

p. E. Radhevo
p. D. Prochorenau
p. J. Tomaricave

Sveikatos apsaugos ministerijoje
GAUTA
2015-12-08
Nr. 9-28419



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos Priemonių kompensavimo komisijai
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijai
I
Nr. 1118

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija
1.1. Vaistinio preparato prekinius pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas
Xarelto (rivaroksabanas), 15 mg ir 20 mg plėvele dengtos tabletės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, pvz., staziniam širdies nepakankamumui, hipertenzijai, ≥ 75 metų amžiui, cukriniam diabetui, anksčiau patirtam insultui arba praeinančiam smegenų išemijos priepuoliui.
- Giliųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika suaugusiems.

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

Plaučių embolija (I26)

1.4. Siūlomi apribojimai

Įtariant ar diagnozavus PE, rivaroksabanas skiriamas 15mg x 2d, 21 dieną, vėliau 20mg vieną kartą dieną:

a) 3 mėn., jei PE provokuota chirurgijos ar nechirurginių rizikos faktorių;

b) 6 mėn., jei PE neprovokuota;

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

e) 12 mėn., jei PE pakartotinė.

2

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai, ATC kodas – B01AF01

Veikimo mechanizmas

Rivaroksabanas yra labai selektyvus tiesioginis Xa faktoriaus inhibitorius, biologiškai įsisavinamas geriant. Xa faktoriaus slopinimas sutrikdo vidinius ir išorinius kelius kraujo koaguliacijos procese, slopindamas trombino gamybą ir trombo susidarymą. Rivaroksabanas neslopina trombino (aktyvuotas II faktorius) ir poveikis trombocitams nebuvo nustatytas.

Dozavimas

GVT gydymas, PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika.
Pradedant gydyti ūminę GVT arba PE, pirmas tris savaites rekomenduojama dozė yra po 15 mg du kartus per parą; po to gydymą ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktiką reikia tęsti vartojant 20 mg vieną kartą per parą, kaip nurodyta toliau esančioje lentelėje.

	Dozavimo režimas	Didžiausia paros dozė
1-21 para	15 mg du kartus per parą	30 mg
22 para ir vėliau	20 mg viena karta per parą	20 mg

Gydymo trukmę reikia parinkti individualiai, kruopščiai įvertinus gydymo naudos ir kraujavimo rizikos santykį. Trumpą gydymo trukmę (mažiausiai 3 mėn.) reikia rinktis dėl laikinų rizikos veiksnių (pvz., neseniai atliktos chirurginės operacijos, traumos, imobilizacijos), o ilgesnę gydymo trukmę – dėl pastovių rizikos veiksnių arba idiopatinė 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 kervirtas 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 patogenetiškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Iki šiol plaučių embolija (PE) nebuvo įtraukta į ligų, kurių gydymas kompensuojamas, sąrašą. Šios ligos paprastai yra ūmios ir gydyti pradedamos ligoninėje, kur atliekama trombolizė arba gydoma nefrakcionuotais ar mažos molekulinės masės hepariniais, vėliau gydymą tęsiant vitamino K

antagonistais (pvz., varfarinu). Rivaroksabanas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu PE gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. New Engl J Med 2012;366: 1287-1297*
- *Romualdi F et al. Oral rivaroxaban after venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). Expert Rev Cardiovasc Ther 2011; 9: 841-844.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
EINSTEIN	1			0			1	2

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

EINSTEIN-PE - III fazės, daugiacentris, atviras, randomizuotas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys ūmine, simptomine, objektiviai patvirtinta PE su GVT simptomais ar be jų. Tyrimo metu buvo siekiama įrodyti, kad rivaroksabanas yra neprasčiau kaip enoksiparinas su vitamino K antagonistais. 4832 pacientai atsitiktinai buvo suskirstyti į dvi grupes: rivaroksabano (15 mg du kartus per dieną 21 dieną ir 20 mg vieną kartą per dieną vėliau, N=2419) ar enoksiparino derinyje su vitamino K antagonistu (N=2413). Enoksiparino buvo skiriama po 1 mg/kg du kartus per parą kartu su varfarinu ar acenolumaroliu per 48 val. po randomizacijos. Enoksiparinas buvo nutraukiamas, kai INR buvo 2 dvi dienas iš eilės, ir enoksiparino buvo skirta ne mažiau kaip 5 dienas. Vitamino K antagonistų dozė buvo koreguojama, kad INR būtų tarp 2 ir 3. Gydytas truko 3, 6 arba 12 mėnesių, priklausomai nuo klinikinio tyrėjo sprendimo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo simptomines pasikartojančios VTE atvejai, apibrėžiami kaip mirtinos arba nemirtinos PE ir pasikartojančios GVT atvejų suma. Saugumo vertinamoji baigtis buvo kliniškai svarbūs kraujavimai, apibūdinami didžiųjų ir kliniškai reikšmingų mažųjų kraujavimų suma. Antrinės vertinamosios baigtys buvo didieji kraujavimai, mirtis dėl bet kokios priežasties, kraujagysliniai įvykiai (ūminis koronarinis sindromas, išeminis insultas, TAI, sisteminė embolija) ir grana klinikinė nauda.

