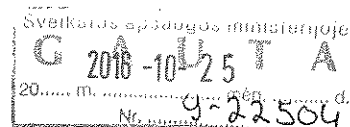


J. Tomoiwa  
2016 10 26



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

2016-10-25 Nr. 11.18)2R -  
I Nr. 1544

**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

**DIACOMIT** (stiripentolis), 250 mg kietosios kapsulės; 500 mg kietosios kapsulės; 500 mg milteliai geriamajai suspensijai; 250 mg milteliai geriamajai suspensijai.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Diacomit skirtas pacientams, sergantiems sunkia kūdikių mioklonine epilepsija (SKME, Draveto sindromu), kartu su klobazamu ir valproatu kaip papildomas vaistas atspariems gydymui generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams gydyti, kai jų nepavyksta kontroliuoti skiriant vien klobazamą ir valproatą.

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

Kitokia epilepsija (neapibrėžti ar židininiai, ar generalizuoti) (G40.8)

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal indikacija tik vaikams, kartu su valproatu ir klobazamu, kaip papildomas vaistas.

*Komentaras: Klobazamas Lietuvoje neregistruotas ir nekompensuojamas.*

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antiepileptikai, kiti antiepileptikai, ATC kodas: N03AX17.

Veikimo mechanizmas

Stiripentolio prieštraukulinio veikimo mechanizmas nežinomas, tačiau manoma, kad tai iš dalies gali būti dėl jo tiesioginio prieštraukulinio aktyvumo, susijusio su poveikiu GABA, bei dėl kitų antiepilepsinių vaistų poveikio sustiprinimo dėl farmakodinaminės ir farmakokinetinės sąveikos. T.y., stiripentolis neveikia kaip GABA receptorių agonistas, bet slopina sinaptosominį radiožymėto GABA sugėrimą, tai pat slopina citochromo P-450 izofermentus, dalyvaujančius antiepilepsinių vaistų metabolizme (ypač 3A4, 1A2 ir 2C19).

Dozavimas

Stiripentolio dozės apskaičiuojamos mg / kg kūno svorio.

Paros dozė gali būti skiriama per 2 ar 3 kartus.

Papildomą gydymą stiripentoliu reikėtų įvesti palaipsniui didinant dozę, kol bus pasiekta rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė, skiriama kartu su klobazamu ir valproatu. Rekomenduojama 50 mg/kg kūno svorio per parą dozė yra paremta turimais klinikinių tyrimų duomenimis; tai buvo vienintelė Diacomit dozė, įvertinta atliekant pagrindinius tyrimus.

## 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 checked="" type="checkbox"/>
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 patogenezaiškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Stiripentolis yra nauja veiklioji medžiaga, kurios veikimo mechanizmas nežinomas, tačiau manoma, kad jis veikia kitaip nei dabar kompensuojami vaistai.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. *STICLO France. Chiron C et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome- dedicated trial. STICLO study group. Lancet. 2000; 356(9242):1638-42.*
2. *STICLO Italy. Comparative study of the efficacy of stiripentol used in combination in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI). A double-blind, multicenter, placebo- controlled phase III study. Università di Pisa – IRCCS Tella Maris, Via dei Giacinti, 256018 Calambrone (PISA) ,*

Italy. (STICLO Italy, nepublikuotas tyrimas).

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
STICLO France	1			1			1	3
STICLO Italy	1			1			1	3

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Stiripentolio veiksmingumas ir saugumas gydant vaikus sergančius Draveto sindromu buvo vertinamas dviejų daugiacentrių, randomizuotų, dvigubai aklių, placebo kontroliuojamų tyrimų metu (STICLO France ir STICLO Italy). Šiuose vienodo dizaino tyrimuose dalyvavo 3-18 m. vaikai, kuriems kartodavosi bent 4 toninių-kloninių traukulių epizodai per mėnesį ir kurie buvo gydomi klobazamo (20 mg/d.) ir valproato (iki 30 mg/g per dieną) deriniu. Abiejuose tyrimuose buvo 1 mėn. trukmės įvadinis periodas, kurio metu pacientai vartojo tik klobazamo ir valproato derinį. Vėliau pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: stiripentolio ir placebo. Randomizuoto dvigubai aklo periodo trukmė buvo 2 mėn. Stiripentolio buvo skiriama 50 mg/kg per dieną skiriant per 2-3 kartus. Kartu vartojamų antiepileptikų dozės galėjo būti mažinamos atsižvelgiant į nepageidaujamas reakcijas: valproato galėjo būti mažinama 10 mg/kg per dieną pasireiškiant sumažėjusiam apetitui, klobazamo dozė galėjo būti mažinama 25% esant mieguistumui ar padidėjusiam jaudrumui. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pasireiškė atsakas procentinė dalis. Atsakas buvo fiksuojamas jei generalizuotų toninių-kloninių ar kloninių traukulių kiekis antrą dvigubai aklo periodo mėnesį sumažėjo  $\geq 50\%$  lyginant su traukulių kiekiu įvadinio periodo metu. Antrinės vertinamosios baigtys buvo absoliutus kloninių ar toninių-kloninių traukulių kiekis per antrą dvigubai aklo periodo mėnesį ir procentinis pokytis lyginant su pradiniais duomenimis.

