



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių
kompensavimo komisijai
El.p.: jolita.volkaviciene@saml.lt

I 2022-01-27 Nr. D-275885

**DĖL VAISTINIŲ PREPARATŲ RANOLAZINO IR TRIMETAZIDINO PRISKYRIMO
PANAŠAUS GYDOMOJO POVEIKIO VAISTINIŲ PREPARATŲ GRUPEI
NUSTATYMO**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrino Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos (toliau – Komisija) prašymą įvertinti vaistinių preparatų ranolazino ir trimetazidino atitikį Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2018 m. liepos 2 d. įsakymo Nr. V-755 „Dėl Panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupių ir jų ekvivalentinių dozių jų bazinei kainai apskaičiuoti nustatymo tvarkos aprašo patvirtinimo“ (toliau – Aprašas) reikalavimams.

Tarnyba, vadovaudamasi Aprašo 5 punktu, primena, kad siekiant nustatyti, ar vaistiniai preparatai priskiriami tai pačiai panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupei, Tarnyba vertina: registruotas preparatų indikacijas, vartojimo būdą, veikimo mechanizmą, veikimo trukmę, kompensavimo sąlygas ir gydymo schemas eiliškumą, vaistinių preparatų gydomąjį poveikį bei jų skyrimą tos pačios amžiaus grupės asmenims. Detalus ranolazino ir trimetazidino charakteristikų palyginimas pateikiamas 1 lentelėje.

Atsižvelgiant į tai, kad papildomos medžiagos ranolazino ir trimetazidino ekvivalentinėms dozėms nustatyti nepateikta, remiantis Aprašu ekvivalentinės dozės bus nustatomos pasitelkiant anatomicinę terapinę cheminę (angl. Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) klasifikaciją ir nustatytą vaistinių preparatų dienos dozę (angl. Defined Daily Dose, DDD) (žr. 2 lentelėje).

2 lentelė Ranolazino ir trimetazidino terapinės indikacijos ATC ir DDD*

ATC kodas	Vaistinis preparatas	Registruotos terapinės indikacijos	DDD	Matavimo vienetai
C01EB18	Ranolazinas	Skirtas papildomam simptominiam suaugusių pacientų, sergančių stabilia krūtinės angina gydymui, kuriems nepakanka ar jie netoleruoja pirmos eilės antiangininio gydymo	1,5	g
C01EB15	Trimetazidinas	Skirtas papildomam simptominiam gydymui stabilia krūtinės angina sergančių suaugusių pacientų, kuriems gydymo pirmos eilės vaistiniaisiais preparatais nepakanka arba toks gydymas netoleruojamas.	40	mg

* Atnaujinta 2021-12-14; peržiūrėta 2022-02-28

https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C01EB18, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C01EB15

Pažymime, jog iki ranolazino ir trimetazidino ekvivalentiškumo išvadų pateikimo, kompanija UAB Berlin Chemie Menarini Baltic (toliau – Pareiškėjas) Tarnybai 2022 m. vasario 10 d. pateikė raštą Nr. 2, kuriuo nurodoma, jog ranolazinas ir trimetazidinas negali būti grupuojami į panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupę, kadangi šių dviejų vaistų veikimo mechanizmai skirtingi bei skiriasi abiejų vaistų kompensavimo sąlygos. Pareiškėjas teigia, jog ranolazinui būdinga tai, jog jis mažina intraląstelinį jonų disbalansą išemijos metu bei manoma, jog kalcio perkrovos sumažinimas pagerina miokardo atsipalaidavimą ir taip mažina kairiojo skilvelio sustandėjimą diastolės metu. Kaip nurodo Pareiškėjas, trimetazidinas slopina riebalų rūgščių beta oksidaciją, nes jis slopina ilgos grandinės fermentą 3-ketoacil-CoA tiolazę. Dėl ko padidėja gliukozės oksidacija. Energijos gamybai gliukozės oksidacijos metu išeminėse ląstelėse suvartojama mažiau deguonies nei beta oksidacijos metu. Gliukozės oksidacijos sustiprinimas optimizuoja ląstelių energijos gamybos procesus, todėl yra palaikomas tinkamas energijos metabolizmas esant išemijai.

