



PAŠTU NEBUS SIUNCIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2015-11-26

Nr. (1.18) R.R. 95

Nr. 100

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

**EPIPEN** (epinefrinas), 150 mikrogramų injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje.

Stiprumas: 0,15 mg/0,3 ml;

Pakuotės dydis: N1.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Epipen (adrenalino) automatiniai injektoriai skiriami kaip skubios pagalbos priemonė sunkioms alerginėms reakcijoms (anafilaksijai), sukeltoms alergenų, pvz., vabzdžių ar bičių įgėlimo, maisto, vaistų ir kitų alergenų, gydyti, taip pat idiopatinei ar fizinio krūvio sukeltai anafilaksijai gydyti. Epipen automatiniai injektoriai skirti skubiam vartojimui pacientams, kuriems yra padidėjusi anafilaksijos rizika, įskaitant asmenis, kuriems anksčiau yra buvę anafilaksinių reakcijų.

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

Skubios pagalbos priemonė sunkioms alerginėms reakcijoms (anafilaksijai), sukeltoms alergenų, pvz., vabzdžių ar bičių įgėlimo, maisto, vaistų ir kitų alergenų, gydyti, taip pat idiopatinei ar fizinio krūvio sukeltai anafilaksijai gydyti. Skubiam vartojimui pacientams, kuriems yra padidėjusi anafilaksijos rizika, įskaitant asmenis, kuriems anksčiau yra buvę anafilaksinių reakcijų.

Kompensuojamųjų alerginių ligų TLK-10-AM kodai:

J30	Alerginis rinitas
J45	Astma
L20	Atopinis dermatitas
L23	Alerginis kontaktinis dermatitas
D69	Alerginė purpura. Alerginis vaskulitas
M30.1	Poliarteritas su plaučių pažeidimu (Čargo-Strauso [Churg-Strauss]) Alerginis granuliozinis angitas
C94.3	Mastocitų leukemija
C96.2	Piktybinis mastocitų navikas

Nekompensuojamųjų alerginių ligų TLK-10-AM kodai:

T78.3	Angioneurozinė edema. Gigantinė dilgėlinė. Kvinkės (Quincke) edema.
T78.4	Nepatikslinta alergija. Alerginė reakcija, neklasifikuojama kitaip. Padidintas jautrumas, neklasifikuojamas kitaip. Idiosinkrazija, neklasifikuojama kitaip.

Ir ligos „Anafilaksinis šokas“ TLK-10-AM kodai:

T78.0	Anafilaksinis šokas dėl nepageidaujamos reakcijos į maistą
T78.2	Anafilaksinis šokas, nepatikslintas
	Alerginis šokas } neklasifikuojama kitaip
	Anafilaksinė reakcija } neklasifikuojama kitaip
	Anafilaksija } neklasifikuojama kitaip
T80.5	Serumo sukeltas anafilaksinis šokas

## 1.4. Siūlomi apribojimai

- Esant kompensuojamai alerginei ar imuninei ligai, kuri žymima vienu iš TLK-10-AM kodų: J30, J45, L20, L23, D69, M30.1, C94.3, C96.2, Epipen būtų skiriamas vidutiniškai sunkios ir sunkios eigos ligos atveju, esant padidėjusiai sunkios alerginės reakcijos, anafilaksijos rizikai.
- Esant nekompensuojamai alerginei ar imuninei ligai, Epipen būtų skiriamas esant padidėjusiai sunkios alerginės reakcijos, anafilaksijos, anafilaksinio šoko rizikai, pagal TLK-10-AM kodus: T78.3, T78.4, T78.0, T78.2, T80.5.

**Komentaras:**

Ne visi pareiškėjo pateikti TLK kodai atitinka vaisto indikaciją, ir be visos nurodytos ligos yra neatidėliotinai gydomos epinefrinu. Siūloma tikslinti TLK-10-AM kodus. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad vaistas galėtų būti kompensuojamas alergiškiems asmenims, kuriems gali kilti sunkios alerginės reakcijos (anafilaksijos) pavojus.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: širdies veiklą stimuliuojantys vaistai, išskyrus širdį veikiančius glikozidus, adrenerginius ir dopaminerginius preparatus, ATC kodas – C01CA24.

