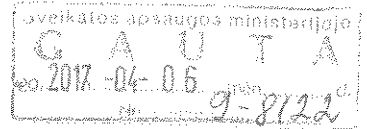




PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS



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

2017-04-06 Nr. (118)AR-1145
I 2016-12-16 Nr. (1.2.10.3-25)10-10531

DĖL PAKARTOTINĖS VAISTINIO PREPARATO STIRIPENTOLIO (DIACOMIT)
PARAIŠKOS

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba), atsakydama į jūsų 2016 m. gruodžio 16 d. raštą Nr. (1.2.10.3-25)10-10531, informuoja, kad vaistinis preparatas stiripentolis (*Diacomit*) skirtas pacientams, sergantiems sunkia kūdikių mioklonine epilepsija (SKME, Draveto sindromu), kartu su klobazamu ir valproatu kaip papildomi vaistai atspariems gydymui generalizuotiems toniniams-kloniniams traukuliams gydyti, kai jų nepavyksta kontroliuoti skiriant vien klobazamą ir valproatą.

Pirminėje vaistinio preparato paraiškoje pateiktų klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad valproato, klobazamo ir stiripentolio derinys efektyviau kontroliavo priepuolius nei valproato ir klobazamo derinys. Stiripentolio veiksmingumas, skiriant jį kaip papildomą vaistą kartu su valproatu ir klobazamu vaikų, sergančių Draveto sindromu, gydymui, buvo parodytas dviejų randomizuotų, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu STICLO - France ir STICLO - Italy. Tarnybos nuomone, *Diacomit* suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui (naujoviškumas – 4, terapinė nauda – 7). Tarnyba informavo, kad klobazamas nėra registruotas Lietuvoje ir neįtrauktas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą todėl nėra aiški stiripentolio terapinė nauda, skiriant jį su Lietuvoje registruotais vaistais. Pareiškėjo buvo paprašyta pateikti papildomus duomenis, įrodančius stiripentolio efektyvumą skiriant jį su Lietuvoje registruotais vaistais, arba užtikrinti klobazamo tiekimą.

Pareiškėjo papildomai pateikta medžiaga:

1. Tyrimų, įrodančių stiripentolio efektyvumą skiriant jį be klobazamo, apžvalga;
2. Tyrimų, kuriais remiamasi, ataskaitos ir publikacijos:
 - Stiripentol Project Analysis Report 2014 (rengėjas Amarex Clinical Research, JAV)
 - A retrospective analysis of charts of Dravet syndrome patients treated with stiripentol with or without clobazam, 2014 (Anne & Robert H. Lurie Children's Hospital)
 - E.C. Wirrell et al. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia* 2013 Sep;54(9):1595-604. doi: 10.1111/epi.
 - Fisher JL. Interactions between modulators of the GABAA receptor: Stiripentol and benzodiazepines. *European journal of pharmacology*. 2011;654(2):160-165. doi:10.1016/j.ejphar.2010.12.037.
 - Fisher JL. The anticonvulsant stiripentol acts directly on the GABAA receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):190-197. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.06.004.

- Grosenbaugh DK1, Mott DD. Stiripentol is anticonvulsant by potentiating GABAergic transmission in a model of benzodiazepine-refractory status epilepticus. *Neuropharmacology*. 2013 Apr;67:136-43. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.002.

Pareiškėjo nuomone, stiripentolio gali būti skiriama kartu su valproatu, be klobazamo, nes neskiriant kartu klobazamo taip pat pasiekiamas panašus atsakas į gydymą. Stiripentolis veikia kaip gama amino sviesto rūgšties alfa subvienčio (GASRA) modulatorius, kurio poveikį stiprina įvairūs benzodiazepinai (diazepamas, klonazepamas, klobazamas ir kt.). Stiripentolis sukelia citochromo P450 komplekso inhibavimą, kuris lemia klobazamo metabolizmo sumažėjimą ir to pasekoje klobazamo koncentracijos padidėjimą. Pareiškėjas pateikė papildomą STICLO ir STP – 1 (atviras, 16 sav. trukmės klinikinis tyrimas) tyrimų daugianarės logistinės regresijos analizę, kurioje priklausomas kintamasis buvo atsakas į gydymą (pacientų dalis, kuriems po dviejų gydymo mėnesių, generalizuotų toninių-kloninių ar kloninių traukulių dažnis sumažėjo 50% ar daugiau), nepriklausomi kintamieji buvo stiripentolis arba placebo kartu su klobazamo ir norklobazamo koncentracijų kraujo plazmoje pokyčiu lyginant su įvadiniu periodu. Remiantis minėtos analizės rezultatais, nors klobazamo ir norklobazamo koncentracijų padidėjimas turi įtakos atsakui į gydymą stiripentoliu, tačiau ji nėra reikšminga lyginant su stiripentolio poveikiu atsakui į gydymą.

Taip pat, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) parengtose epilepsijos gydymo rekomendacijose nurodoma, kad pacientams su Draveto sindromu pirmos eilės gydymui turi būti skiriama valproato arba topiramato, o nesant poveikio gali būti pridodamas klobazamas arba stiripentolis. Gairėse nėra nurodoma, kad stiripentolio turi būti skiriama su abiem vaistiniais preparatais - valproatu ir klobazamu.

Remiantis pareiškėjo papildomai pateiktais duomenimis bei NICE epilepsijos gydymo rekomendacijomis yra pagrindo manyti, kad stiripentolio gali būti papildomai skiriama pridodant prie valproato, neskiriant kartu klobazamo, antros eilės gydymui pacientams sergantiems kūdikių mioklonine epilepsija (SKME, Draveto sindromu). Nors klobazamo ir norklobazamo koncentracijų padidėjimas turi įtakos atsakui į gydymą stiripentoliu, tačiau ji nėra reikšminga lyginant su stiripentolio poveikiu atsakui į gydymą. *Diacomit* terapinė vertės įvertinimas nekeičiamas ir lieka 11 (naujoviškumas – 4, terapinė nauda -7).

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas