

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.
 įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418
(Valstybinės vaistų kontrolės
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2022 m. d.
 įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS
PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

Doreta 75/650 mg plėvele dengtos tabletės

(Tramadolio hidrochloridas/paracetamolis)

STV-136

1. BENDROJI DALIS

1.1	Pareiškėjas	Krka, d.d., Novo mesto Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto Slovėnija
1.2	Registracijos data	Registruotas 2012 m. sausio 27 d. Perregistruotas 2014 rugsėjo
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input type="checkbox"/> Pilna paraiška <input checked="" type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška

1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os) Kodas pagal TLK-10 AM	Ligos ir būklės, kurioms reikalingi vaistai skausmui malšinti C00-D48, G00-G99, M00-M99, S00-T31
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Simptominis vidutinio stiprumo arba stipraus skausmo slopinimas ligoms ir būklėms, kurioms reikalingi vaistai skausmui malšinti.
1.7	Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas	<input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas <input type="checkbox"/> Netinkama

1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Vertinimas neatliktas.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i>)	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2007 m. gegužės 17 d.	Teikta indikacija – ūmiam skausmui malšinti. Kanados sveikatos technologijų agentūra šio vaistinio preparato rekomenduoja neįtraukti į kompensuojamų vaistų sąrašą, argumentuodami, jog nėra pakankamai įrodymų, kad tramadolio/paracetamolio 37,5/325mg derinys suteiktų terapinį pranašumą prieš pigesnius analgetikus ūminiam skausmui malšinti.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i>)	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne Click here to enter a date.	Vertinimas neatliktas.	

2. KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Ūminis skausmas yra fiziologinė reakcija į kenksmingus dirgiklius, kurie gali tapti patologiniais. Ūmus skausmas paprastai prasideda staiga ir yra ribotas (ūmus skausmas trunka <1 mėnesį) ir dažnai jį sukelia sužalojimas, trauma arba medicininė intervencija, pvz., chirurginė operacija. Negydomas ūmus arba poūmis skausmas (apibrėžiamas kaip skausmas, kuris tęsiasi 1 – 3 mėnesius) gali pereiti į lėtinį skausmą. Lėtinis skausmas paprastai trunka ilgiau nei 3 mėnesius ir gali atsirasti dėl pagrindinės ligos ar būklės, sužalojimo, gydymo, uždegimo ar nežinomos priežasties. Skausmas, ypač lėtinis, gali paveikti beveik visus žmogaus gyvenimo aspektus, dėl to pablogėja darbingumas, psichinė sveikata ir gyvenimo kokybė.

Lietuvoje nėra gydymo gairių suaugusiųjų vidutiniam ar stipriam skausmo slopinimui ligoms ir būklėms, kurioms reikalingi vaistai skausmui malšinti. Tarptautiniu mastu vieningo sutarimo dėl šios indikacijos gydymo taip pat nėra. Remiantis Pasaulio sveikatos skausmo (PSO) malšinimo rekomendacijomis, valdant laipsniškai vėžio sukeltą skausmą, galima jas pritaikyti pacientams, sergantiems ūmiu ir lėtinu nepiktybiniu skausmu. Pagal PSO išliekančiam ar stiprėjančiam ne vėžio sukeltam skausmo malšinimui trečios eilės gydymui rekomenduojama skirti opioido monoterapija ar derinyje su neopioidiniu vaistiniu preparatu ar kitu adjuvantu.

Lietuvoje skausmui malšinti šiuo metu pagal ligų ir kompensuojamų vaistų joms gydyti sąrašą (A sąrašas), kompensuojami šie vaistai – diklofenakas (farmacinė forma – injekcinis tirpalas ir pailginto atpalaidavimo kietosios kapsulės), ibuprofenas (farmacinė forma – plėvele dengtos tabletės), tramadolis (farmacinė forma – pailginto atpalaidavimo tabletės).

Įvertinus tiesioginio palyginimo klinikinius duomenis bei remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymo Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“ rengimo taisyklių 116 - 119 punktais, tinkamas palyginamasis gydymas yra tramadolis.

Įvertinus paraiškos klinikinių tyrimų rezultatus nustatyta, kad tiesioginio palyginimo tyrimas NCT01843660 (t.y. kontroliuojamas, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas) yra pagrindinis tyrimas palyginamajam efektyvumui ir klinikiniam veiksmingumui įvertinti. Tyrimo pacientų populiacija ir palyginamasis gydymas - tramadolis – atitinka įprastinę klinikinę praktiką Lietuvoje. Klinikinių tyrimų duomenys CR016117 ir NCT01728246 vertinami kaip papildoma informacija sveikatos technologijų vertinimui (STV) (CR016117 tyrimo dizainas nėra tinkamas STV vertinimui; NCT01728246 tyrime palyginamasis gydymas yra placebo, kas nėra tinkamas palyginamasis gydymas).

Tiesioginis palyginamasis gydymas

NCT01843660 tyrimo metu tiesiogiai palygintas kombinuotas gydymas paracetamolio ir tramadolio deriniu su tramadolio monoterapija t.y. pagrindiniu palyginamuoju vaistiniu preparatu, siekiant įrodyti, kad kombinuoto gydymo veiksmingumas geresnis, o saugumas nesiskiria arba yra geresnis.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų pasitenkinimas gydymu, kuris įvertintas paskutinio vizito metu.

