

E. Roedler  
D. Prodnova  
2015-09-28

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
GAUTA  
2015-09-28 15:47  
9-21747



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2015-09-28 Nr. 118/2015  
1  
Nr. 382

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SARAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

I. Bendroji informacija

I.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

**BRILIQUE** (tikagreloras), plėvele dengtos tabletės 90 mg

I.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Brilique skiriama kartu su acetilsalicilo rūgštimi (acetylsalicylic acid, ASA) arterijų trombozės reiškinių profilaktikai suaugusiems pacientams, išstiktams ūminių koronarinių sindromų (nestabilios krūtinės anginos, miokardo infarkto be ST pakilimo [non ST elevation myocardial infarction, NSTEMI] arba su ST pakilimu [ST elevation myocardial infarction, STEMI]), įskaitant gydymus vaistinėmis preparatais, taikant perkutaninę koronarinę intervenciją (percutaneous coronary intervention, PCI) ar koronarinių arterijų šuntavimą (coronary artery by-pass grafting, CABG).

I.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Nestabili krūtinės angina I.20

Ūminis miokardo infarktas I.21

Pakartotinis miokardo infarktas I.22

I.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūloma.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: trombocitų agregacijos inhibitoriai, išskyrus hepariną.

ATC kodas – B01AC24.

#### Veikimo mechanizmas

Brilique sudėtyje yra tikagreloro – geriamojo cheminės ciklopentiltriazolpirimidinų (CPTP) grupės tiesioginio ir selektyvaus veikimo laikinai prisijungiančio P2Y<sub>12</sub> receptorių antagonisto, trikdančio po adenosino difosfato (ADF) signalo prasidedantį nuo P2Y<sub>12</sub> priklausomą trombocitų aktyvinimą ir jų agregaciją. Tikagreloras neleidžia ADF, tačiau pats prisijungęs prie P2Y<sub>12</sub> receptorių neleidžia ADF perduoti signalo. Trombocitai dalyvauja prasidedant ir (arba) progresuojant aterosklerozės trombozinėms komplikacijoms, todėl jų funkcijos slopinimas mažina kardiovaskulinių komplikacijų (mirties, miokardo infarkto ir insulto) riziką.

Be to, tikagreloras didina lokalią endogeninio adenosino koncentraciją, nes slopina pusiausvyrinį nukleozidų nešiklį Nr. 1 (angl. equilibrative nucleoside transporter-1, ENT-1).

Nustatyta, kad tikagreloras sustiprina šį adenosino poveikį sveikiems žmonėms ir ACS ištiktiems pacientams: kraujagyslių išsiplėtimą (matuojamas pagal sveikų žmonių ir ACS ištiktų pacientų koronarinės kraujotakos padidėjimą, galvos skausmą), trombocitų funkcijos slopinimą (neskaidytame žmogaus kraujyje *in vitro*) ir dusulį. Vis dėlto ryšys tarp nustatyto adenosino koncentracijos padidėjimo ir klinikiinių rezultatų (pvz., sergamumo ir mirštamumo) tiksliai neišaiškintas.

#### Dozavimas

Brilique pradamas vartoti nuo vienkartinės 180 mg įšotinimo dozės (2 tabletės po 90 mg), vėliau vartojama po 90 mg 2 kartus per parą.

Kartu su Brilique reikia kasdien vartoti acetylsalicilo rūgšties (ASA), išskyrus atvejį, kai yra kontraindikacija. Po pradinės ASA dozės kartu su Brilique reikia vartoti palaikomąją (75 mg-150 mg ASA) dozę.

Rekomenduojama gydyti iki 12 mėn., išskyrus atvejį, kai dėl klinikiinių priežasčių Brilique vartojimą tenka nutraukti anksčiau.

Ūminių koronarinių sindromų (Acute Coronary Syndromes, ACS) ištiktiems pacientams, per anksti nutraukusiems bet kurio trombocitų agregacijos inhibitoriaus, įskaitant Brilique, vartojimą, gali padidėti kardiovaskulinės mirties ar miokardo infarkto dėl pagrindinės ligos rizika. Dėl to šio vaistinio preparato vartojimo per anksti nutraukti negalima. Praleisti vaistinio preparato dozių taip pat negalima. Pacientas, užmiršęs išgerti Brilique dozę, turi vartoti tik kitą dozę (vieną 90 mg tabletę) įprastu laiku. Prireikus vietoje klopidogrelio galima skirti Brilique. Prasogrelio keitimas į Brilique netirtas.

