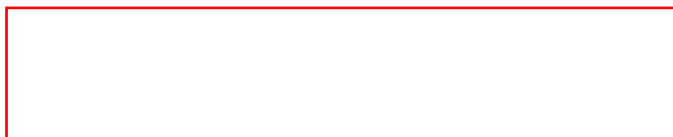


VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



2018-10-16

Nr. 18123-2963

Kopija:

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

I

2018-05-03

Nr. (1.2.10.3-25)10-3510

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
OCTOSTIM (DESMOPRESINO ACETATAS) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO
PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

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

OCTOSTIM (desmopresino acetatas) 15 mikrogramų/ml injekcinis tirpalas.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Pailgėjusiam kraujavimo laikui sutrumpinti arba sunorminti prieš chirurgines operacijas, arba diagnostines procedūras, taip pat kraujavimo kontrolei pacientams, kurių kraujavimo laikas dėl įgimtos arba vaistų sukeltos trombocitų disfunkcijos, uremijos, kepenų cirozės, arba dėl nežinomų priežasčių yra pailgėjęs.

Kraujavimo kontrolei ir profilaktikai prieš nedideles chirurgines operacijas pacientams, sergantiems lengva hemofilijos A arba von Willebrando ligos forma, jei jie teigiamai reaguoja į bandomąją Octostim dozę. Octostim galima vartoti netgi esant vidutinio sunkumo šių ligų formoms.

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

VIII veiksnio stoka (su funkcijos sutrikimu) – hemofilija A, Von Willebrando (von Willebrand) liga.
TLK – 10 kodai: D66 ir D68.0.

1.4. Siūlomi apribojimai

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. Įpročio arba psichogeninis nenumalšinamas troškulys (polidipsija), nestabili krūtinės angina, dekompensuotas širdies veiklos nepakankamumas, IIB tipo Von Willebrando liga.

Octostim turi būti skiriamas atsargiai labai jauniems ir pagyvenusiems pacientams, gydomiems diuretikais ligoniams, kai sutrikusi vandens ir elektrolitų pusiausvyra arba gali padidėti intrakranijinis spaudimas. Vaistiniai preparatai, kurie skatina antidiurezinio hormono sekreciją, pvz., tricikliai antidepressantai, chlorpromazinas ir karbamazepinas, gali sustiprinti antidiurezinį Octostim poveikį ir didinti skysčių susilaikymo organizme pavojų, todėl pacientams vartojanties minėtus vaistinius preparatus, reikia individualiai vertinti Octostim vartojimo naudos ir žalos santykį.

Pastaba: Pareiškėjo siūlomi vaisto vartojimo apribojimai nėra tinkami. Pareiškėjas išvardina saugaus vaisto vartojimo sąlygas (kontraindikacijas ir atsargumo priemones), kurios negali būti laikomos vartojimo apribojimais.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: užpakalinės hipofizės dalies hormonai (vazopresinas ir kiti analogai), ATC kodas – H01BA02

Veikimo mechanizmas

Desmopresinas yra natūralaus žmogaus hormono vazopresino struktūrinis analogas. Natūralaus hormono cheminė struktūra desmopresino molekulėje pakeista dviejose vietose, dezamininant cisteiną ir pakeičiant L-argininą D-argininu.

Desmopresinas, leidžiamas didelėmis dozėmis į veną arba po oda (po 0,3 mikrog/kg kūno svorio), 2-4 kartus padidina kraujo plazmos VIII krešėjimo faktoriaus koaguliacinį aktyvumą (VIII:C). Desmopresinas taip pat padidina von Willebrando faktoriaus-antigeno koncentraciją (vWF:Ag), tačiau kiek mažiau. Jis taip pat atpalaiduoja audinių plazminogeno aktyvintoją (t-PA).

Dozavimas

Terapinei kraujavimo kontrolei arba kraujavimo profilaktikai prieš chirurgines operacijas. Octostim rekomenduojama leisti po 0,3 mikrog/kg kūno svorio po oda arba, praskiedus reikiama vaistinio preparato kiekį izotoniniu natrio chlorido tirpalu iki 50ml, leisti į veną infuzijos būdu, sulašinant visą tirpalą per daugiau kaip 20 minučių. Jeigu po Octostim injekcijos (arba infuzijos) gaunamas teigiamas efektas, pradinę Octostim dozę galima kartoti dar 1-2 kartus kas 12 valandų. Skiriant daugiau kartų, vaistinio preparato poveikis gali būti silpnesnis.

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 patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Desmopresinas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu kraujavimo kontrolei ir profilaktikai sergantiesiems lengva hemofilijos A arba von Willebrando ligos forma, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

Castaman G, Lethagen S, Federici AB, et al. Response to desmopressin is influenced by the genotype and phenotype in type 1 von Willebrand disease (VWD): results from the European Study MCMDM-1VWD. Blood. 2008;111(7):3531–3539.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo akumo metodas		
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**	
<i>Castaman ir kt. 2008</i>	0	0		0		0	0

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne 0 balu.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne 0 balu.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Castaman ir kt. 2008 - tai perspektyvusis klinikinis tyrimas, vertinantys desmopresino poveikį pacientams, sergantiems 1 tipo Vilebrando liga.

