

E. Radvilaitis
2016 05 11



DAŠTU 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

2016-05-11 Nr. (118) LR-3116
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

PROTOPIC (takrolimuzas) 0,03% tepalas 30g N1

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Protopic 0,03% tepalas skirtas vartoti suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams nuo 2 metų.

Ligos paūmėjimų gydymas

Suaugusieji ir paaugliai (16 metų bei vyresni)

Suaugusiesiems, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, kai įprastinis gydymas, pavyzdžiui, vietoje veikiančiais kortikosteroidais, nepadaeda arba tokio gydymo ligonis netoleruoja, gydyti.

Vaikai (2 metų bei vyresni)

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu, kai įprastinis gydymas, pavyzdžiui, vietoje veikiančiais kortikosteroidais, nepadaeda, gydyti.

Palaikomasis gydymas

Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu, gydymas, siekiant apsaugoti nuo ligos paūmėjimų ir pailginti laikotarpį tarp paūmėjimų, kai pacientai patiria labai dažnus ligos paūmėjimus (t.y. jie pasireiškia 4 kartus per metus ar dažniau) ir kai buvo stebėtas atsakas į pradinį daugiausia 6 savaičių trukmės gydymą takrolimuzo tepalo skiriant du kartus per parą (odos pažeidimas išnyko, beveik išnyko ar liko nežymus).

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

Atopinis dermatitas (L20).

1.4. Siūlomi apribojimai

Vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu, kai įprastinis gydymas, pavyzdžiui, vietoje veikiančiais kortikosteroidais, nepadeda, gydyti.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: kiti preparatai odos ligoms gydyti, ATC kodas – D11AH01

Veikimo mechanizmas

Takrolimuzo veikimo mechanizmas gydant atopinį dermatitą nėra galutinai išaiškintas. Žemiau pateikiami stebėjimai, kurių klinikinė reikšmė sergant atopiniu dermatitu nėra aiški.

Susijungęs su specifiniu ląstelės citoplazmos imunofilinu (FKBP 12), takrolimuzas slopina nuo kalcio jonų priklausančių impulsų perdavimą T limfocituose, tuo būdu sulaikydamas IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ir kitų citokinų kaip GM-CSF, TNF- α , IFN- γ transkripciją bei sintezę.

Iš normalios žmogaus odos išskirtose Langerhanso ląstelėse *in vitro* takrolimuzas mažina T limfocitų stimuliaciją. Taip pat nustatyta, kad takrolimuzas slopina uždegimo mediatorių atsipalaidavimą odos tukliosiose ląstelėse, bazofiluose ir eozinofiluose.

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad takrolimuzo tepalas slopina į žmogaus atopinį dermatitą panašaus eksperimentinio arba savaiminio dermatito metu vykstančią uždegimo reakciją. Gyvūnams takrolimuzo tepalas nesumažina odos sluoksnio, nesukėlė odos atrofijos.

Pacientams, sergantiems atopiniu dermatitu, odos pažeidimų pagerėjimas gydant takrolimuzo tepalu buvo susijęs su Fc receptorių ekspresijos Langerhanso ląstelėse ir jų hiperstimuliacijos T limfocitams sumažėjimu. Takrolimuzo tepalas neturi įtakos žmogaus kolageno sintezei.

Dozavimas

Ligos paūmėjimų gydymas

Protopic gali būti skiriamas trumpalaikiam ar ilgalaikiam protarpiniam gydymui. Gydymas neturi būti ilgalaikis ir nepertraukiamas.

Gydymą Protopic reikia pradėti pasirodžius pirmiesiems ligos požymiams ir simptomams. Visas pažeistas odos sritis reikia tepti Protopic tepalu tol, kol pažeidimas išnyksta, beveik išnyksta arba lieka nežymus. Vėliau reikia nuspręsti, ar pacientui tikslingas palaikomasis gydymas. Pastebėjus pirmus ligos simptomų pasikartojimo požymius (paūmėjimus), gydymą reikia vėl atnaujinti.

Vaikų populiacija

Vaikams (2 metų ir vyresniems) reikia vartoti silpnesnį Protopic 0,03% tepalą.

Gydymą reikia pradėti skiriant vaistą tepti du kartus per parą iki trijų savaičių. Paskui vartojimo dažnumą reikia sumažinti iki vieno karto per parą tol, kol ligos požymiai visiškai išnyks. Kol nėra daugiau duomenų, Protopic tepalo negalima vartoti vaikams iki 2 metų.

Palaikomasis gydymas

Pacientams, kuriems stebėtas atsakas į daugiausia 6 savaičių trukmės gydymą takrolimuzo tepalo skiriant du kartus per parą (odos pažeidimas išnyko, beveik išnyko ar liko nežymus), galima skirti palaikomąjį gydymą.

Vaikų populiacija

Vaikams (2 metų ir vyresniems) reikia vartoti silpnesnį Protopic 0,03% tepalą. Protopic tepalu reikia tepti dažniausiai atopinio dermatito pažeidžiamas odos sritis kartą per parą dvi dienas per savaitę (pvz., pirmadienį ir ketvirtadienį), siekiant apsaugoti nuo ligos paūmėjimo. Tarp Protopic tepalo vartojimo reikia daryti 2–3 dienų pertrauką. Vaiko būklės apžiūra po 12 mėnesių gydymo turi būti atliekama nutraukus gydymą tam, kad būtų galima nustatyti ligos eigą ir ar reikia tęsti gydymą šiuo režimu. Kol nėra daugiau duomenų, Protopic tepalo negalima vartoti vaikams iki 2 metų.

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 checked="" 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 patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Takrolimuzas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo). Į atopiniam dermatitui gydyti kompensuojamųjų vaistų sąrašą jau yra įrašytas pimekrolimuzas.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Paller AS et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol.* 2005 May;52(5):810-22. PubMed PMID: 15858471.
2. Kirsner RS et al. Safety and efficacy of tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream in the treatment of patients with atopic dermatitis previously treated with corticosteroids. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):58-64. doi: 10.2340/00015555-0748. PubMed PMID: 20107727.

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?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas*		Tinkamas*	Netinkamas*		
1. Paller	1			0			1	2
2. Kirsner	1			0			1	2

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

• Paller

Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti takrolimuzo tepalo ir pimekrolimuzo kremo efektyvumą ir saugumą gydant suaugusiųjų ir vaikų lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkų atopinį dermatitą (AD). Trys nesusiję, perspektyviniai, randomizuoti, viengubai akli (tyrėjui) daugiacentriai tyrimai buvo atlikti siekiant įvertinti šių vaistų poveikį gydant AD požymius ir simptomus. Kiekvieno tyrimo planas buvo toks pat, tik skyrėsi tyrimo populiacija ir takrolimuzo stiprumas.

Dviejuose tyrimuose dalyvavo 2-15 m. amžiaus vaikai (viename – tik sergantys lengvos formos atopiniu dermatitu; kitame – nuo lengvos iki sunkios formos), trečiajame tyrime – pacientai buvo ne jaunesni nei 16 m., sergantys įvairaus sunkumo atopiniu dermatitu.

Visų tyrimų pacientai po 4 savaitių „išplovimo“ laikotarpio buvo randomizuoti gydytis takrolimuzo tepalu ar pimekrolimuzo kremu iki 6 sav. arba dar vieną savaitę po to, kai oda tapo švari – atsižvelgiant, į tai, kas įvyko anksčiau.

Iš viso tyrimuose dalyvavo 1065 pacientų, kurie visuose trijuose klinikiniuose tyrimuose buvo randomizuoti 1:1 santykiu į 2 grupes: pimekrolimuzo ar takrolimuzo. Takrolimuzo 0,03% stiprumo tepalas buvo vartojamas tyrime, kuriame dalyvavo lengvu atopiniu dermatitu sirgę vaikai. Takrolimuzo 0,1% tepalas buvo vartojamas naudojamas ir vaikų, sergančių vidurinio sunkumo ir sunkiu dermatitu, ir suaugusiųjų asmenų tyrime. Toliau pateikiami duomenys apie tiriamųjų dalyvavimą tyrime.

Table I. Patient accounting

Patient disposition	Combined analysis		Adult		Pediatric moderate to severe AD		Pediatric mild AD	
	Tacrolimus	Pimecrolimus	Tacrolimus 0.1%	Pimecrolimus 1%	Tacrolimus 0.1%	Pimecrolimus 1%	Tacrolimus 0.03%	Pimecrolimus 1%
Randomized	531	534	210	203	112	114	209	217
Evaluable for safety ^a	530	533	210	203	112	113	208	217
Evaluable for efficacy ^b	528	532	210	203	111	113	207	216
Completed ^c	405	386	168	155	76	70	161	161
Discontinued	125	147	42	48	36	43	47	56
Adverse drug event	10	20	6	5	4	5	0 ^d	10
Lack of efficacy	13 ^e	35	3 ^f	11	6	11	4 ^g	13
Lost to follow-up	69	69	22	27	14	18	33	24
Administrative ^h	33	23	11	5	12	9	10	9

Data expressed as number of patients.

^aDefined as all randomized patients who applied study medication at least one time.

^bDefined as all safety cohort patients who did not have any major randomization violation.

^cDefined as all patients who either completed the 6 weeks of the study or whose end of study visits occurred earlier than Week 6 because all lesions had cleared.

^dP = .002.

^eP = .001.

^fP = .03.

^hincludes treatment noncompliance; patient wished to withdraw for a reason other than lack of efficacy or adverse event deemed by investigator.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo egzemos pažeisto ploto ir jos sunkumo rodiklio (EASI – *Eczema Area Severity Index*) pokytis po 6 sav. Po 6 sav. EASI rodiklio pegerėjimas statistiškai patikimai buvo didesnis suaugusiųjų, vartojusių takrolimuzą grupėje lyginant su pimekrolimuzu: 54,1% vs 34,9%, $p < 0,0001$. Vaikų su vidutiniu ir sunkiu dermatitu grupėje takrolimuzas statistiškai patikimai labiau sumažino EASI rodiklį nei pimekrolimuzas: 67,2% vs 56,4%, $p = 0,04$. Takrolimuzas reikšmingai labiau sumažino atopinio dermatito simptomus po 1sav. naudojimo

lengvos formos atopiniu dermatitu sergančių vaikų grupėje, nei pimekrolimuzas: 39,2% vs 31,2%, $p=0,04$.

• Kirsner

Tai trijuose daugiacentriuose, randomizuotuose, 6 sav. trukmės klinikiniuose tyrimuose, kurių rezultatai aprašyti aukščiau, dalyvavusių pacientų, kurie 30 dienų iki tyrimų vartojo kortikosteroidų, duomenų analizė. Iš 1065 tyrimuose dalyvavusių pacientų 347 vartojo steroidų per 30 dienų iki tyrimų pradžios. Toliau pateikiama pacientų atranka ir išsidėstymas grupėse.

