

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

2017-03-06 Nr. (118) NR-493
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

OZURDEX 700 mikrogramų stiklakūnio implantas aplikatoriuje.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

OZURDEX skirtas suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškė:

- regėjimo pablogėjimas dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE), kuriems yra pseudofakija arba jie nepakankamai reaguoja į gydymą ne kortikosteroidais arba gydymas šiais vaistiniais preparatais jiems netinka;
- geltonosios dėmės edema po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba tinklainės centrinės venos okliuzijos (CTVO);
- užpakalinio akies segmento dalies uždegimas, pasireiškiantis neinfekciniu uveitu.

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

Diabetinio geltonosios dėmės paburkimo sukeltam regos pablogėjimui gydyti.
Ligos kodas: **E10.34, E11.34.**

1.4. Siūlomi apribojimai

Skiriamas pacientams, kuriems yra pseudofakija arba jie nepakankamai reaguoja į gydymą ne kortikosteroidais arba gydymas šiais vaistiniais preparatais jiems netinka. Gydymą pradėti ir tęsti gali tik gydytojas oftalmologas, turintis gydymo šiuo vaistiniu preparatu patirties. Pirmaisiais

metais vienam ligos atvejui tenka vidutiniškai 1.7 injekcijos, bet ne daugiau kaip 5.1 injekcijų per trejus gydymo metus.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: oftalmologiniai preparatai, medžiagos uždegimui slopinti, ATC kodas: S01BA01.

Veikimo mechanizmas

Stipriai veikiantis kortikosteroidas deksametazonas malšina uždegimą, slopindamas edemą, fibrino nusėdimą, kapiliarų prasisunkimą ir uždegiminį fagocitų migravimo atsaką. Kraujagyslių endotelio augimo faktorius yra citokinas, kurio koncentracija esant geltonosios dėmės edemai padidėja. Jis stipriai skatina kraujagyslių pralaidumą. Buvo nustatyta, kad kortikosteroidai slopina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus ekspresiją. Be to, kortikosteroidai neleidžia išsiskirti prostaglandinams, kai kurie yra cistinės geltonosios dėmės edemos mediatoriai.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra vienas OZURDEX implantas į pažeistos akies stiklakūnį. Nerekomenduojama vienu metu vartoti į abi akis.

Pakartotinį gydymą galima taikyti maždaug po 6 mėnesių, jeigu dėl diabetinės makulopatijos atsinaujinimo ar diabetinės geltonosios dėmės edemos pablogėjimo pacientui pablogėja regėjimas ir (arba) padidėja tinklainės storis. Šiuo metu DGDE kartotinio gydymo daugiau nei 7 implantais veiksmingumo ir saugumo patirties nėra.

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 ■
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 □

2.3. Deksametazono preparatai (tabletės, injekcijos) jau yra kompensuojami. Tai yra nauja deksametazono forma, kurią norima įrašyti į kompensuojamųjų vaistų sąrašą.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. MEAD-010 ir MEAD-011. Boyer DS et al. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1904-14.
2. MEAD subgroup. Albert J. Augustin et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmology*. 2015 15:150.

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**		
MEAD-010 ir MEAD-011	1	1		1			1	4
MEAD subgroup	1	1		1			1	4

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balų.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- MEAD-010 ir MEAD-011