- STICLO France

41 pacientas santykiu 1:1 buvo randomizuotas į 2 grupes: stiripentolio (n=21) ir placebo (n=20). Dvigubai aklas periodas truko 2 mėn., po jo sekė atviras stiripentolio skyrimas. Dvigubai aklo periodo metu, vidutinė stiripentolio dienos dozė buvo 49 mg/kg, valproatų dozės keičiamos nebuvo, klobazamo dienos dozė dėl nepageidaujamų reakcijų tyrimo eigoje sumažėjo iki vidutiniškai 0,38 mg/kg. Pagal pagrindinę vertinamąją baigtį statistiškai patikimai dažnesnis atsakas buvo stiripentolio grupėje palyginus su placebo, atitinkamai 15 pacientų (71%) ir 1 (5%),  $p < 0,0001$ . Stiripentolio grupėje buvo 9 pacientai, kuriems visai nepasireiškė kloninių ar toninių-kloninių traukulių, placebo grupėje tokių pacientų nebuvo. Vidutinis traukulių pasireiškimo dažnis per mėnesį stiripentolio ir placebo grupėse atitinkamai buvo 5 ir 14,  $p < 0,0063$ . Vidutinis traukulių pasireiškimo dažnio pokytis stiripentolio ir placebo grupėse atitinkamai buvo -69% ir +7%,  $p < 0,0001$ .

Atvirojo tyrimo tęsinio metu, kuris truko 25 mėn. (nuo 10 d. iki 36 mėn.) stiripentolio buvo skiriama 40 vaikų. Iš jų 8 pacientams traukuliai visai nepasireiškė, 5 pacientams pasireiškė reti ir trumpi febriliniai traukuliai, 9 pacientams traukuliai išliko, tačiau sutrumpėjo. Iš 9 pacientų stiripentolio

grupėje, kuriems dvigubai aklo tyrimo fazėje nepasireiškė traukuliai, tyrimo tęsinio metu 5 pacientams traukuliai nebesikartojė, 3 pacientams pasireiškė reti febriliniai traukuliai ir 1 pacientui būklė grįžo į pradinę.

- STICLO Italy

Tyrimo dalyvavo 23 pacientai: stiripentolio (n=12) ir placebo (n=11). Pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, stiripentolio grupėje atsako dažnis buvo didesnis palyginus su placebo, atitinkamai 67% (n=8/12) ir 9,1% (n=1/11). Procentinis traukulių pasikartojimo dažnio pokytis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Visiškai traukuliai išnyko 3 pacientams stiripentolio grupėje ir nei vienam pacientui placebo grupėje (p=0,05).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

STICLO France ir STICLO Italy tyrimų metu neurologinės nepageidaujamos reakcijos pasireiškė atitinkamai 90% (19/21) ir 75% (9/12) pacientų, virškinimo sistemos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė atitinkamai 67% (14/21) ir 58% (7/12) pacientų. STICLO France tyrime stiripentolio grupėje dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo mieguistumas (71%) bei apetito praradimas (33%) ir to pasekoje pasireiškęs svorio kritimas (29%). STICLO Italy dažniausios nepageidaujamos reakcijos stiripentolio vartojusiems pacientams buvo mieguistumas (58%) ir apetito praradimas (50%).

STICLO France tyrimo metu įvyko 9 sunkios nepageidaujamos reakcijos: 6 stiripentolio grupėje - stiprus mieguistumas (4 pacientams), epileptinė būklė (1 pacientui) ir dilgėlinės epizodas (1 pacientui) bei 3 sunkios reakcijos placebo grupėje – mieguistumas ir judėjimo sutrikimas, epileptinė būklė ir pasikartojantys traukuliai. STICLO Italy tyrime sunkių nepageidaujamų reakcijų užfiksuota nebuvo.

### 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 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

Terapinė vertė: 11 balų, kai vartojamas kartu su valproatu ir klobazamu

Stiripentolis yra nauja veiklioji medžiaga, kurios veikimo mechanizmas nežinomas, tačiau manoma, kad jis veikia kitaip nei dabar kompensuojami priešepilepsiniai vaistai.

Stiripentolis yra papildomas vaistas, skirtas vartoti kartu su klobazamu ir valproatu pacientams, sergantiems sunkia kūdikių mioklonine epilepsija (SKME, Draveto sindromu), kurios nepavyksta kontroliuoti skiriant vien klobazamą ir valproatą.

Llinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad valproato, klobazamo ir stiripentolio derinys efektyviau kontroliavo priepuolius nei valproato ir klobazamo derinys. Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui.

Tarnyba informuoja, kad klobazamas neregistruotas Lietuvoje ir neįtrauktas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą.

Šiuo metu galiojančioje epilepsijos gydymo kompensuojamais vaistais metodikoje (Dėl epilepsijos ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašo patvirtinimo, 2011 m. kovo 29 d. Nr. V-303) Draveto sindromą rekomenduojama gydyti valproatu, antros eilės vaistai yra etosuksimidas, klonazepamas, topiramatas ir diazepamas, kurio skiriama, kai būtina skubiai nutraukti priepuolį.

Kadangi Lietuvoje klobazamas neregistruotas, stiripentolio terapinė nauda, skiriant jį su Lietuvoje registruotais vaistais, nežinoma. Pareiškėjas turėtų pateikti papildomus duomenis, įrodančius stiripentolio efektyvumą skiriant jį su Lietuvoje registruotais vaistais, arba užtikrinti klobazamo tiekimą.

Viršininkas

 Gintautas Barcys