,45 iki 1,48; p=0,38). Bendras kraujavimo epizodų dažnis dabigatrano grupėje buvo statistiškai patikimai mažesnis nei varfarino grupėje, atitinkamai 16,1% ir 21,9% (HR 0,71; 95% PI 0,59 iki 0,85, p<0,001). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp nepageidaujamų reakcijų (įskaitant mirties, ūmių koronarinių sindromų ir pakitusios kepenų funkcijos) dažnių skirtumo tarp grupių nebuvo, išskyrus dažnesnį dispepsijos pasireiškimą D grupėje (3,1%) palyginus su V (0,7%), p<0,001.

2. RE-COVER II (2014)

Didžiųjų kraujavimų pasitaikė 1,2% dabigatrano grupės pacientų ir 1,7% varfarino grupės pacientų (HR 0,69; 95% PI 0,36 iki 1,32). Dabigatrano grupėje didžiųjų kraujavimų buvo iš virškinimo trakto (6 atvejai), intakranijinių (2), retroperitoninių (2), šlapimo takų (2) ir intraokulinių (1). Varfarino grupėje stebėta kraujavimų iš virškinimo trakto (10), šlapimo takų (7), intrakranijinių (2), intramuskulinių (1) ir kitų (4). Bet koks kraujavimas stebėtas 200 dabigatrano (15,6%) and 285 varfarino grupės pacientų (22,1%; HR 0,67; 95% PI 0,56–0,81). Mirčių, nepageidaujamų reiškinų ir ūmaus koronarinio sindromo atvejų skaičius buvo panašus abiejose grupėse.

3. RE-MEDY ir RE-SONATE (2013)

RE-MEDY: Didžiojo kraujavimo atvejų dabigatrano grupėje buvo 0,9% pacientų, varfarino grupėje – 1,8% (rizikos santykis 0,52; 95% PI 0,27 iki 1,02; p=0,06). Didžiųjų ar kliniškai reikšmingų kraujavimo epizodų dabigatrano grupėje pasitaikė rečiau nei varfarino: rizikos santykis 0,54; 95% PI nuo 0,41 iki 0,71; p<0,001.

RE-SONATE: Didžiųjų kraujavimų epizodai dabigatrano grupėje stebėta 0,3% pacientų, jų nebuvo placebo grupėje. Didžiųjų arba kliniškai reikšmingų kraujavimų epizodų dažnis dabigatrano ir placebo grupėse atitinkamai buvo: 5,3% ir 1,8% (rizikos santykis 2,92; 95% PI 1,52 iki 5,6; p=0,001).

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Klinikinių tyrimų metu įrodyta, kad dabigatranas yra neprastesnis už varfariną gydant giliųjų venų trombozę. Pareiškėjas siūlo apriboti dabigatrano skyrimą pacientams, kuriems gydymas varfarinu yra neefektyvus ir rekomenduoja dabigatraną skirti kai 3 ar daugiau mėnesių pacientams nepavyksta parinkti tinkamos varfarino dozės (kai nepavyksta pasiekti, kad INR būtų 2-3). Yra žinoma, kad dėl genetinių ir kitų faktorių kai kuriems pacientams nepavyksta parinkti varfarino dozės, kad būtų pasiektas ir/ar išlaikytas INR rodiklis tarp 2 ir 3. Tokiems pacientams dabigatranas suteikia reikšmingą terapinę naudą –apsaugo nuo ligos pasikartojimo ir trombozinių komplikacijų.

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti	8 <input type="checkbox"/>

gydomi nauju vaistiniu preparatu	
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 sukeliamas 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.).

4. Išvada

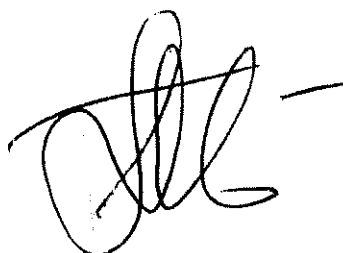
Terapinė vertė: 13 balų

Dabigatranas yra stiprus konkurencinis, tiesioginis, grįžtamas trombino inhibitorius. Dabigatranas laikinai inhibuoja trombiną ir slopina kraujo krešėjimą, taip apsaugo nuo trombų kraujagyslėse susidarymo.

Klinikinių tyrimų metu įrodyta, kad dabigatrano efektyvumas gydant pacientus, sergančius giliųjų venų trombozę su plaučių embolija ar be jos, yra neprastesnis nei varfarino, t.y. vaistas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su tokia pat terapine nauda.

Pareiškėjas pasiūlė dabigatrano skyrimą apriboti ir skirti tik pacientams, kuriems nepavyksta parinkti varfarino dozės (nepavyksta pasiekti INR rodmens tarp 2-3). Siūlomam pacientų pogrupiui dabigatranas suteikia reikšmingą terapinę naudą.

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas

