

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

UAB „Servier Pharma“

El. paštas: arnas.aganauskas@servier.com

Kopija:

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

2019-05-03

Nr. (1.2.10.3-25)10-3493
2019-05-27

Į 2019-05-27

Nr.(1.2.10.3-25)10-3493

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

Edoksabanas (Lixiana), 15, 30 ir 60 mg, plėvele dengtos tabletės

Farmakoterapinė grupė – kiti antitromboziniai preparatai, ATC kodas – B01AF03.

Veikimo mechanizmas: Edoksabanas yra selektyvus tiesioginio, poveikį neutralizuojantis Xa faktoriaus inhibitorius, serino proteazė, esanti galutiniame bendrame krešėjimo kaskados kelyje. Edoksabanas slopina laisvąjį Xa faktorių ir protrombinazės aktyvumą. Xa faktoriaus slopinimas krešėjimo kaskadoje mažina trombino gamybą, ilgina krešėjimo laiką ir mažina trombų susidarymo riziką.

Dozavimas:

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika

Rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą. Pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV), gydymas edoksabanu turi būti tęsiamas ilgą laiką.

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

Rekomenduojama dozė yra 60 mg edoksabano kartą per parą po pradinio parenterinio antikoagulianto vartojimo mažiausiai 5 dienas (žr. 5.1 skyrių). Edoksabano ir pradinio parenterinio antikoagulianto negalima vartoti vienu metu. GVT ir PE (venų tromboembolijos, VTE) gydymo bei pasikartojančios VTE profilaktikos trukmė turi būti parenkama individualiai, atidžiai 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 ilgesnį gydymo trukmę – dėl pastovių rizikos veiksnių arba idiopatinės GVT ar PE.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių, pavyzdžiui: stazinis širdies nepakankamumas, hipertenzija, ≥ 75 metų amžius, cukrinis diabetas,

anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP).

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).

PASTABA.

Vertinama TLK-10-AM kodams I26 ir I80.2, nes kiekvienai indikacijai turi būti pateikta atskira paraiška.

Bus pateikiami atskiri vertinimo protokolai.

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal galiojančias skyrimo sąlygas kitiems antikoaguliantams.

Pagal skyrimo sąlygą kompensuojama:

- **Varfarinas** – be apribojimų;
- **Apiksabanas, Dabigatranas, Rivaroksabanas:**

I26: Skiriamas, kai gydymas varfarinu yra kontraindikuotinas arba per 3 mėnesius pacientams nepavyksta parinkti tinkamos varfarino dozės, kad TNS (INR) rodiklis ne mažiau kaip 70 proc. atliktų tyrimų būtų 2.0 – 3.0. Skiria ir išrašo gydytojas pulmonologas ar kardiologas, plaučių arterijos trombinę emboliją patvirtinęs plaučių arterijų kompiuterinės tomografijos, angiografijos arba plaučių scintigrafijos metodu, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ir šeimos gydytojas. Po metų būtina gydytojo kardiologo ar pulmonologo konsultacija dėl tolesnio gydymo poreikio.

I80.2: Skiriamas, kai gydymas varfarinu yra kontraindikuotinas arba per 3 mėnesius pacientams nepavyksta parinkti tinkamos varfarino dozės, kad TNS (INR) rodiklis ne mažiau kaip 70 proc. atliktų tyrimų būtų 2.0 – 3.0. Skiria ir išrašo gydytojas pulmonologas, gydytojas kardiologas ar kraujagyslių chirurgas, giliųjų venų trombozė patvirtinęs ultragarso tyrimu ar flebografija, vėliau gali išrašyti vidaus ligų ir šeimos gydytojas. Po metų būtina gydytojo kardiologo, pulmonologo ar kraujagyslių chirurgo konsultacija dėl tolesnio gydymo poreikio.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Oct 10;369(15):1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638. Epub 2013 Aug 31. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014 Jan 23;370(4):390. (Hokusai-VTE)

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Jei aprašytas randomizacijos metodas, ar jis tinkamas?		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Jei aprašytas dvigubo aklumo metodas, ar jis tinkamas?			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Hokusai-VTE	1	1		1	1		1	5

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2 Vaistinio preparato efektyvumas

Hokusai-VTE

3 fazės, randomizuotas, dvigubai-aklas, dvigubai-maskuotas aktyviai ir placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti 8292 pacientai, kuriems nustatyta PE ar GVT (VTE). Jie randomizuoti į dvi grupes santykiu 1:1 – edoksabano 60 mg gr. (n=4143) ir varfarino gr. (n=4149). Po pradinio bent 5 dienas trukusio gydymo heparinu (enoksaparinu arba NH) skirtas edoksabanas po 60 mg per parą (kartu su heparino vartojimu buvo pradėtas gydymas varfarino placebo.) arba varfarinas, koreguojant dozę, kad būtų pasiektas TNS 2,0-3,0. Po gydymo heparinu nutraukimo skirtas edoksabano placebo. Pacientų grupės pagal bazinę charakteristiką – homogeniškos. Gydymo trukmė 3-12 mėn. Visi pacientai stebimi iki 12 mėn. nuo gydymo pradžios.

