

... ligus ministerijoje
2016-01-25 T A
Nr. 2295 d.



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

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos *2016-01-25* Nr. *(118) R.R. 2-16*
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos Nr.
priemonių kompensavimo komisijai I Nr.

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

1. Bendroji informacija

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

ZIBOR (bemiparino natrio druska), 25000 TV anti Xa/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

Viename ml injekcinio tirpalo yra 25000 TV (anti-Xa faktoriaus*) bemiparino natrio druskos, atitinkančio:

7500 TV (anti-Xa faktoriaus) 0,3 ml užpildytame švirkšte

10000 TV (anti-Xa faktoriaus) 0,4 ml užpildytame švirkšte

*Aktyvumas yra išreikštas tarptautiniais anti-Xa faktoriaus aktyvumo vienetais (TV) pagal I tarptautinį rekomendacinį standartą mažos molekulinės masės heparinams (MMM_H).

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Nustatytos ūminės giliųjų venų trombozės, su plaučių embolija arba be jos, gydymas.

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

Nustatytos ūminės giliųjų venų trombozės, su plaučių embolija arba be jos, gydymas. (TLK-10 AM kodas: I80.2 – giliųjų venų trombozė, neklasifikuojama kitaip)

1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūloma

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: prieštrombinis preparatas, heparino grupė, ATC kodas B01AB12.

Veikimo mechanizmas

Bemiparino natrio druskos anti-Xa aktyvumas yra 80-120 anti-Xa TV/mg ir silpnas anti-IIa aktyvumas svyruoja tarp 5 ir 20 anti-IIa TV/mg, apskaičiuota lyginant su sausa medžiaga. Anti-Xa/anti-IIa santykis yra apytiksliai 8.

Tyrimais su eksperimentiniais gyvūnais nustatyta, kad bemiparinas pasižymi prieštrombinu aktyvumu ir vidutiniškai išreikštu kraujavimą skatinančiu poveikiu.

Bemiparino prieštrombinis aktyvumas patvirtintas tyrimuose su žmonėmis; vartojant jo rekomenduojamomis dozėmis, bendrojo kraujo krešėjimo laiko jis reikšmingai neprailgina.

Dozavimas

Zibor 25000 TV anti Xa/ml injekcinio tirpalo reikia švirkšti į poodį 115 TV anti-Xa/kg svorio vieną kartą per parą.

Rekomenduojama gydymo trukmė – 7 ± 2 paros.

Paprastai paros dozė atitinka tokias dozes ir tirpalo užpildytame švirkšte kiekius: <50 kg - 0,2 ml (5000 TV anti-Xa); 50-70 kg – 0,3 ml (7500 TV anti-Xa); >70 kg – 0,4 ml (10000 TV anti-Xa). Sveriantiems daugiau nei 100 kg pacientams dozę reikia apskaičiuoti skiriant 115 TV anti-Xa/kg kūno svorio per parą, esant anti-Xa koncentracijai 25000 TV/ml.

Nesant kontraindikacijų, geriamuosius antikoagulantus reikia pradėti vartoti praėjus 3-5 paroms po pirmosios Zibor 25000 TV anti Xa/ml injekcijos; dozė turi būti nustatyta tokia, kad Tarptautinio normalizuoto santykio (TNS; angl. INR) vertė būtų 2-3 kartus didesnė už normalią. Bemiparino vartojimą galima nutraukti, kai tik pasiekama nurodyta TNS vertė.

Geriamuosius antikoagulantus reikia vartoti mažiausiai 3 mėnesius.

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 ■ |
| 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 patogeneziniškai gydyti | 5 <input type="checkbox"/> |

2.3. Bemiparinas yra nauja veiklioji medžiaga (MMMH) su nauju veikimo mechanizmu ūminės giliųjų venų trombozės, su plaučių embolija arba be jos, gydymui. Šiuo metu MMMH yra standartinis venų

trombozės gydymas liginėse. 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. Kakkar VV et al. Low-molecular weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2003; 89:674-680.

| 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** | | |
| 1. Kakkar | 1 | | | | | | 1 | 2 |

* - apibūdinti tyrimo metodais, kuriuose tyrimo grupės buvo palyginamos.
** - apibūdinti tyrimo metodais, kuriuose tyrimo grupės nebuvo palyginamos.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Kakkar et al. tyrimas – tai atviras, randomizuotas, III fazės, lygiagrečių grupių, 3 mėn. trukmės klinikinis tyrimas siekiant palyginti mažos molekulinės masės heparino (MMMH) ir nefrakcionuoto heparino (NH) efektyvumą ir saugumą gydant giliųjų venų trombozę. Tyrime dalyvavo ne jaunesni nei 18 metų pacientai, patyrę ūmią kojų giliųjų venų trombozę, patvirtintą venografiškai ir kuriems simptomai tęsėsi ne ilgiau 2 sav. 378 pacientai buvo randomizuoti į 3 grupes: A – intraveninis nefrakcionuotas heparinas (7 ± 2 d.) ($n=98$), B – bemiparinas po oda 1k/d (7 ± 2 d.) ($n=105$), C – bemiparinas po oda 1k/d (7 ± 2 d.) ir 12 sav. palaikomoji bemiparino dozė ($n=94$). A ir B grupių pacientams 3-iąją gydymo dieną buvo pradėta skirti varfarino (10 mg/d pirmas 3 dienas, toliau dozė koreguojama, siekiant palaikyti INR 2-3), ir gydoma iki 12 sav.