Pacientai, atsižvelgiant į fenotipą ir genotipą suskirstyti į tris grupes: 1-oji grupė: pacientai, su pakitusiu plazmos Vilebrando ligos geno (VG) multimerine struktūra, su ar be identifikuotos mutacijos; 2-oji grupė: pacientai, turintys nepakitusius VG multimerus bei identifikuotą mutaciją; 3-oji grupė: pacientai, turintys nepakitusius multimerus bei neturintys identifikuotos mutacijos.

Visiškas atsakas į desmopresiną buvo apibrėžtas kaip ristocetino kofaktoriaus aktyvumas (VWF:RCo) ir VIII koaguliacijos veiksnio (FVIII:C) aktyvumas iki 50 IU/dL arba daugiau, dalinis

atsakas - VWF:RCo ir FVIII:C aktyvumas mažesnis negu 50 IU/dL, tačiau tris kartus didesnis už pradinį. Tyrime visiškai atsakas stebėtas 64 (83 proc.) iš 77, dalinis 10 (13 proc.) iš 77, ir jokio atsako 3 (4 proc.) iš 77 pacientų. Gydomo rezultatai pagal genetinių mutacijų buvimą, jų kiekį ir Vilebrando ligos geno multimeriškumą pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Atsakas į gydymą desmopresinu				
	Visiškai atsakas n = 64	Dalinis atsakas n = 10	Jokio atsako n = 3	p
Vyrai/moterys	25/39	3/7	1/2	0.88
Amžiaus mediana, (intervalas)	38 (6-67)	41 (13-62)	49 (21-75)	0.61
Kraujo grupė O (%)	36 (56.2)	7 (70.0)	1 (33.3)	0.55
Mediana VWF:RCo, IU/dL (tarpkvartilinis intervalas)	44.5 (31)	7 (8)	3 (13)	0.001
Mediana VWF:Ag, IU/dL (tarpkvartilinis intervalas)	44 (34)	15 (7)	17 (7)	0.004
Mediana FVIII:C, IU/dL (tarpkvartilinis intervalas)	53 (54)	23 (6)	28 (44)	0.007
Vidutinis VWF:RCo/VWF:Ag santykis (tarpkvartilinis intervalas)	0.94 (0.39)	0.52 (0.63)	0.22 (0.82)	0.005
Grupės				0.002
1: Pakitę Vilebrando ligos geno multimerai (%)	22 (64.7)	9 (26.4)	3 (8.8)	—
2: Normalūs Vilebrando ligos geno (VLG) multimerai ir yra VLG mutacija (%)	26 (96.3)	1 (3.7)	0 (0)	—
3: Normalūs Vilebrando ligos geno (VLG) multimerai ir nėra VLG mutacijos (%)	16 (100)	0 (0)	0 (0)	—
Nustatytų mutacijų kiekis				0.7
Nėra	18	1	0	—
Viena	37	8	2	—
Dvi	8	1	1	—
Trys	1	0	0	—
— reiškia nėra duomenų, * reikšmingas skirtumas tarp visų 3-jų grupių.				

Pastaba: Pateiktas tyrimas neįrodo desmopresino efektyvumo skiriant jo hemofilija A ar arba von Willebrando liga. Pagal pateiktą tyrimą desmopresino terapinės naudos įvertinti negalima.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Vaistinio preparato charakteristikų santraukoje pateikti saugumo duomenys:

MedDRA pagal organų sistemų klases	Dažnas (nuo >1/100 iki <1/10)	Retas (nuo >1/10000 iki <1/1000)
Kraujagyslių sutrikimai	Laikina hipotenzija ir kompensacinis pulso	

	padažnėjimas, kraujo antplūdis į veidą injekcijos metu	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, pykinimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis, galvos skausmai	Galvos svaigimas

Gydymas desmopresinu, neribojant suvartojamų skysčių kiekio, gali komplikuotis vandens susilaikymu organizme, kuris reiškiasi būdingais simptomais: sumažėjusia natrio koncentracija kraujo serume, kūno svorio padidėjimu, sunkiais atvejais - traukuliais.

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 sukeliamas 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., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada – terapinė nauda nenustatyta.

Desmopresinas yra natūralaus žmogaus hormono vazopresino struktūrinis analogas. Tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu kraujavimo kontrolei ir profilaktikai sergantiesiems lengva hemofilijos A arba von Willebrando ligos forma, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Terapinei vaisto naudai įvertinti buvo pateiktas vienas tyrimas, kuriame buvo vertintas pacientų, sergančių I tipo Willebrand liga, atsakas į desmopresiną atsižvelgiant į ligos genotipą ir fenotipą. Šis tyrimas netinkamas desmopresino efektyvumui įvertinti, kai jo skiriama kraujavimo profilaktikai prieš chirurgines intervencijas lengva hemofilija A ar Willebrand ligos forma sergantiems pacientams.

Pareiškėjas turėtų pateikti tyrimų, kuriais įrodytas vaisto efektyvumas siūlomai kompensuoti indikacijai.

Viršinininkas



Gintautas Barcys