Tai du tokio paties dizaino III fazės trejų metų trukmės randomizuoti lygiagrečių grupių placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai. Abiejuose tyrimuose dalyvavo 1048 ne jaunesni nei 18 m. pacientai, sergantys I ar II tipo cukriniu diabetu, kuriems pasireiškė diabetinio geltonosios dėmės paburkimo sukeltas regos pablogėjimas. Vidutinis pacientų amžius buvo 62 m., geriausiai koreguoto regėjimo aštrumas vidutiniškai buvo 56,2 raidės, apie 30% pacientų turėjo pseudofakiją (pakeistas lęšiukas). Visi pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 ir jiems paskirta vartoti deksametazono 350 µg (DEX 350; n= 347), 700 µg (DEX 700; n= 351) implantus arba placebo (n=350). Atlikta abiejų tyrimų jungtinė rezultatų analizė. Prieš tyrimą DEX 350, DEX 700 ir placebo grupėse lazeriu buvo gydyta atitinkamai 64,6%, 65,8% ir 69,4% pacientų. Į tyrimą taip pat buvo įtraukti ir pacientai atsisakę lazerio terapijos ar kuriems gydytojo nuomone lazerio terapija nebūtų efektyvi. Gliukortikoidų injekcijomis prieš tai buvo gydyta 19,9%, 16,5% ir 17,4% pacientų atitinkamai DEX 350, DEX 700 ir placebo grupėse. Preparatų nukreiptų prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorius (anti-VEGF) DEX 350, DEX 700 ir placebo grupėse atitinkamai buvo gavę 11,2%, 7,1% ir 7,4% pacientų. Vidutiniškai per 3 tyrimo metus deksametazono implantų pacientams buvo injekuota DEX 350 grupėje – 4,4, DEX 700 grupėje – 4,1 ir placebo grupėje – 3,3. Pacientai gavo iki 7 injekcijų ne dažniau kaip maždaug kas 6 mėnesius. Iš anksto buvo numatyta pogrupių analizė pacientams su pseudofakija ir anksčiau gydymą gavusiems pacientams.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pasireiškė geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) ≥ 15 raidžių pagerėjimas nuo pradinio vizito 3-iaisiais metais/ per baigiamąjį vizitą. Jungtinė abiejų tyrimų analizė parodė, kad pagal pagrindinę vertinamąją baigtį DEX 350 ir DEX 700 grupėse GKRA ≥ 15 raidžių pagerėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis palyginus su placebo grupe, atitinkamai 18,4%, 22,2% vs 12%; $p \leq 0.018$. Jungtinėje analizėje vidutinio GKRA pagerėjimo vidurkio pokyčio per 3 metus skirtumas tarp DEX 700 grupės ir placebo buvo statistiškai reikšmingas, tačiau labai mažas (1,5; $p=0,023$). MEAD-010 tyrime GRKA pagerėjimo vidurkio pokyčio per 3 metus skirtumas tarp DEX 700 ir placebo grupės buvo statistiškai reikšmingas, atitinkamai 4,1 ir 1,9, tačiau MEAD-011 tyrime pagrindinė vertinamoji baigtis iš viso nebuvo pasiekta.

3 lentelė. Ozurdex veiksmingumas tyrimuose 206207-010 (MEAD-010) ir 206207-011 (MEAD-011)

Vertinamoji baigtis	Tyrimas 206207-010		Tyrimas 206207-011		Jungtiniai tyrimai 206207-010 ir 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Placebas N = 165	DEX 700 N = 188	Placebas N = 185	DEX 700 N = 351	Placebas N = 350
Vidutinis GKRA vidurkio pokytis per 3 metus, AUC metodas (raidės)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
P vertė	0,016		0,366		0,023	
GKRA \geq 15-raidžių pagerėjimas nuo pradinio vizito 3-iaisiais metais / per baigiamąjį vizitą (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
P vertė	0,038		0,003		< 0,001	
Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio vizito 3-iaisiais metais / per baigiamąjį vizitą (raidėmis)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
P vertė	0,020		0,505		0,054	
OKT tinklainės storio polaukio viduryje vidutinio vidurkio pokytis per 3 metus, AUC metodas (μ m)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
P vertė	<0,001		<0,001		<0,001	

Tyrimo pabaigoje pacientams su pseudofakija GKRA \geq 15 raidžių pagerėjimas DEX 350, DEX 700 ir placebo grupėse išliko 15,9%, 23,3% ir 10,9% pacientų ir reikšmingai nesiskyrė nuo pacientų, neturėjusių pseudofakijos.