Šiems teiginiams pagrįsti Pareiškėjas pateikė straipsnius *G. Hasenfuss et al. 2008 m., L. Belardinelli et al. 2006 m., Jonathan et al. 2006 m. bei Y.S. Chatzizisis et al. 2011 m.* Pateiktuose straipsniuose daugiausia nagrinėjama ranolazino veikimo mechanizmas ląstelių lygyje, aprašomi *in vivo* ir *in vitro*, tyrimų duomenys, tačiau apibendrinant galima teigti, jog ranolazinui būdingas antiišeminis farmakoterapinis poveikis širdžiai. Pateiktose publikacijose taip pat buvo paminėtas klinikinis tyrimas MERLIN, kurio tikslas buvo įvertinti ranolazino veiksmingumą ir saugumą pacientams su ūmiu koronariniu sindromu be ST pakilimo. Tyrime ranolazinas buvo lygintas su placebo. Pagrindinė vertinamoji baigtis vertinant klinikinį veiksmingumą buvo sudėtinė: mirtis nuo kardiovaskulinių priežasčių, miokardo infarktas ar pasikartojanti išemija, tačiau rezultatai tiek placebo, tiek ranolazino grupėse **nesiskyrė**. Buvo nustatyta, jog ranolazinas 13 proc. sumažino pasikartojančios miokardo išemijos riziką. Tyrime MARISA ranolazino poveikis taip buvo palygintas su placebo. Buvo nustatyta, jog 70 proc. pacientų placebo grupėje turėjo sustabdyti fizinių pratimų atlikimą dėl krūtinės anginos, kai tuo tarpu ranolazino grupėje tokių pacientų buvo 52 proc. Tarnyba atkreipia dėmesį, jog šie tyrimai yra tik paminėti pateiktose publikacijose, jų vertė ribota dėl duomenų trūkumo, ranolazino poveikis palygintas su placebo, o ne kito panašaus poveikio vaistiniu preparatu. Be to, atkreiptinas dėmesys į tai, jog šie straipsniai yra publikuoti prieš 16-11 metų. Pareiškėjas taip pat rašte nurodo, jog ranolazinas ir trimetazidinas negali būti grupuojami į panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupę, kadangi šių dviejų vaistų kompensavimo sąlygos yra skirtingos.

Ranolazino kompensavimo sąlygos: *skiriamas III–IV funkcinės klasės krūtinės anginai gydyti, kai skiriant beta blokatorius arba kalcio antagonistus išlieka krūtinės anginos simptomai arba netoleruojant beta blokatorių arba kalcio antagonistų. Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vėliau iki 1 metų gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas. Skiriamas tik gydymui tęsti.*

Trimetazidino kompensavimo sąlygos: *skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vidaus ligų ar šeimos gydytojas, jei netoleruojamas gydymas pirmaeiliais vaistiniais preparatais. Neskiriamas Parkinsono liga sergantiems pacientams.* Tarnybos nuomone, ranolazino ir trimetazidino kompensavimo sąlygos iš esmės nesiskiria. Trimetazidino kompensavimo sąlygose nurodyta sąlyga neskirti vaistinio preparato Parkinsono liga sergantiems pacientams yra viena iš vaistinio preparato kontraindikacijų, nurodyta Preparato charakteristikos santraukos 4.3 skyriuje. Tai reiškia, kad vaistinio preparato negalima skirti ar vartoti Parkinsono liga sergantiems pacientams, neatsižvelgiant į tai, ar kompensavimo sąlygose yra toks nurodymas. Pažymime, kad jokie teisės aktai nenurodo, kad į kompensavimo sąrašus įrašytų vaistinių preparatų kompensavimo sąlygose būtina nurodyti galiojančiuose vaistinių preparato informaciniuose dokumentuose patvirtintas kontraindikacijas.

Todėl skyrimo sąlygų nurodymas neskirti trimetazidino Parkinsono liga sergantiems pacientams laikomas pertekliniu ir jo siūloma atsisakyti.

Išvada

Atsižvelgiant į turimus duomenis, (žr. 1 lentelė) ranolazino ir trimetazidino registruotos terapinės indikacijos, vartojimo būdas, gydomasis poveikis bei gydymo schemas eiliškumas tarptautinėse gairėse bei asmenų grupės, kuriems turi būti skiriami vaistai, iš esmės nesiskiria. Veikimo mechanizmas – yra skirtumai ląstelių lygyje, tačiau ranolazino Preparato charakteristikos santraukoje yra nurodyta, jog vaisto veikimo mechanizmas nėra didžiąja dalimi žinomas, todėl abiejų vaistų sukelti pokyčiai ląstelių lygyje turi neapibrėžtumų, tačiau bendrąja prasme abiejų vaistų farmakodinaminis poveikis iš esmės nesiskiria – abiem vaistiniams preparatams būdingas antiangininis, antiišeminis poveikis miokardui. Pabrėžtina, kad pagal ATC klasifikaciją ranolazinas ir trimetazidinas priskiriami tai pačiai ketvirto lygio klasei (kiti širdies preparatai, C01EB). Kompensavimo sąlygos – abiejų vaistinių preparatų kompensavimo sąlygos iš esmės nesiskiria, tačiau trimetazidinas neskiriamas Parkinsono liga sergantiems pacientams. Šis nurodymas laikomas pertekliniu, nes Parkinsono liga yra nurodyta Preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyriuje kaip kontraindikacija ir kompensavimo sąlygose toks nurodymas netikslingas.