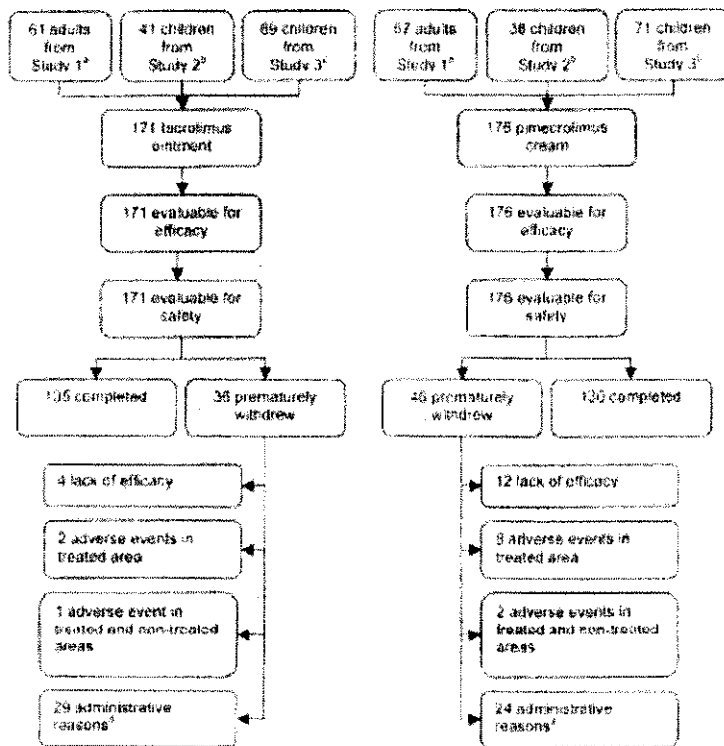


Fig. 1. Patient disposition (patients with prior steroid use $n=347$). *Study 1: adult patients with mild to very severe Atopic Dermatitis (AD), tacrolimus 0.1% vs. pimecrolimus 1%; *Study 2: pediatric patients with moderate to very severe AD, tacrolimus 0.1% vs. pimecrolimus 1%; *Study 3: pediatric patients with mild AD, tacrolimus 0.03% vs. pimecrolimus 1%. Administrative reasons include voluntary withdrawal, non-compliance, lost to follow-ups, sponsor discontinued patient and others.

Tyrimų planas ir vertinamosios baigtys buvo tos pačios kaip ir aukščiau parašytame tyrime, tik vertintas pacientų, kurie vartojo steroidus, pogrupis. Analizės rezultatai parodė, kad takrolimuzo tepalas buvo statistiškai reikšmingai efektyvesnis palyginus su pimekrolimuzo kremu: vidutinis EASI procentinis pokytis takrolimuzo ir pimekrolimuzo grupėse buvo atitinkamai: 53,2% vs 33,7%; $p=0,0002$. Tyrimo pabaigoje, vertinant pagal IGADA vertinimo skalę, statistiškai reikšmingai didesnė pacientų dalis, vartojusių takrolimuzą pasiekė gydymo rezultata, apibrėžtą kaip “švaru” ar “beveik švaru”; $p=0,0007$. Atopinio dermatito paveikto kūno paviršiaus ploto procentinis pokytis tyrimo pabaigoje buvo statistiškai reikšmingai didesnis takrolimuzo grupėje palyginus su pimekrolimuzo grupe: 53,6% vs 36,2%; $p=0,002$. Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas 8 gydymo dieną, tačiau nesiskyrė 22 dieną. Takrolimuzo grupėje pacientų dalis, pažymėjusi niežulio sumažėjimą buvo didesnė nei pimekrolimuzo. Vidutinis niežulio vertinimas tarp grupių skyrėsi 1 cm: takrolimuzo grupėje 2,9 cm, pimekrolimuzo grupėje 3,9 cm ($p=0,002$). Šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas 8 gydymo dieną ($p=0,008$), išliko vertinant 22-ą dieną ($p=0,01$) ir tyrimo pabaigoje ($p=0,002$). Remiantis publikacijos duomenimis, takrolimuzo tepalas yra efektyvesnis, gydant pacientus su atopiniu dermatitu prieš tai vietiskai gydytus kortikosteroidais.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- Paller

Reikšmingo nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumo tarp pacientų grupių, gydytų pimekrolimuzu ar takrolimuzu nebuvo.

- Kirsner

Pacientų, vartojusių takrolimuzą ar pimekrolimuzą grupių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus: atitinkamai 24% ir 25,6%. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo deginimo pojūtis vaistinio preparato naudojimo vietoje reakcijos ir niežėjimas. Šių reakcijų dažnis abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

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, pogrūpiui	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, pogrūpiui***	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 pogrūpis – 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 vertė: nenustatyta

Takrolimuzas yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo). Į atopiniam dermatitui gydyti kompensuojamųjų vaistų sąrašą jau yra įrašytas pimekrolimuzas.

Pareiškėjas siūlo kompensuoti takrolimuzo 0,03% tepalą vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu atopiniu dermatitu, kai įprastinis gydymas, pavyzdžiui, vietoje veikiančiais kortikosteroidais, nepadeda, gydyti. Tačiau pareiškėjo pateiktuose tyrimuose, kuriuose takrolimuzas lyginamas su pimekrolimuzu, vaikai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu naudojo takrolimuzo 0,1% tepalą, o 0,03% takrolimuzo tepalas buvo naudojamas tik vaikams, sergantiems lengvu atopiniu dermatitu, gydyti.

Kadangi vertinimui pateiktuose tyrimuose dalyvavę pacientai ir vartotas gydymas neatitinka siūlomų kompensuoti sąlygų, terapinė vertė nenustatyta.

Viršininkas



Gintautas Barcys