NCT01843660 tyrimo metu nustatyta, kad pacientai, kuriems yra nespecifinis poūmis apatinės nugaros skausmas, buvo veiksmingai gydomi tramadoliumi (T) ir paracetamolio/tramadolio (P/T) deriniu. Tyrimo metu buvo nustatytas panašus tirtų vaistinių preparatų veiksmingumas, nors sudėtinio vaisto tabletėse (325 mg paracetamolio ir 37,5 mg tramadolio) yra 25 proc. mažiau tramadolio nei tramadolio kapsulėje (50 mg). Tai pirmasis atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, daugkartinių dozių tyrimas, kurio metu nustatytas geresnis P/T derinio toleravimas (sumažėjo nepageidaujamų reakcijų skaičius) nei gydant vien tik tramadoliumi.

Tyrime pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų pasitenkinimo gydymu įvertinimas. Patenkintų arba labai patenkintų pacientų procentas buvo didelis ir beveik vienodas tarp P/T grupės (72,5 proc.) ir T grupės (72,9 proc.). Panaši tendencija buvo akivaizdi visiems su veiksmingumu susijusiems antriniais kintamiesiems, tokiems kaip didelis skausmo intensyvumo sumažėjimas, didelis „tinkamo“ skausmo malšinimo rodiklis, didelis gero arba labai gero skausmo kontrolės pagerėjimo rodiklis (gydytojų vertinimu) ir geras gydymo veiksmingumas (pagal pacientų suvokimą).

P/T ir T toleravimo skirtumas buvo ryškus, o geresnis gydymo paracetamolio ir tramadolio deriniu toleravimas nustatytas kelių nepriklausomų stebėjimų duomenimis. 84,3 proc. P/T pacientų įvertino bent jau gerą gydymo toleravimą, neatsižvelgiant į nuskausminamąjį veiksmingumą, tai 16 proc. daugiau, palyginti su 68,8 proc. T grupės pacientų, tačiau skirtumas buvo statistiškai nepatikimas ($p > 0,05$). Be to, P/T grupėje (palyginti su T) buvo 2,5 karto mažesnis priešlaikinio tyrimo nutraukimo dažnis (bendras nutraukimų ir dėl nepageidaujamų reiškinių nutraukimų skaičius) ir žymiai mažesnis bendras nepageidaujamų reiškinių skaičius. Šie rezultatai patvirtina tyrimo hipotezę, kad sumažintas opioidų kiekis P/T derinio tabletėse užtikrina vienodą skausmo malšinamąjį poveikį, bet geresnį toleravimą nei vien T. Galima teigti, kad geresnis P/T toleravimas yra dėl sumažėjusio opioidų kiekio, nes opioidams būdingos nepageidaujamos reakcijos (pykinimas, galvos svaigimas, mieguistumas, vidurių užkietėjimas ir vėmimas) pasireiškė rečiau.

NCT01843660 tyrime tramadolio ir paracetamolio dozės (325 mg paracetamolio ir 37,5 mg tramadolio) yra mažesnės, nei siūlomo kompensuoti tramadolio ir paracetamolio dozės (650 mg paracetamolio ir 75 mg tramadolio) derinyje. Tačiau atsižvelgiant į tai, jog mažesnė tramadolio ir paracetamolio dozuotė lyginama su 50 mg tramadolio dozuote, kuri yra prieinama Lietuvoje, tikėtina, kad didesnės tramadolio ir paracetamolio derinio dozės efektyvumas bus neprastesnis, palyginus su 50 mg tramadolio doze. Atsižvelgiant į tai daroma išvada, jog vartojant siūlomo kompensuoti vaistinio preparato Doreta dozės palyginamasis efektyvumas vertintas kaip nesiskiriantis, o klinikinis veiksmingumas vertinamas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika.

3. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikiamas analizės atliktas rezultato perskaičiavimas, taikant Pareiškėjo siūlomą PGS. Atsižvelgiant į tai, jog vaistinio preparato Doreta (75/650) veiksmingumas laikomas tokiu pačiu (ar panašiu) palyginus su 50 mg Tramadolio (abiejuose vaistiniuose preparatuose yra ta pati veiklioji medžiaga - tramadolis, ekonominėje analizėje lyginama 30 Tablečių vaistinių preparatų kainos.

Ekonominės analizės rezultatas

2 lentelė. Pagrindinis ekonominės analizės rezultatas

Kaštai			
	<i>Tramadolis/Paracetamolius</i>	<i>Tramadolis</i>	<i>Skirtumas</i>
Vaistinių preparatų įsigijimo kaštai	*****	****	*****

Vaistinis preparatas Doreta (75/650) N30 yra *** proc. pigesnis už tramadolio 50 mg N30.

4. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

5. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.

Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

6. IŠVADA

Rekomenduojama kompensuoti	Rekomenduojama nekompensuoti
Palyginamasis efektyvumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.4. yra iš esmės nesiskiriantis, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.4. yra įvertintas kaip mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.4. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinicine praktika
Klinikinis veiksmingumas	
<input checked="" type="checkbox"/> 32.4. yra iš esmės nesiskiriantis, palyginti su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.4. yra įvertintas kaip mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.4. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinicine praktika
Gydymo kaštai	
<input checked="" type="checkbox"/> 33.5. yra mažesni, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.5. yra tokie patys, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.5. yra didesni, lyginant su įprasta klinicine praktika <input type="checkbox"/> 33.5. pateikti duomenys apie gydymo kaštus yra netinkami vertinti

7. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu

34.3. kompensuoti vaistinių preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją be skyrimo sąlygų, taikant PGS, dėl iš esmės nesiskiriančio gydymo efektyvumo ir sukuriamos naudos pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinicine praktika, ir dėl mažesnių gydymo kaštų dydžio (kaštų minimizavimas).

8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS

Terapinės indikacijos

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

Skirtas simptominiam vidutinio stiprumo arba stipraus skausmo gydymui suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams.

Skyrimo sąlygos

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Skiriamas pagal patvirtintas terapines indikacijas.