

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
G 2017-06-20 T A  
mėn. d.  
Nr. 9-13381

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

2017-06-20 Nr. *VAB/AR-1401*  
I 2017-03-27 Nr. (1.2.10.3-25)10-2590

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI  
BRONCHITOL (MANITOLIS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB „Pharmaswiss“ (toliau Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl vaistinio preparato *Bronchitol* (manitolio) terapinės vertės, kai jo papildomai skiriama 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems, sergantiems cistine fibroze (CF).

Pirminio vertinimo metu vaistinio preparato *Bronchitol* (manitolis) terapinė nauda nebuvo nustatyta, nes nepakako duomenų. Pareiškėjas vertinimui pateikė vieną straipsnį, kuriame apjungti dviejų klinikinių tyrimų (CF301 ir CF302) duomenys, tačiau trūko duomenų apie tyrimuose dalyvavusių pacientų įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus, apie tyrimuose dalyvavusių pacientų ankstesnį gydymą. Nebuvo pateikta jokių lyginamųjų manitolio efektyvumo ir saugumo duomenų su kitais šiuo metu kompensuojamais mukolitikais.

Pareiškėjo papildomai pateikė šią medžiagą terapinei naudai įvertinti:

1. CF301: Bilton D et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38: 1071-1080;
2. CF302: Aitken ML et al. Long-Term Inhaled Dry Powder Mannitol in Cystic Fibrosis. An International Randomized Study. *Am J Respir Crit Care* 212; 185 (6):645-652.
3. Minasian C et al. Comparison of inhaled mannitol, daily rhDNase and a combination of both in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2010; 65:51-56.

CF301 ir CF302 klinikinių tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo absoliutus FEV<sub>1</sub> (ml) (forsuoto iškvėpimo tūrio per 1 sekundę) pokytis per 26 savaites nuo pradinio lygmens.

CF-301 klinikiniame tyrime [1] dalyvavo vyresni nei 6 m. pacientai, sergantys CF, kurių pradinis FEV<sub>1</sub> buvo ≥30% ir <90% prognozuojamo lygmens. Į CF-301 tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems manitolio tolerancijos testas buvo teigiamas; naudojantys hipertonišią druskos tirpalą ar beta blokatorių; besilaukiančios ar maitinančios pacientės. Tiriamiesiems buvo leidžiama toliau naudoti dornazę alfa ar kitą standartinę terapiją. Iš visų tyrime dalyvavusiųjų pacientų 64,4% sudarė 18 metų ir vyresni pacientai. Po manitolio testo 324 pacientai santykiu 3:2 buvo randomizuoti į dvi grupes: manitolio (n=192) ir kontrolės (n=132). Manitolio grupės pacientai inhaliavo po 400 mg manitolio per dieną, kontrolinės grupės pacientams buvo skiriama subterapinė 50 mg manitolio dozė. Randomizacija buvo stratifikuota pagal dornazės alfa vartojimą. Tyrimo pradžioje manitolio ir kontrolinėje grupėse azitromicino vartojo atitinkamai 55,4% ir 50,8%, kolistino 41,2% ir 38,1%, tobramicino 24,3% ir 29,7%, flukloksacilino 25,4% ir 19,5% pacientų. Inhaliuojamųjų kortikosteroidų manitolio ir kontrolinėje grupėje vartojo 58,2% ir 61,9%, trumpo veikimo beta



agonistų vartojo 77,4% ir 81,4%, ilgo veikimo beta agonistų vartojo 55,4% ir 54,2% pacientų. Dornazės alfa manitolio ir kontrolinėje grupėse atitinkamai vartojo 54,2% ir 56,8% pacientų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis.

- *Absoliutus FEV<sub>1</sub> (ml) (forsuoto iškvėpimo tūrio per 1 sekundę) pokytis per 26 savaites nuo pradinio lygmens.*

Absoliutus FEV<sub>1</sub> pokytis didesnis buvo manitolio grupėje negu kontrolinėje grupėje, vidutinis skirtumas buvo +54,17 ml. (95% PI [24,73; 83,60], p<0,001).