### 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

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

2.3. Tikagreloras priklauso jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC lygmuo). Nors pareiškėjas nurodo, kad tikagreloras pasižymi nauja savybe didinti lokalią adenozino koncentraciją, tačiau ryšys tarp adenozino koncentracijos padidėjimo ir poveikio klinikiniais rezultatais nėra iki galo aiškus.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- PLATO. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas? <sup>1,2</sup>	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas? <sup>3</sup>	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo? <sup>4</sup>	Balų suma
		Tinkamas <sup>5</sup>	Netinkamas <sup>6</sup>		Tinkamas <sup>7</sup>	Netinkamas <sup>8,9</sup>		
1. PLATO	1			1			1	3

### 3.2. Vaislinio preparato efektyvumas

- PLATO

Randomizuotas, dvigubai aklas tyrimas, lyginantis tikagreloro (180 mg įsotinamoji dozė, 90 mg 2 kartus per dieną) ir klopidogrelio (300-600 mg įsotinamoji dozė, 75 mg per dieną) efektyvumą ir saugumą, kartu vartojant ir acetilsalicilo rūgštį (ASA), kardiovaskulinių įvykių prevencijai pacientams su ūminiu koronariniu sindromu, su ST pakilimu ar be jo, siekiant nustatyti ar tikagreloras yra pranašesnis už klopidogrelį. Atrinkti ir randomizuoti 18624 pacientai, kurie buvo hospitalizuoti dėl ūmaus koronarinio sindromo su ST pakilimu ar be jo per 24 val. nuo simptomų atsiradimo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė: mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių, miokardo infarktas ar insultas. Tyrimo rezultatai parodė, kad po 12 mėn. kardiovaskulinių įvykių buvo statistiškai patikimesnė mažiau tikagreloro grupėje (9,8 % vs 11,7 %, rizikos santykis 0,84; 95 % PI 0,77-0,92; p<0,001). Absoliuti ūminių išeminių reiškinų rizika tikagreloro grupėje buvo 1,9 %

mažesnė nei klopidoirelio. Nustatyta, kad norint papildomai išvengti vieno įvykio tikagrelorą reikėtų skirti 53-ims ūminių koronarinių sindromų išūkiams pacientams (*number needed to treat* = 53). Efektyvumo skirtumas pasiektas per pirmas 30 vartojimo dienas ir išliko viso tyrimo metu. Analizuojant antrines vertinamąsias baigtis, tikagreloro efektyvumas buvo didesnis nei klopidoirelio: miokardo infarktas buvo retesnis tikagreloro grupėje (5,8 % vs 6,9 %,  $p=0,005$ ), mirtis dėl kraujagyslinių priežasčių taip pat retesnė (4 % vs 5,1 %,  $p=0,001$ ), tačiau insulto dažnis tikagreloro grupėje nebuvo mažesnis (1,5 % vs 1,3 %,  $p=0,22$ ). Mirties dėl bet kokių priežasčių dažnis buvo mažesnis tikagreloro grupėje (4,5 % vs 5,9 %,  $p<0,001$ ). Siekiant išvengti I-o tipo klaidų vertinant 20 vertinamųjų baigčių buvo naudota hierarchinė bandymų seka. Tikagreloro grupėje nustatytas bendras mirtingumas buvo mažesnis nei klopidoirelio, tačiau kadangi ankstesnis testas pagal sudarytą hierarchinę seką nebuvo statistiškai reikšmingas, šis rezultatas turėtų būti vertinamas tik kaip tendencija.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

- PLATO:

Tikagreloro grupėje bendras nepageidaujamų reiškinų dažnis buvo didesnis (73% vs. 70%), sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnis abiejose grupėse buvo panašus (20,2% vs. 20,3%). Lyginant abi grupes, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp kraujavimo dažnio nebuvo (11,6 % vs 11,2 %,  $p=0,43$ ). Tačiau tikagreloro grupėje buvo daugiau sunkių kraujavimo epizodų, nesusiųsių su vainikinių arterijų šuntavimu (4,5 % vs 3,8 %,  $p=0,03$ ), įskaitant didesni mirtini intrakranijinių kraujavimų dažnį ir mažesnį kitokio tipo mirtinų kraujavimų dažnį. Tikagreloro grupėje pasitaikė daugiau dusulio epizodų (13,8 % vs 7,8 %,  $p<0,001$ ), taip pat daugiau pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų (7,4 % vs 6,0 %,  $p<0,001$ ).

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balis
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 įpranktų 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 gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>


## 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 12

Tikagreloras – antitrombocitinis vaistas, slopinanti trombocitų aktyvumą ir jų agregaciją. Tikagreloras priklauso jau įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC lygmuo). Nors pareiškėjas nurodo, kad tikagreloras pasižymi nauja savybe didinti lokalią adenosino koncentraciją, tačiau ryšys tarp adenosino koncentracijos padidėjimo ir poveikio klinikiams rezultatams nėra iki galo aiškus.

Remiamis vertinimui pateikto PLATO klinikinio tyrimo duomenimis tikagreloras suteikia reikšmingą terapinę naudą daliai pacientų, patyrusių ūminį koronarinį sindromą – sumažina mirties nuo šio sindromo riziką. Tyrimas įrodė, kad tikagreloro efektyvumas yra statistiškai patikimai geresnis nei klopidoirelio.

Viršininko pavaduotojas,  
laikinei vykdančias viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas

M. Kobzevaite, tel: 8 5 212 4059; el.p. MariaKobzevaite@vki.lt

J. Gulbinovic, tel: 8 673 06653; el.p. JuhantaGulbinovic@vki.lt

