

Originalas nebus siunčiamas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

2019-05-03

Nr. *1102/2019-03*
2019

UAB „Servier Pharma“

El. paštas: arnas.aganauskas@servier.com

Kopija:

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

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 ilgesnę 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)

Prieširdžių virpėjimas ir plazdėjimas (TLK-10-AM kodas I48).

PASTABA.

Vertinama TLK-10-AM kodui I48, nes kiekvienai indikacijai turi būti pateikta atskira paraiška. Bus pateikiami du atskiri vertinimo protokoliai.

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal galiojančias skyrimo sąlygas kitiems antikoaguliantams.

Pagal skyrimo sąlygą kompensuojama:

- **Varfarinas** – be apribojimų;
- **Apiksabanas, Dabigatranas, Rivaroksabanas** – skiriami insulto ir sisteminės embolizacijos profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškė su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas, esant didelei tromboembolijų komplikacijų rizikai, kai gydymas varfarinu yra kontraindikuotinas arba neefektyvus. Gydymas šiuo atveju gali būti skiriamas tik esant 2 ir daugiau insulto rizikos balams pagal CHA2DS2-VASc insulto rizikos vertinimo skalę, kai: 1) per 3 mėnesius pacientams nepavyksta parinkti tinkamos varfarino dozės, kai dvi kraujo krešėjimo rodiklio (angl. International Normalized Ratio) (toliau – TNS (INR)) vertės aukštesnės nei 5 ar viena TNS (INR) vertė aukštesnė nei 8 (išskyrus pirmąją gydymo varfarinu savaitę), arba 2) per 6 mėn. dvi TNS (INS) vertės mažesnės nei 1,5 arba protrombino laiko terapinių ribų rodiklis (angl. time in therapeutic range) (toliau – TTR) mažesnis nei 65 procentai. Vaistinį preparatą 3 pirmus mėnesius skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vėliau – gydytojas kardiologas, šeimos arba vidaus ligų gydytojas.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013 Nov 28;369(22):2093-104. (ENGAGE AF-TIMI 48)

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 dvigubo aprašytas aklumo metodas, ar jis tinkamas?		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
ENGAGE AF-TIMI 48	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

ENGAGE AF-TIMI 48

3 fazės, randomizuotas, dvigubai-aklas, dvigubai-maskuotas aktyviai ir placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti 21105 pacientai, kuriems nustatyta su vožtuvų liga nesusijęs prieširdžių virpėjimas (PV) ir kuriems yra vidutinė arba didelė insulto ir sisteminės embolijos reiškinių (SER) rizika. Jie randomizuoti į tris grupes santykiu 1:1:1. Vienai grupei (n=7036) skirtas varfarinas ir edoksabano placebo; antrai grupei (n=7035) – edoksabanas 60 mg ir varfarino placebo, o trečiai grupei (n=7034) – edoksabanas 30 mg ir varfarino placebo. Pacientų grupės pagal bazinę charakteristiką – homogeniškos.

Gydymo trukmės mediana buvo 2,5 metų. Stebėjimo mediana 2,8 metai.

Įtraukimo kriterijai:

- Amžius ≥ 21 metai;
- Rašytinis sutikimas dalyvauti tyrime;
- Per pastaruosius 12 mėn. iki randomizacijos nustatytas prieširdžių virpėjimas, dėl kurio indikuotina terapija antikoaguliantais tyrimo laikotarpiui;
- CHADS2 rizikos įvertinimas ≥ 2 balai.

Neįtraukimo kriterijai:

- Trumpalaikis PV yra antrinis dėl grįžtamo sveikatos sutrikimo;
- Su vidutine ar sunkia mitraline stenoze ar mechaniniais širdies vožtuvais;
- Sunkus inkstų nepakankamumas (KrKl <30 ml/min.);
- Didelė kraujavimo rizika;
- Dviguba antiagregacinė terapija;
- Kitos indikacijos antikoagulantų terapijai;
- Ūmus koronarinis sindromas, revaskuliarizacija ar insultas per 30 dienų iki randomizacijos;
- Negalėjimas laikytis tyrimo procedūrų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: laikas iki pirmo insulto (išeminio ar hemoraginio) arba sisteminės embolijos reiškinių.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo sudėtinės – 1) insultas, sisteminės embolijos reiškinys ar mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių (įskaitant kraujavimą); 2) miokardo infarktas, insultas, sisteminės embolijos reiškinys arba mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių; 3) insultas, sisteminės embolijos reiškinys arba mirtis dėl bet kokios priežasties.

Rezultatai:

Insultas ir sisteminė embolija pasireiškė 232 pacientams varfarino gr. (1,5 proc. dažnis per metus), 182 pacientams edoksabano 60 mg gr. (1,18 proc. dažnis per metus), lyginant šias dvi grupes tarpusavyje RS 0,79 (97,5% PI [0,63-0,99]; $p < 0,001$ – *noninferiority*; $p = 0,02$ – *superiority*). Edoksabano 30 mg gr. pagrindinė vertinamoji baigtis pasireiškė 253 pacientams (1,61 proc. dažnis per metus), lyginant šią grupę su varfarino gr. RS 1,07; (97,5% PI [0,87-1,31]; $p = 0,005$ – *noninferiority*; $p = 0,44$ – *superiority*).