Tyrimo rezultatai pateikti lentelėje.

Outcome	Rivaroxaban	Standard Therapy	Hazard Ratio (95% CI) ^a	P Value
Efficacy				
Intention-to-treat population -- no. of patients	2428	2423		
Recurrent venous thromboembolism -- no. (%)	59 (2.1)	44 (1.8)	1.12 (0.75-1.63)	0.0037
Type of first recurrent venous thromboembolism -- no.				
Fatal pulmonary embolism	2	1		
Death by which pulmonary embolism could not be ruled out	8	5		
Nonfatal pulmonary embolism	22	13		
Recurrent deep-vein thrombosis plus pulmonary embolism	0	1		
Recurrent deep-vein thrombosis	18	17		
Not clinically benefit: venous thromboembolism plus major bleeding -- no. (%) ^b	31 (1.4)	36 (1.4)	0.85 (0.51-1.14)	0.23
Safety				
No. of patients	2412	2405		
First episode of major or clinically relevant nonmajor bleeding during treatment -- no. (%)	249 (10.3)	274 (11.4)	0.90 (0.76-1.07)	0.23
Major bleeding episode -- no. (%)				
Any				
Fatal	28 (1.1)	32 (1.3)	0.49 (0.31-0.76)	0.003
Retropertoneal	2 (<0.1)	3 (0.1)		
Intracranial	0	1 (<0.1)		
Other nonfatal episode in a critical site ^c	2 (<0.1)	1 (<0.1)		
Intracranial	2 (0.1)	26 (1.1)		
Retropertoneal	1 (<0.1)	10 (0.4)		
Intraocular	1 (<0.1)	7 (0.3)		
Pericardial	2 (<0.1)	2 (<0.1)		
Intraarticular	0	2 (<0.1)		
Adrenal gland	0	1 (0.1)		
Hemorrhage	1 (<0.1)	0		
Associated with hemodynamic instability	1 (<0.1)	1 (<0.1)		
Associated with a fall in hemoglobin of ≥ 2 g/dL, transfusion of ≥ 2 units, or death	17 (0.7)	26 (1.1)		
Clinically relevant nonmajor bleeding episode -- no. (%)	228 (9.5)	238 (9.9)		
Death during intended treatment period -- no. (%)	53 (2.4)	50 (2.1)	1.11 (0.77-1.65)	0.53
Cause of death -- no.				
Pulmonary embolism or pulmonary embolism not ruled out ^d	11	3		
Bleeding	5	4		
Cancer	20	23		
Myocardial infarction	2	1		
Ischemic stroke	4	4		
Other cardiac disorder or respiratory failure	2	1		
Infectious disease or sepsis	10	6		
Other	4	4		
Adverse event -- no. (%)				
Any event ongoing during treatment	1941 (80.5)	1903 (79.1)		0.24
Any serious event emerging during treatment	476 (19.7)	470 (19.5)		0.26
Any event resulting in permanent discontinuation of study drug	123 (5.1)	99 (4.1)		0.10
Any event leading to or prolonging hospitalization	475 (19.7)	430 (17.9)		0.32

EINSTEIN-PE tyrime rivaroksabano pirminio veiksmingumo rezultatai buvo ne prastesni už enoksiparino / VKA ($p = 0,003$ (ne blogesnio rezultato tyrimas); 50 simptomines pasikartojančios VTE atvejų buvo rivaroksabano grupėje (2,1%) ir 44 atvejai standartinio gydymo grupėje (1,8%) (rizikos santykis 1,12; 95% PI 0,75-1,68. Pagrindinė saugumo baigtis stebėta 10,3% rivaroksabano grupės pacientų ir 11,4% standartinio gydymo grupės pacientų (rizikos santykis 0,09; 95% PI 0,76-1,07, $p=0,23$). Didieji kraujavimai stebėti 26 rivaroksabano grupės pacientams (1,1%) ir 52 (2,2%) standartinio gydymo grupės pacientams (rizikos santykis 0,49; 95% PI 0,31-0,79; $p=0,0003$). Grynoji klinikinė nauda (VTE ir didžiojo kraujavimo suma) buvo 3,4% (83/2419) rivaroksabano grupės pacientams ir 4,0% (96/2413) enoksiparino/VKA pacientams (rizikos santykis 0,85; 95% PI: 0,0,63 - 1,14, $p=0,28$).