Įtraukimo kriterijai:

- Amžius ≥ 18 metų;
- Rašytinis sutikimas dalyvauti tyrime;
- Diagnozuota ūmi, simptominė giliųjų venų trombozė, įskaitant pakinklio, šlaunies ir klubinę venas arba ūmi, simptominė plaučių embolija (su ar be GVT).

Neįtraukimo kriterijai:

- Kontraindikacijos heparinui ar varfarinui;
- Gydyti ilgiau nei 48 val. terapinėmis heparino dozėmis;
- Skirta daugiau nei 1 VKA dozė;
- Dėl vėžio numatomas ilgalaikis gydymas MMMH;
- Kita indikacija gydymui varfarinu;
- Tęsiamas gydymas aspirinu didesne nei 100mg doze per dieną;
- Dviguba antiagregacinė terapija;
- $KrKl < 30$ ml/min;
- Gydymas bet koku tiriamuoju vaistu per 30 d. iki randomizacijos;
- Tikėtina gyvenimo trukmė < 3 mėn;
- Tyrėjų nuomone nekontroliuojama hipertenzija;
- Reikšminga kepenų liga.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: simptominės VTE pasikartojimo dažnis, kuri buvo apibrėžta kaip pasikartojančios simptominės GVT, nemirtinos simptominės PE ir mirtinos PE derinys tiriamiesiems 12 mėnesių tyrimo laikotarpiu.

Antrinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė – simptominės VTE pasikartojimo dažnis ir mirtis dėl

bet kokios priežasties per 12 mėn. tyrimo laikotarpį.

Rezultatai:

Gydymo heparinu mediana buvo 7 dienos. 40% pacientų buvo gydyti 12 mėn.

VTE pasireiškė 130 (3,2 proc.) pacientų edoksabano gr. ir 146 (3,5 proc.) varfarino gr. RS 0,89 (95% PI [0,7-1,13]; $p < 0,001$ – *noninferiority*). Rizikos skirtumas (edoksabanas minus varfarinas) buvo -0,39 procentiniai punktai (95% PI [-1,16 – 0,39]).

Pacientams, kuriems nustatyta PE ir kairiojo skilvelio disfunkcija (NT-proBNP ≥ 500 pg/ml) VTE pasireiškė 15/454 (3,3 proc.) pacientų edoksabano grupėje ir 30/484 (6,2 proc.) pacientų varfarino grupėje (RS 0,52; 95% PI [0,28-0,98]). Pacientams, kuriems skirta 30 mg edoksabano, pasikartojanti VTE pasireiškė 22/733 (3,0 proc.) pacientams edoksabano gr. ir 30/719 (4,2 proc.) pacientų varfarino grupėje (RS 0,73; 95% PI [0,42-1,26]).

Antrinė sudėtinė pasikartojančios VTE ir mirtingumo dėl bet kokios priežasties vertinamoji baigtis nustatyta 228 (5,5 proc.) pacientams edoksabano gr. ir 228 (5,5 proc.) varfarino grupėje; RS 1,0 (95% PI [0,83-1,20]; $p = 1,00$ – *superiority*).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Svarbiausia saugumo baigtis buvo didysis ar kliniškai reikšmingas nedidysis kraujavimas. Kliniškai reikšmingas kraujavimas (didysis ar nedidysis) pasireiškė 349 pacientams (8,5 proc.) edoksabano gr. ir 423 pacientams (10,3 proc.) varfarino gr. (RS 0,81; 95% PI [0,71-0,94]; $P = 0,004$ – *superiority*). Didieji kraujavimai pasireiškė 56 (1,4 proc.) pacientams edoksabano grupėje ir 66 pacientams (1,6 proc.) varfarino grupėje (RS 0,84; 95% PI [0,59-1,21]).

3.4. Terapinė nauda (pažymėti):

Vaistinio preparato terapinė nauda, atitinkanti paraiškos duomenis, indikaciją ir skyrimo sąlygas	Balas
Vaistinio preparato terapinė nauda yra abejotina: klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) nėra įrodyta, kad vertinamasis vaistinis preparatas yra pranašesnis (angl. <i>superior</i>) už placebo, arba nėra įrodyta, kad jis neprastesnis (angl. <i>non-inferior</i>) negu kitas vaistinis preparatas, arba nustatyti kritiniai klinikinio (-ių) tyrimo (-ų) trūkumai, turintys įtakos rezultatų interpretacijai.	8 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: tik netiesioginiais palyginamaisiais tyrimais įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	9 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiniu tyrimu, kurio tikslas buvo įrodyti šį vaistinį preparatą esant neprastesnį (angl. <i>non-inferiority</i>), įrodyta neprastesnė nauda arba pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis lyginant su palyginamuoju gydymu.	10 ■