Veikimo mechanizmas

Epinefrinas yra katecholaminas, stimuliuojantis simpatinę nervų sistemą (tiek alfa-, tiek beta-receptorius) ir taip padidinantis širdies susitraukimų dažnį, minutinį širdies tūrį ir koronarinę apytaką. Stimuliuodamas bronchų lygiųjų raumenų beta-adrenerginius receptorių, epinefrinas veikia ir kaip stiprus bronchų lygiuosius raumenis atpalaiduojantis preparatas, lengvinantis švokštimą ir dusulį. Epinefrinas yra greitai inaktyvuojamas ir didžioji jo dalis metabolitų pavidalu pašalinama su šlapimu. Epinefrinas slopina anafilaksijos mediatorius: slopina antigeno indukuotą mastocitų uždegimo mediatorių sekreciją; stabdo histamino sekreciją ir patekimą į kraują, stabdo bronchų sekreciją ir tuo mažina užsikimšimą gleivingu sekretu.

Dozavimas

Įprastinė dozė yra 300 mikrogramų epinefrino, kurį reikia vartoti į raumenis.

Pradinę dozę reikia skirti iškart, atpažinus anafilaksijos simptomus. Nepasireiškus klinikiniam būklės pagerėjimui arba jai pablogėjus po pirminio gydymo pritaikymo, gali būti reikalinga papildoma EpiPen automatinio injektoriaus injekcija. Pakartotinė injekcija gali būti suleidžiama po 5-15 minučių.

## 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 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
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 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 □

2.3. Epinefrinas – yra pirmos pagalbos priemonė sunkiai alerginei reakcijai (anafilaksijai) gydyti. Šiuo metu vaistai pirmai pagalbai ištikus anafilaksijai nėra kompensuojami. Pirmąją pagalbą suteikia iškviesti greitosios medicinos pagalbos darbuotojai.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. F.Estelle et al. *Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis*, *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:33-7

2. F.Estelle et al. *Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection*, *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:871-3

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?*	Baltų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. Estelle 1997	1						1	2
1. Estelle 2001	1						1	2

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaistinio preparato terapinei naudai įvertinti pateikti du randomizuoti klinikiniai tyrimai, atlikti tik alergiškiems pacientams ne anafilaksijos metu, palyginant skirtingus epinefrino injekcijos preparatus ir injekcijos vietą. Šių tyrimų duomenimis buvo parengtos anafilaksijos gydymo rekomendacijos ir šie duomenys sutampa su Epipen 0,15mg/0,3 ml ir Epipen 0,3mg/0,3ml švirkštiklių įteisintu skyrimo būdu, kuris nurodo, kad Epipen švirkštikliu epinefriną reikia injekuoti į šlaunies raumenį *m. vastus lateralis* vaikams ir suaugusiems.

- Estelle 1997

Tai randomizuotas, prospektyvinis, viengubai aklas pilotinis klinikinis tyrimas, lyginantis epinefrino, leidžiamo į poodį ir į raumenis absorbciją alergiškų vaikų populiacijoje. Tyrime dalyvavo 17 stipriai alergiškų 4-2m. vaikų, anamnezėje patyrusių sisteminę anafilaksinę reakciją. Pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes: A-0,01ml/kg poodinių epinefrino injekcijų (n=9) ir B-0,3 mg epinefrino injekcijų į raumenis, naudojant autoinjektorių (n=8). Buvo sekama epinefrino koncentracija kraujo plazmoje, širdies susitraukimų dažnis, kraujospūdis ir nepageidaujamos reakcijos. 9 vaikų, gavusių poodines injekcijas, vidutinė didžiausia epinefrino koncentracija kraujo plazmoje  $1802 \pm 214$  ( $\pm$  standartinė vidurkio paklaida-SEM) pg/ml, vidutiniškai pasiekta per  $34 \pm 14$  min. Tik 2 iš 9 vaikų pasiekė didžiausią koncentraciją per 5 min. B grupėje, kurioje epinefrinas buvo leidžiamas į raumenis, vidutinė didžiausia epinefrino koncentracija plazmoje buvo  $2136 \pm 351$  pg/ml, vidutiniškai pasiekta  $8 \pm 2$  min-statistiškai patikimai greičiau nei leidžiant epinefriną po oda ( $p < 0,05$ ). 6 iš 8 vaikų didžiausią epinefrino koncentraciją plazmoje pasiekė per 5 min. Nustatyta, kad epinefrino absorbcija, vartojant poodines injekcijas yra lėtesnė ir vaikams rekomenduojamos greitesnė absorbcija pasižyminčios epinefrino injekcijos į raumenis.

- Estelle 2001

Tai randomizuotas, prospektyvinis, viengubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, lyginantis į raumenis ir po oda leidžiamo epinefrino absorbciją 18-35m. alergiškiems vyrams. Tyrime dalyvavo 13 vyrų. Epinefrinas buvo leidžiamas 6 kartus su ne trumpesne nei 1 sav. pertrauka. Pacientai gavo po 4 epinefrino 0,3 mg injekcijas ir po 2 NaCl 0,9% 0,3ml tirpalo injekcijas. Tyrimo metu maksimali epinefrino koncentracija kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnė leidžiant epinefriną į šlaunies raumenis, palyginus su epinefrino leidžiamo į žasto poodį ar žasto raumenis.

## 3.3. Vaistinio preparato saugumas

- Estelle 1997

Rimtų nepageidaujamų reakcijų nei į poodį, nei į raumenis leidžiamo epinefrino grupėje nebuvo. Abiejose grupėse vaikams pasireiškė drebulys (16 iš 17), blyškumas (14 iš 17), galvos skausmas (4 iš 17), dilgčiojimo pojūtis galūnėse (3 iš 17) ir pykinimas (1 iš 17).

- Estelle 2001

Lengvos praeinančios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė po 21-os iš 52 epinefrino injekcijų ir po 3 iš 26 NaCl injekcijų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo blyškumas, drebulys ir stipresnis širdies plakimas.

## Komentaras:

Pareiškėjas pateikė tik klinikinių tyrimų, kurių metu buvo vertinama EPIPEN farmakokinetikos rodikliai, duomenis. Papildomai atsižvelgta į *The Cochrane Collaboration* atliktą sisteminę apžvalgą (Sheikh a et al. Adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community. *Cochrane database of Systemic Reviews* 2012, Issue 8). Apžvalgoje pažymima, kad nėra galimybės atlikti randomizuotų, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų epinefrino efektyvumui įvertinti gydant anafilaksinį šoką. Autoriai pažymi, kad įvertinus visus prieinamus duomenis, naujų rekomendacijų dėl epinefrino autoinjektoriaus vartojimo gydant anafilaksiją negalima pateikti. Epinefrinas išlieka auksiniu anafilaksijos gydymo standartu.

## 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 ■

\*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.).

## 1. Išvada

Terapinė vertė: 15 balų

*EPIPEN* – adrenalino automatinis injektorius, skirtas skubiai pagalbai ištikus alerginei reakcijai (anafilaksijai). Šiuo metu vaistų anafilaksijai gydyti nekompensuojama, o ištikus anafilaksinei reakcijai kviečiama GMP.

Epinefrinas – skubios pagalbos ištikus anafilaksijai standartas. Pareiškėjas pateikė farmakokinetikos parametrus vertinusių klinikinių tyrimų duomenis, įrodančius epinefrino absorbciją po injekcijos į raumenis. Dėl šūtrikimo specifikos randomizuotų, dvigubai aklų kontroliuojamų tyrimų atlikti neįmanoma.

*The Cochrane Collaboration*, 2012 m. atliktoje sisteminėje esamų duomenų apžvalgoje patvirtino, kad epinefrinas išlieka auksiniu anafilaksijos gydymo standartu, ir naujų rekomendacijų dėl epinefrino autoinjektoriaus vartojimo gydant anafilaksiją pateikti negalima. Ištikus anafilaksijai laiku sušvirkštas epinefrinas gali išsaugoti pacientų gyvybę ir sumažinti komplikacijų dėl vėlyvo gydymo, dažnį.

Viršininkas



Gintautas Barcys

M. Kobzevaitė, tel: 8 5 212 4059; el.p. MartaKobzevaite@vvkt.lt

J. Gulbinovič, tel: 8 673 06653; el.p. JolantaGulbinovic@vvkt.lt