Atsižvelgiant į tai, kas išdėstyta, ir vadovaujantis Aprašo 2 punkte išdėstytais nuostatomis, Tarnyba nustato, kad ranolaziną ir trimetazidiną galima priskirti panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupei, o jų ekvivalentinių dozių bazinei kainai apskaičiuoti galima naudoti DDD indeksus (2 lentelė).

PRIDEDAMA: 1 lentelė.

Viršininkas

Gytis Andrulionis



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

1 lentelė. Ranolazino ir trimetazidino charakteristikos remiantis Preparatų charakteristikų santrauka (PCS)

	Ranolazinas	Trimetazidinas
Registruota indikacija	Skirtas papildomam simptominiam suaugusių pacientų, sergančių SKA gydymui, kuriems nepakanka ar jie netoleruoja pirmos eilės antiangininio gydymo.	Skirtas papildomam simptominiam gydymui SKA sergančių suaugusių pacientų, kuriems gydymo pirmos eilės vaistiniais preparatais nepakanka arba toks gydymas netoleruojamas.
Vartojimo būdas	Per burną	Per burną
Veikimo mechanizmas	Ranolazino veikimo mechanizmas didžiąja dalimi nėra žinomas. Ranolazinas gali turėti antiangininį poveikį, slopindamas vėlyvąją natrio srovę širdies ląstelėse. Tai sumažina natrio kaupimąsi ląstelėje ir to pasekoje sumažėja kalcio perkrova ląstelėje. Manoma, kad slopindamas vėlyvąją natrio srovę, ranolazinas mažina šį intraląstelinį jonų disbalansą išemijos metu. Manoma, kad šis kalcio perkrovos sumažinimas pagerina miokardo atsipalaidavimą ir taip mažina kairiojo skilvelio sustandėjimą diastolės metu. Kliniškai vėlyvosios natrio srovės slopinimas ranolazinu patvirtintas atvirame 5 pacientų, sergančių ilgo QT sindromu (LQT3 turintys SCN5A ΔKPQ geno mutaciją), tyrime žymiai sutrumpėjusiu QTc intervalu ir diastolinio atsipalaidavimo pagerėjimu.	Trimetazidinas slopina riebalų rūgščių beta oksidaciją, nes jis slopina ilgos grandinės fermentą 3-ketoacil-CoA-tiolazę. Dėl to padidėja gliukozės oksidacija. Energijos gamybai gliukozės oksidacijos metu išeminėse ląstelėse suvartojama mažiau deguonies nei beta oksidacijos metu. Gliukozės oksidacijos sustiprinimas optimizuoja ląstelių energijos gamybos procesus, todėl yra palaikomas tinkamas energijos metabolizmas esant išemijai.
Veikimo trukmė	t $\frac{1}{2}$ apie 7 val.	t $\frac{1}{2}$ 7-12 val.
Gydomasis poveikis	Iš esmės nesiskiria	
Kompensavimo sąlygos*	(I20) Skiriamas III–IV funkcinės klasės krūtinės anginau gydyti, kai skiriant betablokatorius arba kalcio antagonistus išlieka krūtinės anginos simptomai arba netoleruojant betablokatorių arba kalcio antagonistų. Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vėliau iki 1 metų gali išrašyti vidaus ligų ar šeimos gydytojas. Skiriamas tik gydymui tęsti.	(I20) Skiria ir išrašo gydytojas kardiologas, vidaus ligų ar šeimos gydytojas, jei netoleruojamas gydymas pirmaeiliais vaistiniais preparatais. Neskiriamas Parkinsono liga sergantiems pacientams.

Amžiaus grupė, kuriai gali būti skiriami vaistiniai preparatai	Suaugusiesiems	Suaugusiems
Gydymo schemas eiliškumas pagal tarptautinėse gydymo gairėse nurodytas šių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas (1)	<p><i>ESC 2019 rekomendacijos (1):</i> Nikorandilas, ranolazinas, ivabradinas arba trimetazidinas turėtų būti laikomi antros eilės vaistais, siekiant sumažinti krūtinės anginos dažnį ir pagerinti fizinio krūvio toleranciją asmenims, kurie netoleruoja, kuriems yra kontraindikacijų arba kurių simptomų nepakankamai kontroliuoja beta adrenoblokatoriai, kalcio kanalų blokatoriai ir ilgai veikiantys nitratai. Įrodymų klasė (IIa).</p>	

* Remiantis LR Sveikatos apsaugos ministro įsakymu dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo
SKA – stabili krūtinės angina, t_{1/2} - pusinės eliminacijos laikas

1. *Knuuti, Juhani, et al. "2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)." European heart journal 41.3 (2020): 407-477.*