

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Inimese fibrinogeen (fibryga), mõõtühik 1 gramm
<b>Taotluse number</b>	1298
<b>Kuupäev</b>	04.06.2018

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses nimetatud fibrinogeeni näidustus hüpo- või afibrinogeneemiaga veritsuskalduvustega patsientidel on asjakohane ning põhjendatud.

Samas on ka hüübimisfaktorite lahjendusest tingitud hüübimishäire korral näidatud fibrinogeeni suuremat efektiivsust võrrelduna värskest külmutatud plasma kasutusega

(1).

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus.

Taotluses puuduvad andmed näidustuse aluseks oleva tervise seisundi levimuse kohta. Teenuse täpsustatud näidustus RHK-10 diagnoosikoodi järgi on D68.2

Kirurgilise protseduuri- või traumaga seotud diagnooside koodid on liiga lai mõiste, et seda seada eeltingimuseks. Samuti ei sisalda nimetatud diagnoosikoodid intratserebraalset, gastrointestinaalset või sünnitusjärgset verejooksu. Viimaste puhul võib aga fibrinogeeni manustamine samuti olla põhjendatud.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Tõenduspõhisus on toetatud ühe II faas ja ühe III faasi uuringuga kaasasündinud hüpofibrinogeneemiaga patsientidel- vastavalt FORMA-01 ja FORMA-02. Esimese uuringu puhul võrreldi 2-e erineva tootja fibrinogeeni kontsentrati farmakokineetiliste tulemusnäitajate põhjal. Teises uuringus uuriti fibrinogeeni kontsentradi kliinilist efekti verejooksu raviks, hüübimisprofiili taastamiseks ja ohutust. Viimati mainitud uuringus kontrollpreparaat puudus. Primaarsete tulemusnäitajate analüüs viitab ravimi efektiivsusele.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<b>Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: results from a randomized, placebo-controlled trial. (2)</b> Uuringusse kaasati 61 südamekirurgia järgse verejooksuga patsienti: 29 neist said fibrinogeeni konsentraati, 32 patsienti said samas doosis platseebot. Üle poolte mõlema rühma patsientidest olid meessoost. Vanuse, kaalu, KMI, kaasuvate haiguste ja südameoperatsiooni iseloomu osas gruppide vahel erinevusi ei olnud.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Fibrinogeeni kontsentradi infusioon kalkuleerituna individuaalselt vastavalt tromboelastomeetria.

Võrdlusravi	platseebo
Uuringu pikkus	45 päeva alates uuringuravimi infusioonist.
Esmane tulemusnäitaja	Esmane tulemusnäitaja oli verejooksu kiiruse muutus fibrinogeeni grupis võrrelduna platseeboravimi grupiga. Tulemusi esitati ml/ tunni jooksul.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Fibrinogeeni grupis vähenes veritsus 550 milliliitri võrra tunnis samal ajal kui platseebo grupis see ei vähenenud (suurenes ebaolulised 5ml/t võrra).
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Uuringus hinnati fibrinogeeni kontsentradi mõju verejooksu peatamiseks võrrelduna 4 doosi VKP + 2 doosi afereesi trombotsüütidega.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Keskmine verejooksu vähenemine fibrinogeeni grupis oli 48,3 g/5 min jooksul võrrelduna 16,1 grammi/5 minuti jooksul VKP+ trombotsüütide grupis. P = .003

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Ohutusalane info pärineb ülevaateartiklitest ja väikesemahulistest kliinilistest uuringutest ning on üldsõnaline. Kokkuvõtlikult nenditakse, et fibrinogeeni manustamise ohutusprofiil on soodsam kui krüopretsipitaadil, sest inimese fibrinogeen asendab puuduva hüübimisfaktori ilma VIII faktori või von Willebrandi faktori taseme tõusuta.

Väljastatud on verepreparaatide ülekandega seotud riskid (vajadus sobitada, patogeeni transmissioon, vedeliku ülekoormus jt.) .

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kasutuskogemus publitseeritud värskes ülevaateartiklis koos metaanalüüsiga ning Cochrane ülevaates. (3,4) Kaasatud uuringud olid ühe erandiga retrospektiivsed, väikese patsientide arvu ja ebaühtlase kvaliteediga. Metaanalüüs ei näidanud fibrinogeeni kontsentradi kasutamise positiivset mõju traumahaigete üldsuremusele küll aga langes traumahaigete kuue tunni suremus ja kõigis (v.a. ühes) uuringutes vähenes vajadus erütrotsüütide ülekande järele.

#### Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Esitatud alternatiivne ravi on haigekassa poolt rahastatud, kuid puuduvad randomiseeritud uuringud kahe alternatiivi omavaheliseks võrdluseks. Suurim, 1200 patsiendiga FIBRES uuring lõpeb käesoleval aastal ja peaks avaldatama 2019 a. esimesel poolel. (5)

Fibrinogeeni kasutamise efektiivsus ja ohutus on tõestatud nii kaasasündinud kui omandatud defitsiidi korral (2). 69 omandatud hüpofibrinogeneemiaga patsiendi mediaan-doosi 4 gr manustamise järgselt tõusis fibrinogeeni plasmakontsentratsioon ja paranesid hüübimisparameetrid (P < 0,001) 24. ja 72. tunnil pärast fibrinogeeni manustamist. (6).

#### 6. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Viidatud juhendid on asjakohased ning kasutussoovitused samadel näidustusel, mida kirjeldab taotleja. Fibrinogeeni asendus verejooksu haigetel on enamasti toetatud tugeva (1 klassi) soovitusel ehkki tõenduspõhisus on märgitud pigem nõrgaks. Mõnel juhul on soovitus märgitud klass 2 (nõrk soovitus). Vastu soovitus (klass 3) märgitud ei ole.

#### 7. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Tegevuse kirjeldus sisaldab lühikokkuvõtet fibrinogeeni eesmärgistatud ravist toonitades, et igal patsiendil võib see eesmärk olla erinev. Sellest piisab. Kuluandmeid esitatud ei ole.

## **8. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

### **8.1. Tervishoiuteenuse osutaja.**

Nõus ettepanekuga piirata kasutus regionaal- ja keskhaiglatega.

### **8.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp**

### **8.3. Raviarve eriala**

Eriala ei saa olla teenuse kasutust piirav.

### **8.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks.**

Minimaalne kordade arv ei ole täpsustatud ega ka vajalik.

### **8.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus**

### **8.6. Teenuseosutaja valmisolek**

## **9. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Fibrinogeeni kontsentrati on kasutatud üksikute patsientide ravis PERH-is.

## **10. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Prognoos teenuse arvu aastas on natuke ülehinnatud, kuid nelja aasta kokkuvõttes siiski reaalne. Kasutuskordade arv ühe ravijuhu kohta tugineb arvutustel.

## **11. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle**

Punktid 11.1-11.7 on vastatud asjakohaselt. Taotluse hindajal lisettepanekuid ei ole.

## **12. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Lähtudes § 31 lõikes 3 sätestatust ei ole omaosalus kohandatav ja puudub ravi saavate isikute valmidus maksta selle eest.

*1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; **Ei ole.***

*2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; **Ei ole.***

*3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub. **Ei ole.***

## **13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Väärkasutamise tõenäosus on minimaalne kui järgida taotluse punktis 7 kirjeldatud tingimusi. Eriala piirata ei oleks mõistlik, sest teise eriala arvele kodeerimise vajadus võib luua olukorra, kus teenus jääb abivajajale kättesaamatuks organisatoorsest põhjustel.

## **14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

## **15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Soovitan samuti piirata kasutuse regionaal- ja keskhaiglates.

## 16. Kokkuvõte

Teenust taodeldakse I (nn. esimesele) hüübimisfaktorile- organismis tavaolukorras normaalses kontsentratsioonis sisalduvale valgule- fibrinogeenile. Haigusjuhu diagnooside hulgas on vajalik omandatud hüübimishäirele viitav RHK kood. Vaatamata napile tõendus põhisele on ravijuhiste soovitus tugevad ja teenuse kättesaadavaks muutmine mõistlik kuna ravim fibrinogeeni kontsentraat on tõhus ja piisavalt ohutu.

Teenus võiks olla piiratud piirkondlike ja keskhaiglate kasutusse ning asutuses oleks soovitatav omada juhendit, kuidas välditakse üle- ja väärkasutust.

## 17. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viited esitatakse järgmiselt:*

*Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.*

*Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7),595-598.*

*Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiad.*

1. Lance M et al. Perioperative dilutional coagulopathy treated with fresh frozen plasma and fibrinogen concentrate: a prospective randomized intervention trial. Vox Sanguinis. 103(1):25-34, 2012 Jul.
2. Rahe-Meyer N et al. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: Results from a randomized, placebo-controlled trial. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery March 2013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.083>
3. Mengoli C et al. The use of fibrinogen concentrate for the management of trauma-related bleeding: a systematic review and meta-analysis"; Blood Transfus 2017; 15: 318-24 DOI 10.2450/2017.0094-17
4. Wikkelsø A et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients.Cochrane Database of SystematicReviews2013,Issue8. DOI:10.1002/14651858.CD008864.pub2.
5. Karkouti K.; FIBRES trial. BMJ Open 2018;8:e020741. doi:10.1136/bmjopen-2017-020741
6. Danes A et al. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. Vox Sanguinis, 94, 221–226; 2008