26 savaitę FEV<sub>1</sub> pokytis buvo 118,9 ml (95% PI [85,6; 152,2]) manitolio grupėje ir 26,0 ml (95% PI [-11,6; 63,6]) kontrolinėje grupėje, t.y. skirtumas 92,9 ml (p<0,001).

Antrinės vertinamosios baigtys.

- *FEV<sub>1</sub> pokytis pacientams, gydytiems rhDNaze arba negydytiems po 26 gydymo savaičių.*

Per 26 savaites absoliutus FEV<sub>1</sub> pokytis rhDNaze gydytiems pacientams buvo 53,82 ml (95% PI [14,03; 93,61], p=0,008), o negydytiems – 54,54 ml (95% PI [10,85-98,23]).

Pacientams, gydytiems rhDNaze, 26 savaitę absoliutus FEV<sub>1</sub> pokytis buvo 81.03 ml (95% PI [35.49; 126.56]) manitolio grupėje ir -27.78 ml (95% PI [-78.17; 22.61]) kontrolinėje grupėje, t.y. a skirtumas buvo 108.81 ml (p = 0.002). Vidutinis santykinis FEV<sub>1</sub> pokytis manitolio grupėje buvo 4.56% (95% PI [2.12; 7.0]) ir -0.55% (95% PI [-3.25; 2.15]) kontrolinėje grupėje, t.y. skirtumas - 5.11% (p = 0.006).

Pacientams, negydytiems rhDNaze, 26 savaitę absoliutus FEV<sub>1</sub> pokytis buvo 158.31 ml (95% PI [110.08; 206.54]) manitolio grupėje ir 88.7 ml (95% CI [32.12; 145.27]) kontrolinėje grupėje, t.y. skirtumas 69.61 ml (p = 0.064).

- *Plaučių ligos paūmėjimas visoje kohortoje ir pacientams, gydytiems ir negydytiems rhDNaze.*

Šis tyrimas neturėjo pakankamai galios nustatyti plaučių ligos paūmėjimų sumažėjimą. Informacijai, paūmėjimų skaičius buvo 65/177 manitolio grupėje ir 60/118 kontrolinėje grupėje.

- *Gyvenimo kokybė 26 savaitę pagal Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQR) ir pacientų, kuriems gautas atsakas (QoL≥5 balai), skaičius visoje kohortoje bei gydytiems ir negydytiems rhDNaze: skirtumų tarp grupių nenustatyta.*
- *Hospitalizacija, antibiotikų vartojimas: skirtumų nenustatyta.*

CF302 [2] klinikiniame tyrime dalyvavo vyresni nei 6 m. amžiaus pacientai su CF, kurių pradinis FEV<sub>1</sub> ≥40% ir <90% prognozuojamo. 50% tyrime dalyvavusių pacientų buvo 18 m. amžiaus ar vyresni. 318 pacientų buvo randomizuota į dvi grupes: manitolio (n=192) ir kontrolės (n=126). Manitolio grupėje pacientams buvo skiriama 40 mg manitolio dozė, kontrolinėje grupėje pacientai vartojo subterapinę 50 mg manitolio dozę.

Ankstesnis gydymas: CF302 tyrimo pradžioje manitolio ir kontrolinėje grupėse atitinkamai sisteminė antibakterinė terapija buvo skiriama 75,5% ir 81% pacientų, iš kurių azitromicino vartojo po 43% pacientų. Inhaliuojamų antibiotikų manitolio ir kontrolinėje grupėje atitinkamai vartojo 60,3% ir 57,9%, iš kurių kolistino vartojo 17,9% ir 21,5%, tobramicino 48,4% ir 38% pacientų. Manitolio ir kontrolinėje grupėse salbutamolio vartojo atitinkamai 98,9% ir 99,2% pacientų, inhaliuojamų kortikosteroidų (įskaitant kortikosteroidų ir beta agonistų derinį) atitinkamai vartojo 51,1% ir 50,4% pacientų. Dornazės alfa manitolio ir kontrolinėje grupėse atitinkamai vartojo 74,5% ir 76% pacientų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis.

- *Absoliutus FEV<sub>1</sub> pokytis per 26 savaites nuo pradinio lygmens.*

Absoliutus FEV<sub>1</sub> pokytis didesnis buvo 106,53 ml (95%PI [62,43; 150,62], p<0,001) manitolio grupėje ir 52,38 ml (95%PI [2,09; 102,68], p=0,041) kontrolinėje grupėje. Skirtumo tarp grupių nenustatyta.

26 savaitę absoliutus FEV1 pokytis išreikštas prognozuojamo rodiklio % buvo 3.14% (95% PI [1.49; 4.78],  $p < 0.001$ ) manitolio grupėje ir 0.72% ( $p = 0.458$ ) kontrolinėje grupėje, skirtumas 2.42% (95% PI [0.33; 4.51],  $p = 0.024$ ).

Antrinės vertinamosios baigtys

- *FEV1 pokytis pacientams, gydytiems rhDNaze arba negydytiems po 26 gydymo savaitių.* Pacientams, gydytiems rhDNaze, 26 savaitę absoliutus FEV1 pokytis buvo 78.6 ml (95% PI [27.64; 129.56],  $p = 0.003$ ) manitolio grupėje. Pokyčio nebuvo kontrolinėje grupėje (35.11 ml,  $p = 0.219$ ). Tarp grupių skirtumo nenustatyta.

Pacientams, negydytiems rhDNaze, 26 savaitę absoliutus FEV1 pokytis buvo 142.3 ml (95% PI [69.62; 215.00],  $p < 0.001$ ) manitolio grupėje. Pokyčio nebuvo kontrolinėje grupėje (55,8 ml,  $p = 0.22$ ). Tarp grupių skirtumo nenustatyta.

- *Plaučių ligos paūmėjimas visoje kohortoje ir pacientams, gydytiems ir negydytiems rhDNaze.* Skirtumo nenustatyta.
- *Gyvenimo kokybė 26 savaitę pagal Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQR):* skirtumų tarp grupių nenustatyta.
- *Hospitalizacija, antibiotikų vartojimas:* skirtumų nenustatyta.

Dažniausiai klinikiniuose tyrimuose stebėtas nepageidaujamas poveikis, susijęs su manitolio vartojimu, buvo kosulys (10,2% lyginant su 5,0% kontrolinėje grupėje). 4,7% manitolio grupės pacientų dėl kosulio turėjo nutraukti gydymą. Svarbiausia nepageidaujama reakcija, susijusi su Bronchitol vartojimu, buvo bronchų spazmas ir hemoptizė (7,3% ir 2,9% manitolio grupėse lyginant su 3,4% ir 0% kontrolinėse grupėse, atitinkamai 301 ir 302 tyrimuose).

Cistinė fibrozė yra sunki genetinė liga, kuri iki šiol yra neišgydoma ir gydoma simptomiškai visą gyvenimą. Kvėpavimo sistemos pažeidimas gali grėsti gyvybei, reikšmingai blogina sergančiųjų gyvenimo kokybę.

Manitolis, pagal registruotą indikaciją, galėtų būti skiriamas tik daliai pacientų kaip simptominis gydymas (*Manitolis yra skirtas 18 metų ir vyresnių suaugusiųjų cistinės fibrozės (CF) gydymui, kaip papildoma terapija taikant tinkamiausią standartinę slaugą*).

Pateiktų klinikinių tyrimų duomenys yra heterogeniški, nemaža pacientų dalis iškrito iš tyrimų. Tyrimų rezultatai rodo manitolio poveikį kvėpavimo funkcijos testui. Palyginamųjų duomenų suaugusiesiems su rhDNaze nėra, poveikis ligotumui ir mirštamumui nenustatytas. Pagrindiniuose tyrimuose nenustatyta jokie poveikio gyvenimo kokybei, gydymui antibiotikais ar hospitalizacijų dėl paūmėjimų dažniui. Be to, kai kuriuos pacientus gydymo metu ištiko bronchų spazmas, hemoptizė ar paradoksinis pablogėjimas. Taip pat nėra duomenų apie ilgalaikio gydymo (vienerių metų ar ilgiau) efektyvumą ir saugumą.

Tarnyba, įvertinus visus prieinamus duomenis, mano, kad vaistinio preparato Bronchitol terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui (3 balai). Terapinė vertė – 7 balai (4 – naujumas, 3 – terapinė nauda).

Viršininko pavaduotojas,  
Laikinais vykdantis viršininko funkcija



Žydrūnas Martinėnas