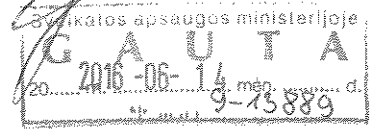


P. J. Tomasas



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

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

2016-06-14 Nr. *(118)AR-562*

I

Nr.

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERRAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

FRAXIPARIN (nadroparino kalcio druska), injekcinis tirpalas; 5700 anti-Xa TV/0,6 ml.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Tromboembolijos profilaktika:
 - bendrųjų bei ortopedinių operacijų atveju,
 - esant didelei jos rizikai (kvėpavimo nepakankamumo, kvėpavimo organų infekcijos ir (ar) širdies nepakankamumo atveju) terapiniams pacientams, kurie yra hospitalizuoti intensyviosios terapijos skyriuje.
- Tromboembolijos gydymas.
- Koaguliacijos profilaktika hemodializės metu.
- Nestabilios krūtinės anginos ir miokardo infarkto be Q bangos [Q-] gydymas.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Tromboembolijos gydymas (I80.2 Kojų kitų giliųjų kraujagyslių flebito ir tromboflebito gydymas (Giliųjų venų trombozė, neklasifikuojama kitaip))

1.4. Siūlomi apribojimai

Nėra.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antitromboziniai vaistai, heparino preparatai, ATC kodas –B01AB06.

Veikimo mechanizmas

Nadroparinas yra mažos molekulinės masės heparinas (MMM_H), pagamintas depolimerizuojant įprastinį hepariną. Jis yra glikozaminoglikanas, kurio vidutinė molekulinė masė – maždaug 4300 daltonų.

Nadroparinas stipriai jungiasi prie plazmos baltymo antitrombino III (ATIII). Tai sąlygoja pagreitėjusį Xa faktoriaus slopinimą, dėl ko padidėja nadroparino antitrombinio poveikio galimybės. Iš kitos pusės nadroparino antitrombinį aktyvumą padidina audinių faktoriaus kelio inhibitoriaus (AFKI) stimuliacija, fibrinolizės suaktyvinimas tiesiogiai atpalaiduojant iš endotelio ląstelių audinių plazminogeno aktyvatorių ir kraujo reologinių parametrų pasikeitimas (sumažėjęs kraujo klampumas ir padidėjęs trombocitų bei granulocitų membranų takumas).

Dozavimas

Dozavimas suaugusiems žmonėms

Tromboembolijos gydymas

Jeigu nėra kontraindikacijų, kiek galima greičiau reikia pradėti vartoti geriamųjų antikoagulantų. Nadroparinu gydyti reikia tol, kol bus pasiektas reikiamas tarptautinis normalizuotas santykis (INR). Rekomenduojama skirti Fraxiparine po oda du kartus per parą (kas 12 val.), įprastinė gydymo trukmė yra 10 dienų. Dozė parenkama pagal kūno svorį, atsižvelgiant į žemiau lentelėje pateiktus nurodymus. Šios dozės paremtos patvirtinta 86 anti-Xa TV/kg kūno svorio doze.

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 <input type="checkbox"/> |
| Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo) | 3 <input type="checkbox"/> |
| Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami | 4 <input checked="" type="checkbox"/> |
| Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais | 5 <input type="checkbox"/> |
| Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeniškai gydyti | 5 <input type="checkbox"/> |

2.3. Nadroparinas yra nauja veiklioji medžiaga (MMM_H) su nauju veikimo mechanizmu tromboembolijai gydyti. Šiuo metu MMM_H yra standartinis tromboembolijos gydymas ligininėse. Giliųjų venų trombozė tik dabar įtraukta į ligų, kurių ambulatorinis gydymas kompensuojamas, sąrašą.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. *TASMAN (1996): Koopman M et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low molecular weight heparin administered at home. N Engl J Med 1996;334:682-687.*

2. *CEMS (1991): A collaborative European multicentre study. A Randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Thromb Haemostas 1991; 65 (3): 251-256.*

| Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data | Jadad kriterijai | | | | | | Balų suma | |
|---|----------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------|-----------|---|
| | Ar tyrimas randomizuotas?* | Aprašytas randomizacijos metodas | | Ar tyrimas dvigubai aklas?* | Aprašytas dvigubo aklumo metodas | | | |
| | | Tinkamas* | Netinkamas** | | Tinkamas* | Netinkamas** | | |
| TASMAN (1996) | 1 | | | | | | 1 | 2 |
| CEMS (1991) | 1 | | | 1 | Aklas venogramų vertinimas | | 1 | 3 |

* Ar tyrimas taip vertinamas: 1 balu, ne – 0 balu

** Ar tyrimas taip vertinamas: 1 balu, ne – 0 balu

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• TASMAN (1996)

Nadroparino efektyvumas ir saugumas buvo įvertintas lyginant su heparinu randomizuoto, atviro, III fazės klinikinio tyrimo metu skiriant pacientams su ūmine proksimalinių venų (pakinklio ir proksimalėsiu) tromboze. Pacientai, kuriems buvo nustatyta plaučių embolija tyrime dalyvauti negalėjo. Tiriamieji santykiu 1:1 buvo randomizuoti į 2 grupes: parenkamos dozės standartinio nefrakcionuoto heparino leidžiamo į veną (n=198) ir fiksuotos dozės nadroparino leidžiamo į poodį (n=202). Standartinis heparinas buvo skiriamas stacionare, o nadroparinas galėjo būti skiriamas ir ambulatoriškai. Pacientai nadroparino grupėje buvo gydomi ambulatoriškai arba išleidus iš stacionaro anksčiau nei įprasta skiriant standartinį hepariną. Pacientai nadroparino grupėje 2k/d vartojo nadropariną į poodį, dozė buvo parinkta pagal kūno masę. Standartinio heparino grupėje heparino dozė buvo parenkama atsižvelgiant į aktyvinto dalinio tromboplastino laiką (ADTL, tikslinis ADTL buvo 1,5-2).

Tyrimo tikslas buvo įrodyti standartinio heparino ir MMMH – nadroparino – efektyvumo ir saugumo ekvivalentiškumą.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo simptominės pasikartojančios venų trombozės dažnis per pirmus 6 mėn.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo didysis kraujavimas per pirmus 3 mėn. Tai pat buvo vertinama gyvenimo kokybė, naudojant trumpą sveikatos apklausos formą.

Simptominė pasikartojanti venų trombozė pasireiškė 17 pacientų (8,6%) standartinio heparino grupėje, iš jų 12 pacientų pasireiškė giliųjų venų trombozė, 5 pacientams įvyko plaučių arterijos tromboembolija, dėl kurios 1 pacientas mirė. Nadroparino grupėje pasikartojanti venų trombozė pasireiškė 14 pacientų (6,9%), iš kurių 10 pacientų pasireiškė giliųjų venų trombozė, 4 pacientams įvyko plaučių arterijos tromboembolija, dėl kurios 2 iš jų mirė. Gyvenimo kokybės įvertinimas statistiškai reikšmingai tarp grupių nesiskyrė. 36% nadroparino grupės pacientų neprireikė stacionarinio gydymo, 40% nadroparino vartojusių pacientų buvo išrašyti iš ligoninės dar nepasibaigus pradiniam gydymo laikotarpiui.

• CEMS (1991)

Tai randomizuotas, lygiagrečių grupių tyrimas, stratifikuotas pagal trombozės priežastį (medicininę ar chirurginę). Gydytas negalėjo būti skiriamas dvigubai aklu būdu, tačiau venografijų vertinimas buvo aklas (vertino du nepriklausomi radiologai, filmai buvo koduoti).

Tyrimo galėjo dalyvauti abiejų lyčių 18 metų ar vyresni asmenys, kuriems mažiau nei prieš 5 dienas pasireiškė proksimalinė giliųjų venų trombozė, patvirtinta apatinių galūnių bilateraline venografija ir radiologiškai patvirtintas trombozės buvimas dalinai ar visai virš pakinklio venos.

Pacientai buvo randomizuoti po įtraukimo į tyrimą (blokinė randomizacija iš 10) gauti hepariną ar MMMH (CY 216, fraksiparinas). Pradinė heparino dozė (20 TV/kg/h) buvo skiriama nepertraukiama intravenine infuzija, vėliau koreguojama pagal APTT ir/ar kalcio krešėjimo laiką (CCT). CY216 grupės pacientai gavo 225AXa ICU/kg kas 12 valandų į poodį. Gydytojų trukmė buvo 10 dienų, vėliau buvo skiriama geriamųjų antikoagulantų.

Tyrimo metu 0 dienos ir po 10 dienų venogramos buvo vertinamos kiekybiškai (pagal Arnesen ir Marder skales) ir kokybiškai (nustatyta ar trombolizė buvo reikšminga – daugiau kaip 35%, vidutinė – mažiau kaip 35%, nepakito ar pablogėjo. Taip pat buvo vertinti nepageidaujami reiškiniai.

Tyrimo iš viso dalyvavo 166 pacientai, 123 nustatyta medicininė trombozės priežastis, 43 – chirurginė. Tyrimo rezultatai parodė, kad po 10 dienų gydymo abiejų grupių rezultatai pagal Arnesen ir Marder skales statistiškai patikimai buvo geresni negu 0 dieną. Taip pat nustatyta, kad CY2016 grupėje pokytis po 10 dienų buvo statistiškai patikimai geresnis negu heparino grupėje (Marder $p=0.02$, Arnesen $p=0.03$).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- TASMAL

Didysis kraujavimas pasireiškė 4 standartinio heparino grupės (2%) pacientams ir 1 nadroparino grupės pacientui (0,5%). Nadroparino grupėje pasireiškė didysis kraujavimas iš virškinimo trakto ir buvo nemirtinas. Standartinio heparino grupėje pacientai, kuriuos ištiko didysis intrakranijinis arba retroperitoninis kraujavimas, mirė. Standartinio heparino grupėje mirė 16 (8,1%) pacientų, nadroparino grupėje – 14 (6,9%) pacientų.

- CEMS (1991)

Heparino ir nadroparino saugumas tyrime nesiskyrė. Nestebėta padidėjusios plaučių embolijos, hemoragijų ar trombozės išplitimo rizikos.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

| Vaistinio preparato terapinė nauda | Balai |
|--|-------|
| Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui | 3 □ |
| Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda | 6 □ |
| Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrūpiui | 7 ■ |
| Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu | 8 □ |
| Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrūpiui*** | 9 □ |
| Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu | 10 □ |

I. Išvada

Terapinė vertė: 11 balų

Nadroparinas (*Fraxiparin*) yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu tromboembolijai gydyti. Šiuo metu MMMH yra standartinis venų trombozės gydymas ligoninėse. Giliųjų venų trombozė tik dabar įtraukta į ligų, kurių ambulatorinis gydymas kompensuojamas, sąrašą.

Nadroparino efektyvumas ir saugumas buvo įvertintas randomizuotų, atvirų, III fazės klinikinių tyrimų metu, lyginant su nefrakcionuotu heparinu. Tyrimo duomenys parodė, kad nadroparinas yra toks pat efektyvus ir saugus kaip ir heparinas. Tačiau nadroparino gavusiems pacientams trombozės pažeistų kraujagyslių rekanalizacija vyko statistiškai patikimai greičiau negu heparino grupėje. Gydant nadroparinu, kaip ir kitais MMMH, nereikia koreguoti dozės atsižvelgiant į APTT, bei galima gydyti ambulatoriškai. Nadroparinas suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui.

Duomenų apie nadroparino efektyvumą ir saugumą lyginant su kitais mažos molekulinės masės hepariniais nepateikta.

Viršininkas



Gintautas Barcys