4 lentelė. Ozurdex veiksmingumas pseudofakija sergantiems pacientams (jungtinė MEAD-010 ir MEAD-011 analizė)

Vertinamoji baigtis	DEX 700 N = 86	Placebas N = 101	P-vertė
Vidutinis GKRA vidurkio pokytis per 3 metus, AUC metodas (raidės)	6,5	1,7	< 0,001
GKRA \geq 15-raidžių pagerėjimas nuo pradinio vizito 3-iaisiais metais / per baigiamąjį vizitą (%)	23,3	10,9	0,024
Vidutinis GKRA pokytis nuo pradinio vizito 3-iaisiais metais / per baigiamąjį vizitą	6,1	1,1	0,004
OKT tinklainės storio polaukio viduryje vidutinio vidurkio pokytis per 3 metus, AUC metodas (μ m)	-131,8	-50,8	< 0,001

DEX 350 ir DEX 700 grupėse centrinis tinklainės storis sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau palyginus su placebo grupe, atitinkamai -107,9 μ m, -111,6 μ m vs -41,9 μ m; $p < 0,001$. Iš anksto numatyta pogrupių analizė neparodė reikšmingų skirtumų su bendra tyrimo populiacija, vertinant pagal diabeto ir diabetinio geltonosios dėmės paburkimo trukmę ar ankstesnį gydymą. Iš viso 36 %

Ozurdex gydomų pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime dėl įvairių priežasčių, palyginti su 57 % placebo gavusių pacientų.

- MEAD pogrupis

Ozurdex veiksmingumas ir saugumas anksčiau gydytiems pacientams su diabetiniu geltonosios dėmės paburkimo sukeltu regos pablogėjimu buvo įvertintas abiejų MEAD-010 ir MEAD-011 tyrimų jungtinės pogrupių analizės metu. Į šią analizę buvo įtraukti pacientai, vartoję 700 µg deksametazono dozę (DEX 700, n=351) arba placebo (n=350). Prieš dalyvavimą tyrime gydymą buvo gavę 70,4% (247/351) pacientų DEX 700 grupėje ir 74,6% (261/350) pacientų placebo grupėje. Abiejuose pogrupiuose buvo 93% pacientų anksčiau gydytų lazeriu, 23% pacientų gydytų triamcinolono acetono (gliukokortikoidas, GKK) injekcijomis į stiklakūnį, 10% pacientų buvo gydyti anti-VEGF. Apie 23% pacientų buvo gydyti bent 2 iš 3 paminėtų terapijų tipų. Vidutinė geltonosios dėmės paburkimo trukmė DEX 700 grupėje buvo 20 mėn, placebo grupėje 24 mėn.

Pagal pagrindinę vertinamąją baigtį pacientų, kuriems pasireiškė geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) ≥ 15 raidžių pagerėjimas nuo pradinio vizito iki baigiamojo vizito, DEX 700 grupėje buvo statistiškai reikšmingai daugiau nei placebo grupėje, atitinkamai 21,5% ir 11,1%; $p=0,002$.

Pagrindinė vertinamoji baigtis GKK, anti-VEGF ir lazerio terapijos pogrupiuose palyginus su placebo atitinkamai buvo pasiekta 27,6% vs 8,2%; 28% vs 7,7% ir 21,2% vs 11,9%. Vidutinis GKRA pagerėjimas buvo +3,2 raidės DEX 700 grupėje palyginus su +1,5 raidės placebo grupėje. Nors skirtumas buvo statistiškai patikimas, tačiau mažas 1,7; $p=0,024$. Centrinis tinklainės storis DEX 700 grupėje sumažėjo -126 µm, placebo grupėje sumažėjo -39 µm, $p<0,001$.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- MEAD-010 ir MEAD-011

Nepageidaujamos reakcijos deksametazono ir placebo grupėse pasireiškė atitinkamai 96% ir 80% pacientų. Su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis deksametazono ir placebo grupėse atitinkamai buvo 70% ir 25%. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos pacientams, gydytiems *Ozurdex* buvo katarakta ir padidėjęs akispūdis. Su katarakta susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis pacientams su pseudofakija DEX 350, DEX 700 ir placebo grupėse pasireiškė atitinkamai 64,1%, 67,9% ir 20,4% pacientų. Visų stebėtų kataraktos tipų (kortikalinės kataraktos, diabetinės kataraktos, branduolinės kataraktos, subkapsulinės kataraktos, lęšiuko kataraktos, kataraktos) dažnis pacientams, neturėjusiems pseudofakijos deksametazono ir placebo grupėse katarakta pasireiškė atitinkamai 68% ir 20% pacientų, iš kurių 59% ir 7,2% pacientų buvo atlikta kataraktos operacija, daugumai 2-aisiais ir 3-aisiais metais. Padidėjęs vidinis akies spaudimas deksametazono ir placebo grupėse buvo užfiksuotas atitinkamai 36% ir 5,1% pacientų. Didžiausias akispūdžio padidėjimas užfiksuotas per vizitą po injekcijos praėjus 1,5 mėnesio, o iki 6 mėnesio po injekcijos akispūdis grįžo apytiksliai į pradinį lygį. Akispūdžio padidėjimo dažnis ir vertė, užfiksuoti po *Ozurdex* injekcijos, po pakartotinės *Ozurdex* injekcijos nepadidėjo. Iš viso per 3 metų trukmės tyrimus 42 % pacientų kuriuo nors etapu reikėjo akispūdį mažinančių preparatų. Iš viso 36 % *Ozurdex* gydomų pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime dėl įvairių priežasčių, palyginti su 57 % placebo gavusių pacientų. Dalyvavimo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis *Ozurdex* ir placebo grupėse buvo panašus, atitinkamai 13 % ir 11 %. *Ozurdex* grupėje dalyvavimas dėl neveiksmingumo buvo nutraukiamas rečiau, palyginti su placebo grupe, atitinkamai 7 % ir 24 %.

- MEAD pogrupis

Dėl veiksmingumo trūkumo dalyvavimą tyrime nutraukė 5,7% DEX 700 grupės pacientų ir 24,5% placebo pacientų. Dėl nepageidaujamo poveikio pasireiškimo DEX 700 ir placebo grupėse dalyvavimą tyrime nutraukė atitinkamai 12,1% ir 11,1% pacientų.

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, pogrupiui	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, pogrupiui***	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 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: nenustatyta

Deksametazonas – jau kompensuojamas gliukokortikoidas (tabletės, injekcijos, vietiskai vartojami preparatai). *Ozurdex* – tai deksametazono implantas, įterpiamas į stiklakūnį – nauja, jau kompensuojamos vaistinės medžiagos forma.

Jungtine MEAD-010 ir MEAD-011 tyrimų analizė parodė, kad deksametazonas geriau negu placebo pagerina regėjimo aštrumą per 3 gydymo metus. Poveikio skirtumas nor šis statistiškai patikimas, tačiau nedidelis (1,5 raidės; $p=0,023$). MEAD-011 tyrime statistiškai patikimo skirtumo tarp aktyvaus gydymo ir placebo nagauta. Pacientams su pseudofakija ≥ 15 raidžių GKRA pagerėjimas statistiškai reikšmingai buvo didesnis deksametazono 700 mcg grupėje palyginus su placebo ir skyrėsi 4,8 raidėmis. Prieš tyrimą gydytų pacientų pogrupyje didesnis vidutinis GKRA pagerėjimas buvo stebėtas deksametazono 700 mcg grupėje palyginus su placebo, tačiau skirtumas buvo nedidelis 1,7 raidės.

Šiuo metu pacientams, kuriems yra diabetinė geltonosios dėmės edema, centralizuotai perkama ranibizumabo ir aflibercepto.

Pareiškėjas siūlo vaistą kompensuoti pacientams, kuriems yra pseudofakija arba jie nepakankamai reaguoja į gydymą ne kortikosteroidais arba gydymas šiais vaistiniais preparatais jiems netinka.

Pareiškėjas pateikė anksčiau gydytų pacientų pogrupio analizę. Didžioji pacientų dalis (93%) buvo gydyta lazerio terapija, 23% pacientų buvo gydyti kitais gliukokortikoidais ir tik 10% pacientų (apie 70) buvo gydyti anti-VEGF.

Kadangi dabar diabetinei geltonosios dėmės edemai gydyti kompensuojama anti-VEGF preparatai, neaišku, kokia Ozurdex vieta galėtų būti šios ligos gydyme Lietuvoje. Pateiktų duomenų nepakanka tvirtinti, kad vaistas bus efektyvus pacientams, kuriems neefektyvūs anti-VEGF.

Viršininkas



Gintautas Barcys