Iš anksto suplanuota *superiority* analizė atlikta su ITT populiacija per visą tyrimo laikotarpį. Metinis pirminės baigties reiškinų dažnis buvo 1,80% varfarino grupėje palyginus su 1,57% edoksabano po 60 mg grupėje (RS 0,87; 97,5% PI 0,73 – 1,04; $P = 0,08$). Metinis hemoraginio insulto dažnis buvo 0,47% varfarino grupėje palyginus su 0,26% edoksabano po 60 mg grupėje (RS 0,54; 95% PI 0,38 – 0,77; $P < 0,001$). Išeminio insulto dažnis buvo 1,25% varfarino grupėje palyginus su 1,25% edoksabano po 60 mg grupėje (RS 1,00; 95% PI 0,83 – 1,19; $P = 0,97$).

Visų trijų antrinių sudėtinių baigčių dažnis buvo reikšmingai mažesnis edoksabano 60mg gr. lyginant su varfarino grupe. Insulto, sisteminės embolijos reiškinio ar mirties dėl kardiovaskulinių priežasčių dažnis varfarino grupėje buvo 4,43 proc., o edoksabano 60 mg gr. – 3,85 proc. (RS 0,87; 95% PI 0,78-0,96; $p = 0,005$).

MI, insulto, sisteminės embolijos reiškinio ar mirties dėl kardiovaskulinių priežasčių derinio dažnis varfarino grupėje buvo 4,98 proc., o edoksabano 60 mg gr. – 4,41% (RS 0,88; 95% PI 0,81–0,97; $p = 0,01$).

Insultas, sisteminės embolijos reiškinys ar mirtis pasireiškė metiniu dažniu 5,57 proc. varfarino gr., o edoksabano 60 mg gr. – 5,01 proc. (RS 0,90; 95% PI 0,82–0,98; $p = 0,02$).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Svarbiausia saugumo baigtis buvo didysis kraujavimas. Metinis didžiųjų kraujavimų dažnis buvo 3,43 proc. varfarino gr., o edoksabano 60 mg gr. – 2,75 proc. (RS 0,80; 95% PI 0,71-0,91; $P < 0,001$). Edoksabano 60 mg gr. lyginant su varfarino gr. buvo reikšmingai mažiau gyvybei pavojingų (RS 0,51; 95% PI 0,38–0,70; $P < 0,001$), intrakranijinių (RS 0,47; 95% PI 0,34–0,63; $P < 0,001$), didžiųjų bei kliniškai reikšmingų nedidžiųjų (RS 0,86; 95% PI 0,80–0,92; $P < 0,001$) kraujavimų. Metinis kraujavimų į virškinimo traktą dažnis buvo didesnis edoksabano (1,51%) negu varfarino (1,23%) grupėse.

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

Vaistinio preparato terapinė nauda yra nesiskirianti: bent vienu tiesioginiu palyginamuoju klinikiu 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 ■
Vaistinio preparato terapinė nauda yra pridėtinė: tiesioginiu ar netiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-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) klinikiu (-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.	11 □
Vaistinio preparato terapinė nauda yra reikšminga pridėtinė: tiesioginiu (-iais) palyginamuoju (-aisiais) klinikiu (-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.	12 □

4. Išvada:

Terapinė vertė balais – 10 balų.

Edoksabano terapinė nauda yra įrodyta tiesioginiame palyginamajame klinikiame tyrime ENGAGE AF-TIMI 48, 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:

CADTH (Kanada)	<p>The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends edoxaban be reimbursed for the prevention of stroke and systemic embolic events (SEE) in nonvalvular atrial fibrillation if the following conditions and criteria are met:</p> <p>List in a manner similar to other direct oral anticoagulants (DOACs) reimbursed for nonvalvular atrial fibrillation.</p> <p>Condition:</p> <p>The drug plan cost of treatment with the drug under review should not exceed the drug plan cost of treatment with the least costly alternative DOAC.</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0500_complete_Lixiana-NVAF_Mar-23-17.pdf (tikrinta 2019-08-19)</p>
SMC (Škotija)	<p>edoxaban (Lixiana®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: for prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) with one or more risk factors, such as congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischaemic attack (TIA).</p>

	<p>One phase III study showed non-inferiority of edoxaban versus a vitamin K antagonist for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with NVAF and a CHADS2 score of ≥ 2. It was also associated with a significant reduction in risk of major bleeding.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/edoxaban-lixiana-fullsubmission-109515/ (tikrinta 2019-08-19)</p>
HAS (Prancūzija)	<p>Siūlo mai kompensuoti indikacijai vertinimo nėra.</p> <p>https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/en/resultat-de-recherche-antidot-2019?text=edoxaban&tmpParam=&opSearch=&portal=prd1_2986155 (tikrinta 2019-08-19)</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Edoxaban is recommended, within its marketing authorisation, as an option for preventing stroke and systemic embolism in adults with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • congestive heart failure • hypertension • diabetes • prior stroke or transient ischaemic attack • age 75 years or older. <p>The decision about whether to start treatment with edoxaban should be made after an informed discussion between the clinician and the person about the risks and benefits of edoxaban compared with warfarin, apixaban, dabigatran etexilate and rivaroxaban. For people considering switching from warfarin, edoxaban's potential benefits should be considered against its potential risks, taking into account the person's level of international normalised ratio (INR) control.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta355/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>						
<p>iQwig (Vokietija)</p>	<p>Tabelle 1: Edoxaban – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="560 383 1441 763"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie*</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese</td> <td>VKA (Warfarin)</td> <td>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist 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. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NVAF: nicht valvuläres Vorhofflimmern; TIA: transitorische ischämische Attacke; VKA: Vitamin-K-Antagonisten</p> <p>Reference to a considerable additional benefits</p> <p>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)</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie*	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese	VKA (Warfarin)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie*	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVAF und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter \geq 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA in der Anamnese	VKA (Warfarin)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen					

Viršininko pavaduotojas,
laikinau vykdančias viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas