

J. Tamoševič  
2016-06-14

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
2016-06-14 T A  
20... m. ... mėn. ... d.  
Nr. 9-75798

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



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

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

2016-06-13 Nr. 118/2A-  
I Nr. 542

**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

**PRAXBIND** (idarucizumabas), injekcinis ar infuzinis tirpalas, 2,5 g/50 ml.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Praxbind yra specifinė dabigatrano poveikį neutralizuojanti medžiaga, skirta Pradaxa (dabigatrano eteksilatu) gydomiems suaugusiems pacientams, kuriems reikia greitai panaikinti jo antikoaguliacinį poveikį:

- dėl neatidėliotinių chirurginių operacijų ir (arba) skubių procedūrų;
- gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo metu.

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

Dabigatranu gydomiems suaugusiems pacientams, kuriems reikia greitai panaikinti jo antikoaguliacinį poveikį:

- dėl neatidėliotinių chirurginių operacijų ir (arba) skubių procedūrų;
- gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo metu (Y44.4).

Pastaba. Rekomenduojama keisti siūlomą TLK-10-AM kodą į:

- Medikamentai ir biologinės medžiagos, kurios paskirtos gydymui, sukėlė nepageidaujamą poveikį: Y44.2 Antikoaguliantai

- Apsinuodijimas sisteminiais ir hematologiniais preparatais, neklasifikuojamais kitur: T45.5 Antikoagulantai

1.4. Siūlomų apribojimai  
Nesiūloma.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antidotai, ATC kodas - V03AB37.

#### Veikimo mechanizmas

Idarucizumabas yra specifinė dabigatraną neutralizuojanti medžiaga. Tai humanizuoto monokloninio antikūno fragmentas (Fab), kuris jungiasi prie dabigatrano su labai didele trauka, maždaug 300 kartų stipresne už dabigatrano jungimosi prie trombino trauką. Idarucizumabo ir dabigatrano kompleksui būdingas spartus susijungimo greitis ir ypač lėtas skilimo greitis, todėl kompleksas yra labai stabilus. Idarucizumabas stipriai ir specifiškai prisijungia prie dabigatrano bei jo metabolitų ir naikina jų antikoaguliacinį poveikį.

#### Dozavimas

Rekomenduojama Praxbind dozė yra 5 g (2 x 2,5 g/50 ml).

Pacientų pogrupyje, pavartojus idarucizumabo, per 24 val. kraujo plazmoje pakartotinai atsirado nesurišto dabigatrano ir tuo pačiu metu pailgėjo krešėjimo tyrimų parametrai.

Antros 5 g Praxbind dozės skyrimą galima apsvarstyti tokiose situacijose:

- pasikartoja kliniškai reikšmingas kraujavimas ir kartu pailgėja krešėjimo laikai, arba
- jei galimas pakartotinis kraujavimas pavojingas gyvybei ir stebimi pailgėję krešėjimo laikai, arba
- pacientams reikia antros neatidėliotinos chirurginės operacijos ir (arba) skubios procedūros ir jų krešėjimo laikai pailgėję.

Reikšmingi krešėjimo parametrai: aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (ADTL), praskiesto trombino laikas (PTL) arba ekarino krešėjimo laikas (EKL).

Maksimali paros dozė nebuvo tirta.

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 type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Idarucizumabas yra humanizuoto monokloninio antikūno fragmentas, kuris sujungia dabigatraną ir gali būti naudojamas, kai reikia greitai panaikinti dabigatrano poveikį (pvz., perdozavus, prieš chirurginę intervenciją). Iki šiol specifinio dabigatrano antidoto nebuvo, dabigatrano sukeltam kraujavimui gydyti buvo vartojama šviežiai šaldyta kraujo plazma.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. Lancet 2015; 386: 680–90.*
- *Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. Thromb Haemost 2015; 114: 1-8.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<i>Glund (2015)</i>	1			1				
<i>RE-VERSE AD (2015)</i>	Pateiktas tik tyrimo protokolas							

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

*Glund (2015)* – tai randomizuotas, placebo kontroliuojamas, dvigubai aklas I fazės tyrimas, sudarytas iš dviejų dalių: pirmoji dalis – idarucizumabo dozės didinimo sveikiems asmenims vertinimas; antroji dalis – dozės nustatymo sveikiems asmenims, prieš tai gavusiems dabigatrano eksilato, ir koncepcijos patvirtinimo. Šioje publikacijoje pateikta koncepcijos patvirtinimo dalis.

Tyrime dalyvavo sveiki 18-45 metų vyrai, kurių masės indeksas buvo 18,5-29,9 kg/m<sup>2</sup>. Tiriamieji iš eilės buvo įtraukti į vieną iš keturių dozių grupių. Kiekvienoje grupėje tiriamieji santykiu 3:1 atsitiktinai priskirti idarucizumabo arba placebo grupei. Randomizacijos sąrašas sudarytas naudojant pseudo atsitiktinį skaičių generatorių. Tiriamieji ir tiriantieji nežinojo, koks vaistas skiriamas.

Visiems pacientams tris dienas buvo duodama dabigatrano 220 mg x2, ketvirtą dieną jie gavo paskutinę 220 mg dabigatrano dozę. Praėjus 1 val. 55 min po paskutinės dozės, kai tikimasi didžiausios dabigatrano koncentracijos kraujyje, buvo duodama idarucizumabo arba placebo. Atsižvelgiant į idarucizumabi grupę, kuriai buvo priskirti tiriamieji, jie gavo 1 g, 2 g ar 4 g intraveninę 5 min 50 mg/ml tirpalo infuziją ar dvi 5 g ir 2,5 g 5 min infuzijas su 1 val. pertrauka.

Buvo vertinama keletas saugumo kintamųjų (nepageidaujami poveikiai, fizinis ištyrimas, gyvybiniai požymiai, 12 kanalų EKG, nuolatinė EKG ir sPO<sub>2</sub>, klininiai laboratoriniai tyrimai, imunogeniškumas, vietinis toleravimas). Buvo vertinamas antikoaguliacinis dabigatrano poveikis ir jo nutraukimas idarucizumabu (praskiesto trombino laikas, dTT; ekarino krešėjimo laikas, ECT; trombino laikas, TT; aktyvintas dalinis tromboplastino laikas, aPTT; aktyvintas krešėjimo laikas, ACT, ir endogeninio trombino potencialas, ETP. Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis buvo su

gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo farmakodinaminiai rodikliai, nustatyti 3 ir 4 dienomis: dTT, ECT, aPTT, TT ir ACT. Šį tyrimą baigė 47 vyrai (po 12 visose grupėse, išskyrus 4 g idarucizumabo grupę, kur buvo 11 asmenų). Su vaistu susiję nepageidaujami poveikiai buvo lengvi ir pasireiškė 7 asmenims: vienam – 1 g grupėje (infuzijos vietos eritema ir karčio pylimas); vienam – 5 g +2,5 g (kraujavimas iš nosies); vienam – placebo grupės (infuzijos vietos hematoma); ir keturiems dabigatrano gydymo laikotarpiu (3 – hematurija, 1 – kraujavimas iš nosies). Idarucizumabas iš karto ir visiškai panaikino dabigatrano antikoaguliacinį poveikį. Šis poveikis priklausė nuo idarucizumabo dozės. Vidutinis dTT 4 dienos AUEC<sub>2-12</sub> ir 3 dienos AUEC<sub>2-12</sub> santykis buvo 1,01 placebo grupėje, 0,26 – 1 g idarucizumabo grupėje (74% sumažėjimas), 0,06 – 2 g idarucizumabo grupėje (94% sumažėjimas), 0,02 – 4 g idarucizumabo grupėje (98% sumažėjimas), 0,01 - 5 g + 2,5 g idarucizumabo grupėje (99% sumažėjimas). Jokių rimtų ar sunkių nepageidaujamų reiškinių nestebėta.

RE-VERSE AD (2015)

Pateiktas tik tyrimo protokolas ir jo tikslingumo pagrindimas, tačiau nėra tyrimo rezultatų

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

---

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

## 4. Išvada

Idarucizumabas yra humanizuoto monokloninio antikūno fragmentas, kuris sujungia dabigatraną ir gali būti naudojamas, kai reikia greitai panaikinti dabigatrano poveikį (pvz., perdozavus, prieš chirurginę intervenciją). Iki šiol specifinio dabigatrano antidoto nebuvo, dabigatrano sukeltam kraujavimui gydyti buvo vartojama šviežiai šaldyta kraujo plazma.

Pareiškėjas pateikė tik vieno I fazės – koncepcijos patvirtinimo – tyrimo, kuriame dalyvavo 47 savanoriai, iš kurių 32 gavo idarucizumabo, rezultatus, bei vieno III fazės tyrimo protokolo aprašymą. Pateiktų duomenų nepakanka, kad galima būtų nustatyti vaisto terapinę naudą. Kad būtų nustatyta terapinė nauda, pareiškėjas turėtų pateikti RE-VERSE AD tyrimo rezultatus.

Viršininkas



Gintautas Barcys