<p>Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas (angl. <i>superiority</i>), vertinant pagal pagrindinę ir antrines tiesiogines ar pagrindinę ir antrines validuotas pakaitines vertinamąsias baigtis, prieš palyginamąjį gydymą arba tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaistinio preparato pranašumas, vertinant pagal pagrindinę ar antrinę tiesioginę ar pagrindinę ar antrinę validuotą pakaitinę vertinamąją baigtį, prieš placebo arba geriausią palaikomąjį gydymą, nesant palyginamojo gydymo, arba yra įrodytas pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę (angl. <i>key secondary</i>) tiesioginę vertinamąją baigtį tik netiesioginiu palyginimu.</p>	11 □
<p>Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiniu (-iais) tyrimu (-ais) įrodytas vaisto pranašumas pagal pagrindinę ar antrinę esminę tiesioginę vertinamąją baigtį prieš palyginamąjį gydymą. Reikšminga pridėtinė nauda gali būti nustatyta tik pagal tiesioginės (arba validuotos pakaitinės) pagrindinės ar antrinės esminės vertinamosios baigties rezultatus.</p>	12 □

4. Išvada:

Terapinė vertė balais – 10 balų.

Edoksabano terapinė nauda yra įrodyta tiesioginiame palyginamajame klinikiniame tyrime Hokusai-VTE, kurio tikslas buvo įrodyti, kad edoksabanas yra neprastesnis nei varfarinas, esant aktualiam kompensuojamam ir skiriamam gydymui Lietuvoje – apiksabanui, dabigatranui bei rivaroksabanui.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada)</p>	<p>The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that edoxaban be reimbursed for the treatment of venous thromboembolism (VTE) (deep vein thrombosis [DVT], pulmonary embolism [PE]) and the prevention of recurrent DVT and PE, if the following condition is met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Substantial reduction in price. <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0499_complete_Lixiana_VTE_May_29_17_e.pdf (tikrinta 2019-08-19)</p>
<p>SMC (Škotija)</p>	<p>edoxaban (Lixiana®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: Treatment of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), and prevention of recurrent DVT and PE in adults.</p> <p>One phase III study showed non-inferiority of edoxaban versus a vitamin K antagonist for venous thromboembolism recurrence in patients who had received at least five days treatment with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. Edoxaban was also associated with a significant reduction in the risk of major and clinically relevant non-major bleeding (composite endpoint).</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/edoxaban-lixiana-fullsubmission-109015/ (tikrinta 2019-08-19)</p>

HAS (Prancūzija)	<p>Siūlomai kompensuoti indikacijai vertinimo nėra.</p> <p>https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=edoxaban&tmpParam=&opSearch=&lang=en (tikrinta 2019-08-19)</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Edoxaban is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating and for preventing recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism in adults.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta354/chapter/1-Guidance (tikrinta 2019-08-19)</p>
TLV (Švedija)	<p>Lixiana (edoxaban) is used for patients with atrial fibrillation to prevent stroke and systemic embolism, as well as to treat and prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism (a condition caused by blood clots). Lixiana is included in the high-cost protection from June 17, 2016.</p> <p>The active substance in Lixiana, edoxaban, is a "factor Xa inhibitor". This means that it blocks factor Xa, an enzyme that contributes to the formation of thrombin, which is part of the coagulation process. By blocking factor Xa, the drug lowers the levels of thrombin in the blood, which helps in the treatment of blood clots and reduces the risk of blood clots forming in arteries and veins and leading to deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke or other organ damage.</p> <p>Lixiana is the fourth approved product within the DOAC group. DOAC is a direct-acting anticoagulant (blood thinning drug) and an alternative to warfarin. In the absence of direct comparative studies, TLV assesses that the main effect and safety profile is comparable to the other DOAC.</p> <p>When we assess whether a preparation should receive subsidy, a comparison is made against the most cost-effective relevant comparison alternative. We consider that relevant comparison alternatives to Lixiana are other DOAC. The requested price for Lixiana is not higher than for other DOAC.</p> <p>Against this background, we decide that Lixiana should be subsidized and included in the high-cost protection.</p> <p>https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2016-06-17-lixiana-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html (tikrinta 2019-08-19)</p>

iQwig
(Vokietija)

Tabelle 2: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Nach Abschluss der Initialbehandlung ^b von TVT und LE: Behandlung von TVT und LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^c	VKA (Warfarin)	Zusatznutzen nicht belegt
Langzeitprophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen ^d	VKA (Warfarin)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b: Edoxaban ist empfohlen nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz, das über mindestens 5 Tage gegeben wurde.
c: begrenzte Behandlung und Prophylaxe (3 bis 6 Monate)
d: kontinuierliche Prophylaxe (über 3 bis 6 Monate hinaus)
LE: Lungenembolie; TVT: tiefe Venenthrombose; VKA: Vitamin-K-Antagonist

Additional benefit not proven

<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2015/a15-29-edoxaban-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v-dossierbewertung.6904.html> (tikrinta 2019-08-19)

Viršininko pavaduotojas,
laikinai vykdančias viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas