

F. Rodlė
D. Prodešienė
revisoriai



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

2015-09-29 Nr. (148) BKA -
I
Nr. 3217

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

XARELTO (rivaroksabanas), plėvele dengtos tabletės, 15mg ir 20mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Xarelto 15 ir 20 mg plėvele dengtų tablečių 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)
Prieširdžių virpėjimas (TLK-10-AM kodas: I48).

1.4. Siūlomi apribojimai
Pagal registruotas indikacijas

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

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

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.

DozavimasInsulto ir sisteminės embolijos profilaktika

Rekomenduojama dozė yra 20 mg kartą per parą, tai taip pat yra didžiausia rekomenduojama dozė. Gydytiną Xarelto reikėtų tęsti ilgą laiką, jei insulto ir sisteminės embolijos profilaktikos nauda yra didesnė negu kraujavimo rizika.

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 □
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 patogeneziskai gydyti	5 □

2.3. Paaiškinimai

Rivaroksabanas (B01AX06) yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu insulto profilaktikai, pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas. Šiuo metu tokiems pacientams kompensuojamas vitamininio K antagonistas – varfarinas (B01AA03).

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- **ROCKET AF (2011). Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365(10):883-891**

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**		
ROCKET AF	1	1		1	1		1	5

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Rivaroksabano efektyvumas naudojant jį insulto profilaktikai pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas, vertintas ROCKET AF tyrimo metu. Tai buvo randomizuotas, dvigubai aklas, dvigubai maskuotas III fazės tyrimas, lyginęs rovaraksobaną su varfarinu. Tyrime dalyvavo 14 264 pacientai, kuriems buvo ne vožtuvinis prieširdžių virpėjimas ir vidutinė ar didelė insulto rizika dėl jau buvusio insulto, TAI ar sisteminės embolijos ar bent dviejų toliau nurodytų rizikos veiksnių: širdies nepakankamumas ar kairiojo skilvelio išmetimo frakcija $\leq 35\%$, hipertenzija (SKS ≥ 180 mm Hg ar DKS ≥ 100 mm Hg), amžius ≥ 75 metai ar cukrinis diabetas. Į tyrimą buvo įtraukta 10% pacientų su dviem rizikos veiksniais, taigi didžioji pacientų dalis (90%) turėjo turėti bent tris rizikos veiksnius, ar anksčiau patirtą insultą, TIA ar sisteminę emboliją (CHADS2 rodmuo ≥ 3). Pacientai buvo randomizuoti (stratifikuojant pagal šalį, ankstesnį vitamino K antagonistų vartojimą ir patirtą insultą, TIA ar sisteminę (ne CNS) trombemboliją) gauti arba rivaroksabano 20 mg per dieną (15 mg jei kreatinino klirensas buvo 30-49 ml/min) ar parinktą varfarino dozę, kad palaikyti INR tarp 2,0 ir 3,0. Pacientai galėjo vartoti < 100 mg aspirino per dieną dėl prieširdžių virpėjimo ar aterosklerozės.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo sudėtinis rodmuo – insultas ir sisteminė embolija. Tyrimo tikslas buvo įrodyti, kad rivaroksabanas yra ne blogesnis negu varfarinis (*non-inferiority*) naudojant ribą (*non-inferiority margin*) 1,46 su vienušiu patikimumo lygmeniu 0,025 baigties santykinę rizikai. Patvirtinus, kad vaistas yra ne blogesnis, atliekamas pranašumo testas.

Po gydymo trukmės medianos (590 dienų) nustatytas metinis sudėtinės vertinamosios baigties dažnis – 1,7% rivaroksabano ir 2,2% varfarino. ITT analizės duomenimis pirminė vertinamoji baigtis nustatyta 269 rivaroksabano grupės pacientams (2,1% per metus) ir 306 varfarino grupės pacientams (2,4% per metus) (rizikos santykis, 0,88; 95% PI, 0,74 to 1,03; $p < 0.001$ įrodant neblogesnę poveikį; $p = 0.12$ pranašumui). Miokardo infarkto dažnis buvo šiek tiek mažesnis, tačiau ne statistiškai patikimai, rivaroksabano grupėje.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Pagrindinė antitrombozinių vaistų saugumo vertinamoji baigtis – kraujavimo rizika. Pirminė rivaroksabano saugumo vertinamoji baigtis buvo didžiųjų ir nedidžiųjų kliniškai reikšmingų kraujavimų suma. Didysis kraujavimas apibūdinamas bent vienu šių kriterijų: susijęs su Hb koncentracijos sumažėjimu ≥ 2 g/dL; reikalaujantis ≥ 2 kraujo vienetų transfuzijos ar sukeltantis kritinių sričių simptomus – intraokulinis, intrakranijinis, intraspinalinis, intraraumeninis, retroperitoninis, intraartikulinis, perikardinis ar mirtinas. Kliniškai reikšmingas nedidysis kraujavimas apibūdinamas kaip kraujavimas neatitinkantis aukščiau nurodytų kriterijų, bet susijęs su medicinine intervencija, vizitu pas gydytoją, laikinai nutrauktu gydymu, skausmu ir kasdienės veiklos sutrikdymu.

Pirminių saugumo vertinamųjų baigčių metinis dažnis tarp grupių patikimai nesiskyrė. Didieji ir nedidieji kliniškai reikšmingi kraujavimai pasireiškė 1475 rivaroksabano grupės pacientams (14,9% per metus) ir 1449 varfarino grupės pacientams (14,5% per metus) (rizikos santykis, 1,03; 95% PI, 0,96 to 1,11; $p = 0,44$). Intrakranijinių kraujavimų (0,5% vs. 0,7%, $p = 0,02$) ir fatalinių kraujavimų (0,2% vs. 0,5%, $P = 0,003$) buvo statistiškai patikimai mažiau rivaroksabano grupėje. Metinis virškinimo trakto kraujavimų dažnis buvo patikimi didesnis rivaroksabano grupėje. Transfuzijų poreikis buvo patikimai didesnis rivaroksabano grupėje. Nepageidaujami poveikiai stebėti 81% (5 791/7 111) rivaroksabano ir 82% (5 810/7 125) varfarino grupės pacientų. Dažniausiai rivaroksabano grupės pacientams stebėta kraujavimas iš nosies (10%), periferinė edema (6,1%), galvos svaigimas (6,1%), o varfarino grupėje – kraujavimas iš nosies (8,6%), nazofaringitas (6,4%) galvos svaigimas (6,3%). Kraujavimas iš nosies ir hematurija buvo patikimai dažnesni rivaroksabano grupėje negu varfarino grupėje (atitinkamai 10% vs. 8,6% ir 4,2%

vs. 3,4%). Kitų praneštų nepageidaujamų poveikių dažnis buvo panašus abiejose grupėse. Rivaroksabano grupės pacientai dažniau nutraukė gydymą dėl nepageidaujamo poveikio: 8,3% (594/7 131) vs. 7,0% (498/7 133).

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

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 checked="" 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 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 – 10.

Rivaroksabanas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu insulto profilaktikai pacientams, kuriems yra nevožtuvinis prieširdžių virpėjimas ir kitų insulto rizikos veiksnių, kurie dabar gali būti gydomi vitamino K antagonistais. Pareiškėjas aptikė tą patį klinikinį tyrimą, kuris jau anksčiau buvo vertintas terapinei vertei nustatyti. Šio klinikinio tyrimo metu rivaroksabano efektyvumas ir saugumas buvo panašūs į varfarino. Rivaroksabanas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau kompensuojamo preparato terapine nauda.

Viršinininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršinininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas