

P. D. Prodnorovai
P. J. Tomarievai
P. E. Radlevicius



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

2016-02-05

Nr. (118)AR-111
I
Nr.

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

NOXAFIL (pozakonazolas), geriamoji suspensija; 40 mg/ml 105 ml.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Noxafil geriamoji suspensija skirta gydyti suaugusius pacientus, sergančius šiomis grybelių sukeltomis infekcinėmis ligomis:

- invazine aspergilioze, kai pacientas serga amfotericinui B ar itrakonazolui atsparia liga arba netoleruoja šių vaistinių preparatų;
- fuzarioze, kai pacientas serga amfotericinui B atsparia arba netoleruoja amfotericino B;
- pacientas serga itrakonazolui atsparia chromblastomikoze ar micetoma arba netoleruoja itrakonazolo;
- kokcidioidomikoze, kai pacientas serga amfotericinui B, itrakonazolui ar flukonazolui atsparia arba netoleruoja šių vaistinių preparatų;
- burnos ir ryklės kandidoze, kaip pirmaeilis gydymas pacientų, kurie serga sunkia liga arba kurių sutrikęs imunitetas ir manoma, kad jų organizmas silpnai reaguos į įprastinį gydymą.

Noxafil geriamoji suspensija skiriama ir grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai tokiems pacientams:

- Pacientams, kuriems taikoma ūminės mieloleukemijos (AML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukianti chemoterapija, kuri, kaip manoma, sukels ilgalaikę neutropeniją bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;
- Pacientams, kuriems po hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo (HSCT) dėl transplantato prieš šeimininką ligos taikoma didelių dozių imunosupresinė terapija bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika.

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

Grybelių sukeltos infekcinės ligos.

Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai tokiems ligoniams:

- Ligoniams, kuriems taikoma ūminės mieloleukemijos (AML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukianti chemoterapija, kuri, kaip manoma, sukels ilgalaikę neutropeniją bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;

- Ligoniams, kuriems po hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo (HSCT), siekiant išvengti persodinto audinio atmetimo reakcijos, taikoma didelės dozės imunosupresinė terapija bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika.

Ligos kodai: **B37** (kandidozė), **B38** (kokcidioidomikozė), **B43.8** (kitos chromomikozės formos), **B44** (aspergiliozė), **B49** (nepatikslinta mikozė).

1.4. Siūlomi apribojimai

Išskyrus burnos ir ryklės kandidozę.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: sisteminio naudojimo triazolų grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai J02AC04.

Veikimo mechanizmas

Pozakonazolas slopina fermentą lanosterolio 14-alfa-demetilazę (CYP51), kuri katalizuoja pagrindinį ergosterolio biosintezės etapą.

Dozavimas

Atsparios grybelių sukeltos infekcinės ligos gydymas (invazinė aspergiliozė, fuzariozė, chromoblastomikozė (micetoma), kokcidioidomikozė): 200 mg (vienas 5 ml šaukštelis) 4k/d arba 400 mg (du 5 ml šaukštelių) 2k/d.

Pirminis pienligės gydymas: pirmą gydymo dieną gerti 200 mg (vieną pilną 5 ml šaukštą) 1k/d. Kitas dienas gerti 100 mg (2,5 ml) 1k/d.

Sunkios grybelių sukeltos infekcinės ligos profilaktika: gerti po 200 mg (vieną pilną 5 ml šaukštą) 3k/d.

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

2.3. Šiuo metu invazinės grybelinės ligos nėra įtrauktos į kompensuojamųjų ligų sąrašą, ir ligoniai sergantys tokiomis ligomis gydomi ligoninėse. Būtina paminėti, kad rinkoje yra ir kitų geriamųjų priešgrybelinių vaistų, kurių vartojimo indikacijos panašios.

Kadangi invazinės grybelinės ligos nėra įtrauktos į kompensuojamųjų ligų sąrašą, kompensuojamųjų vaistų sąrašė nėra ir vaistų šiai ligai gydyti. Esant tokiai situacijai, neaišku kaip taikyti kriterijus naujumui nustatyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Ullmann (2007). Ullmann AJ et al. *Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease*. *N Engl J Med* 2007;356:335-47.
2. Cornely (2007). Cornely OA et al. *Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia*. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
3. Walsh (2007). Walsh TJ et al. *Treatment of invasive aspergillosis with Posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial*. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:2-12.

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**		
Ullmann	1			1	1		1	4
Cornely	1			0			1	2
Walsh	0			0			1	1

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- Ullmann

Tai 3 fazės randomizuotas, lygiagrečių grupių, dvigubai aklas, dvigubai maskuotas 112 dienų klinikinis tyrimas, kurio metu buvo vertintas pozakonazolo ir flukonazolo efektyvumas ir saugumas apsaugant didelės rizikos pacientus, kuriems po alogeninės hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacijos pasireiškė transplantato prieš šeimininką liga (toliau - TPŠL). Tyrime dalyvavo ne jaunesni, nei 13 m., bent 34 kg sveriantys pacientai, kuriems po alogeninių hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo pasireiškė ūminė II-IV laipsnio TPŠL arba lėtinė išplitusi TPŠL ir jei jiems buvo taikyta intensyvi imunosupresija. Tiriamieji buvo stratifikuoti pagal TPŠL sunkumą ir randomizuoti gauti 200 mg x 3 pozakonazolo (n=301) suspensijos arba 400 mg x 1 flukonazolo (n=299). Kiekviena grupė gavo atitinkamo vaisto placebo, kad būtų išlaikytas aklumas.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo įrodytų ar tikėtinų invazinės grybelinės infekcijos dažnis per 112 dienų po randomizacijos. Profilaktikos nesėkmė apibūdinta invazinės grybelinės infekcijos pasireiškimas per nustatytą laikotarpį.

Kitos vertinamosios baigtys buvo įrodytos ir tikėtinės aspergiliozės dažnis per gydymo laikotarpį, įrodytų ar tikėtinų invazinių invazinės grybelinių grybelinės infekcijų infekcijos dažnis per vaisto vartojimo laikotarpį, laikas iki invazinės grybelinės infekcijos pasireiškimo, bendras gydytis ketinusių pacientų mirštamumas ir jų mirštamumas dėl grybelinės infekcijos.

Tyrimo rezultatai vertinti dviem pakopomis. Pirmiausia buvo siekiama nustatyti, ar pagal pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus pozakonazolas yra ne prastesnis už flukonazolą (jei reliatyvus skirtumas neviršytų 15%), nustačius, kad pozakonazolas yra ne prastesnis, bus atlikta analizė jo pranašumui įvertinti.

Tyrimo metu stebėta 175 tikėtinų invazinės grybelinės infekcijos atvejai. Nustatyta, kad po 112 dienų pozakonazolis buvo toks pat efektyvus kaip flukonazolis apsaugant nuo invazinių grybelinių infekcijų (visų invazinių grybelinių infekcijų dažnis atitinkamai buvo 5,3% ir 9%; šansų santykis 0,56, 95% PI 0,3-1,07, p=0,07. Pranašumas nebuvo įrodytas.

Vertinant antrines vertinamasias baigtis nustatyta, kad pozakonazolas geriau negu flukonazolas apsaugojo nuo invazinės aspergiliozės (atitinkamai 2,3% ir 7%, šansų santykis 0,31, 95% PI 0,13-0,75, p=0,006). Analizuojant laiką iki invazinės grybelinės infekcijos nustatyta, kad pozakonazolo grupėje infekcijos prasidėjo vėliau (p=0,048). Bendras mirtingumas abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau mirčių nuo invazinės aspergiliozės dažnis pozakonazolo grupėje buvo mažesnis: 1% vs 4%, p=0,046.

- Cornely

Tai randomizuotas, atviras klinikinis tyrimas, kurio metu pozakonazolo saugumas ir efektyvumas buvo lyginamas su flukonazolo ar itrakonazolo, skiriant vaistus profilaktiškai pacientams, sergantiems ūmine mieloleukemija (ŪML) ar mielodisplaziniu sindromu (MS), kuriems remisijos indukcijos chemoterapija sukėlė neutropeniją. Tyrime dalyvavo vyresni nei 13 m. pacientai, kurių neutrofilų kiekis kraujyje buvo mažesnis nei 500/mm³ po taikytos remisijos indukcijos chemoterapijos dėl naujai diagnozuotos ar pirmą kartą pasikartojusios ŪML ar MS. Tiriamieji santykiu 1:1 buvo randomizuoti į 2 grupes: 1) 200 mg pozakonazolo 3k/d (n=304) ir 2) 400 mg flukonazolo 1k/d (n=240) ar 200 mg itrakonazolo 2k/d (n=58). Profilaktika tęsėsi iki neutrofilų kiekio atsistatymo ir visiškos remisijos, iki invazinės grybelinės infekcijos pasireiškimo, ar iki 12 savaičių po randomizacijos. Pacientai buvo stebimi 100 dienų po randomizacijos ir 30 dienų po paskutinės tiriamojo vaisto dozės per paskutinį chemoterapijos ciklą. Abiejų grupių pacientams buvo leidžiama vartoti amfotericiną B ar kitą sisteminio poveikio priešgrybelinį vaistinį preparatą įtarus invazinę grybelinę infekciją.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo įrodytų ar tikėtinų invazinių grybelinių infekcijų dažnis (aklu būdu vertino išorinių nepriklausomų ekspertų grupė). Antrinės vertinamosios baigtys buvo įrodytos ir tikėtinės invazinės aspergiliozės dažnis per 100 dienų nuo randomizacijos ir gydymo sėkmė per gydymo laikotarpį. Tyrimo rezultatai vertinti dviem pakopomis. Pirmiausia buvo siekiama nustatyti, ar pagal pagrindinės vertinamosios baigties rezultatus pozakonazolas yra ne prastesnis už flukonazolą

ir itrakonazolą (jei reliatyvus skirtumas neviršytų 4%), nustačius, kad pozakonazolas yra ne prastesnis, bus atlikta analizė jo pranašumui įvertinti.

Tyrimo metu nustatyta, kad įrodytų ar tikėtinių invazyvių grybelinių infekcijų epizodų dažnis pozakonazolo grupėje buvo 2% palyginus su 8% flukonazolo ar itrakonazolo grupėje (absoliutus dažnio sumažėjimas pozakonazolo grupėje buvo -6%, 95% PI -9,7% iki -2,5%; $p < 0,001$; įrodytas pozakonazolio pranašumas).

Pozakonazolo grupėje invazinės aspergiliozės dažnis buvo statistiškai patikimai mažesnis nei flukonazolo ar itrakonazolo grupėje: 1% vs 7%; $p < 0,001$. Nustatyta ar tikėtinių grybelinių invazinių infekcijų dažnis per 100 dienų statistiškai patikimai mažesnis buvo pozakonazolo grupėje lyginant su flukonazolo ar itrakonazolo grupe: 5% vs 11%, $p = 0,003$.

- Walsh

Pateiktas tyrimas buvo nerandomizuotas su istorine kontrole. Pozakonazolas buvo skiriamas kaip gelbėjamas gydymas. Tyrimas toliau nevertintas, nes neatitinka minimalių tyrimo kokybės reikalavimų.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- Ullmann

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu dažnis pozakonazolo ir flukonazolo grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė: 36% pozakonazolo grupėje ir 38% flukonazolo grupėje. Nepageidaujamų reakcijų, lėmusių dalyvavimo tyrime nutraukimą, dažnis abiejose grupėse buvo panašus: 34% pacientų pozakonazolo grupėje ir 38% flukonazolo grupėje. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, lėmusios dalyvavimo tyrime nutraukimą buvo virškinimo trakto sutrikimai.

- Cornely

Sunkių nepageidaujamų reakcijų pozakonazolo grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažiau, nei flukonazolo ar itrakonazolo: 2% vs 6%; $p = 0,01$. Dažniausia nepageidaujama reakcija, susijusi su gydymu buvo virškinamojo trakto sutrikimai. Su gydymu susijusios sunkios nepageidaujamos reakcijos pozakonazolo grupėje pasireiškė dažniau nei flukonazolo/itrakonazolo grupėje: 6% vs 2%, $p = 0,01$. Tyrimo metu pozakonazolo grupėje mirė mažiau pacientų nei flukonazolo/itrakonazolo grupėje: 16% vs 22%, $p = 0,048$. Dėl grybelinės infekcijos pozakonazolo grupėje mirė 2% pacientų, flukonazolo/itrakonazolo grupėje mirė 5% pacientų, $p = 0,01$.

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.).

4. Išvada

Pozakonazolas – plataus spektro priešgrybelinis vaistas, skirtas invazinėms grybelinėms infekcijoms gydyti bei invazinių grybelinių ligų profilaktikai pacientams, kuriems po hemopoezinių ląstelių transplantacijos taikoma intensyvi imunosupresija dėl TPŠL, ir ŪML ar MS sergantiems pacientams, kuriems dėl remisijos indukcijos chemoterapijos, pasireiškė neutropenija.

Pareiškėjas siūlo vaistą kompensuoti šioms indikacijoms:

- ❖ Grybelių sukeltos infekcinės ligos.
- ❖ Grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos profilaktikai tokiems ligoniams:
 - Ligoniams, kuriems taikoma ūminės mieloleukemijos (AML) arba mielodisplazinio sindromo (MDS) remisiją sukianti chemoterapija, kuri, kaip manoma, sukels ilgalaikę neutropeniją bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika;
 - Ligoniams, kuriems po hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimo (HSCT), siekiant išvengti persodinto audinio atmetimo reakcijos, taikoma didelės dozės imunosupresinė terapija bei kuriems yra didelė grybelių sukeltos invazinės infekcinės ligos rizika

Šiuo metu invazinės grybelinės ligos nėra įtrauktos į kompensuojamųjų ligų sąrašą, o ligoniai sergantys tokiomis ligomis gydomi ligoninėse. Be to rinkoje yra ir kitų geriamųjų priešgrybelinių vaistų, kurių vartojimo indikacijos yra panašios.

Pateiktų tyrimų rezultatai įrodo, kad pozakonazolas yra toks pat efektyvus kaip flukonazolas apsaugant ŪML ir MS sergančius pacientus, kuriems dėl remisijos indukcijos chemoterapijos pasireiškė neutropenija, nuo invazinių grybelinių infekcijų, bet geriau apsaugo nuo aspergiliozės. Rezultatai taip pat rodo, kad pozakonazolas geriau negu flukonazolas ar itrakonazolas apsaugo nuo invazinės grybelinės infekcijos pacientus po alogeninės hemopoezinių ląstelių transplantacijos, kuriems dėl transplantato prieš šeimininką ligos taikoma didelių dozių imunosupresija.

Vaisto terapinė vertė bus nustatyta įtraukus invazinę grybelinę infekcinę ligą į kompensuojamųjų vaistų sąrašą ir patikslinus vaisto skyrimo sąlygas.

Viršininkas



Gintautas Barcys