Tyrimo metu buvo lyginamas trumpalaikis (ūmios fazės) ir ilgalaikis gydymo (3 mėn.) efektyvumas A ir B grupėse. Pagrindinė ūmios fazės vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis su trombo regresija po 14 ± 2 d. (pagal Marder indeksą). Pagrindinė ilgalaikio gydymo vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis su trombo rekanalizacija po 3 mėn. gydymo (vertinant venografijos arba doplerinio venų tyrimo duomenis). C grupė buvo sudaryta tam, kad būtų įvertinta, ar bemiparinas tinka ilgalaikiam gydymui.

Pagrindinė ūmios fazės vertinamoji baigtis – trombo sumažėjimas po 2 sav. stebėtas visose grupėse, atitinkamai: A- 52 %, B- 72 % ir C-72 % pacientų. Nustatyta, kad 20% pegerėjimas B grupėje lyginant su A, statistiškai patikimai įrodo, kad bemiparinas yra ne tik ne prastesnis ($p=0,00003$), bet ir pranašesnis už nefrakcionuotą hepariną ($p=0,004$).

Būtina atkreipti dėmesį, kad tyrimo metu bet koks trombo sumažėjimas buvo vertinamas kaip teigiamas atsakas į gydymą. Publikacijoje nėra pateikiami konkretūs skaitmeniniai įverčiai pagal Marder skalę, todėl nėra aišku kiek sumažėjo trombas pagal Marder skalę kiekvienoje grupėje, t.y. nėra aiškus atsako į gydymą stiprumas.

Trombemboliniai reiškiniai pasikartojė 8 iš 324 (2,46%) ketinusių gydytis pacientų (ITT). GVT

pasikartojo 2 iš 111 A grupės pacientų, ir 1 iš 103 C grupės pacientų. Plaučių embolija pasireiškė 2 A grupės pacientams, 1 B grupės pacientui ir 2 C grupės pacientams. Visų trombembolinių reiškinių dažnio skirtumas buvo: B vs. A – 2,7% (0,8 vs. 3,63), C vs. A – 0,7% (2,91 vs. 3,63), ir statistiškai patikimai nesiskyrė

Po 84 d. pacientų dalis su daline ar visiška trombo rekanalizacija visose trijose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė: A- 75,3 %, B- 79,8 % ir C- 81,5 % pacientų.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Vaistinio preparato saugumas buvo vertinamas pagal kraujavimo komplikacijų ir kitų nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnį. Didysis kraujavimas buvo diagnozuojamas tuomet, kai kraujavimas pasireiškė kliniškai ir hemoglobino koncentracija sumažėjo 2 g/dl. Kitoks kraujavimas buvo vertinamas kaip mažasis. Didysis kraujavimas pasireiškė 2 pacientams (1 A grupės ir 1 C grupės). Mažasis kraujavimas stebėtas 1 A grupės pacientui, 2 B grupės pacientams ir 1 C grupės pacientui. Bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo panašus visose grupėse. Su heparinu susijusi trombocitopenija nustatyta 2 A grupės, 2 B grupės ir 3 C grupės pacientams.

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, pogrupiui | 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, pogrupiui*** | 9 □ |
| Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu | 10 □ |

4. Išvada


Terapinė vertė: 11 balų

Bemiparino natrio (bemiparinas) yra mažos molekulinės masės heparinas, skirtas ūminei giliųjų venų trombozei su plaučių embolija arba be jos gydyti. Mažos molekulinės masės heparinai skiriasi nuo nefrakcionuoto heparino ir savo struktūra ir veikimo mechanizmu.

Vaisto terapinio efektyvumo ir saugumo vertinimui buvo pateikti vieno klinikinio tyrimo, kurio metu bemiparinas lygintas su nefrakcionuotu heparinu, duomenys. Tyrimo duomenimis bemiparinas

statistiškai patikimai greičiau negu nefrakcionuotas heparinas skatina trombo regresiją ūmioje fazėje. Bemiparino ir nefrakcionuoto heparino saugumas nesiskyrė. Duomenų apie bemiparino efektyvumą ir saugumą lyginant su kitais mažos molekulinės masės hepariniais nepateikta.

Viršininkas

 Gintautas Barcys