EINSTEIN Extention tyrimas buvo III fazės, daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklos, placebo kontroliuojamas, siekiant įrodyti rivaroksabano pranašumą prieš placebo. Tyrime dalyvavo 1197 pacientai, kuriems buvo GVT ar PE, kurie 6-12 mėnesių buvo gydyti EINSTEIN-DVT ir EINSTEIN-PE tyrimuose ar įprastoje praktikoje ir kuriems reikėjo tęsti gydymą. Pacientai randomizuoti gauti 20 mg rivaroksabano per parą ($N=602$) arba placebo ($N=594$). Rivaroksabanas, vertinant pirminio ir antrinio veiksmingumo rezultatus, buvo pranašesnis už placebo. Tiriamieji pirminio saugumo rezultatus (didžiojo kraujavimo atvejus) pacientų, vartojusių rivaroksabano 20 mg kartą per parą, grupėje, atvejų dažnis buvo nežymiai didesnis, palyginti su placebo. Antrinio saugumo rezultatų tyrimas (didžiųjų ar klinikiniu požiūriu reikšmingų ne didžiųjų kraujavimo atvejų) parodė didesnį atvejų dažnį pacientams, vartojusiems rivaroksabano 20 mg kartą per parą, palyginti su placebo.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Rivaroksabano vartojusiems pacientams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo kraujavimas. Dažniausiai nustatyti kraujavimo reiškiniai ($\geq 4\%$) buvo kraujavimas iš nosies (5,9%) ir kraujavimas iš virškinimo trakto (4,2%).

Pranešta, kad iš viso maždaug 67% pacientų, pavartojusių bent vieną rivaroksabano dozę, gydymo laikotarpiu pasireiškė nepageidujamų reiškinų. Maždaug 22% pacientų, kurie patyrė nepageidujamus reiškinius, tyrėjai šiuos reiškinius įvertino kaip susijusius su gydymu. Tiriamųjų grupėje, kurie arba gydėsi GVT ar PE po 15 mg Xarelto du kartus per parą ir po to tęsė gydymą 20 mg kartą per parą, arba vartojo 20 mg kartą per parą pasikartojančios GVT ir PE profilaktikai, kraujavimas pasireiškė maždaug 27,8% pacientų, o anemija – maždaug 2,2% pacientų. Taip pat žr. lentelę aukščiau.

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 <input type="checkbox"/>
---	-----------------------------

- *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., lydiačios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

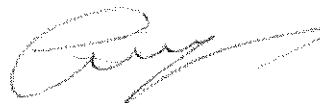
Terapinė vertė – 10 balų

Iki šiol plaučių embolija (PE) nėra įtraukta į ligų, kurių ambulatorinis gydymas kompensuojamas, sąrašą. Šios ligos paprastai yra ūmios ir gydyti pradedamos ligoninėje, kur atliekama trombolizė arba gydoma nefrakcionuotais ar mažos molekulinės masės heparinais, vėliau gydymą tęsiant vitamino K antagonistais (pvz., varfarinu).

Rivaroksabanas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu PE gydyti. Klinikiniai tyrimai rodo, kad rivaroksabano efektyvumas gydant plaučių emboliją yra neprastesnis kaip enoksaparino ir vitamino K antagonistų derinio.

Europos, taip pat NICE GVT ir PE gydymo gairės rekomenduoja mažos molekulinės masės heparinus bei varfariną kaip pirmiausia pasirinkamus vaistus. Rivaroksabanas taip pat yra svarstyti alternatyva. Todėl būtų racionalu, plaučių embolijai gydyti vartojamų vaistų – mažos molekulinės masės heparinų, varfarino ir rivaroksabano – įtraukimą į kompensuojamų vaistų sąrašą svarstyti kartu.

Viršinininkas

 Gintautas Barcys