

J. Tomoišis  
2016 11 11

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
G A U T A  
2016-11-10  
Nr. 9-23402

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

2016-11-10 Nr. 118 WR-1666  
I Nr.

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
BRONCHITOL (MANNITOLUM) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

**1. Bendroji informacija**

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

*Bronchitol* (manitolis), 40 mg inhaliaciniai milteliai, kietos kapsulės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Manitolis yra skirtas 18 metų ir vyresnių suaugusiųjų cistinės fibrozės (CF) gydymui, kaip papildoma terapija taikant tinkamiausią standartinę slaugą.

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

Cistinė fibrozė (E84).

1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūloma.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterpinė grupė: Vaistai nuo kosulio ir peršalimo, gleives skystinantys vaistiniai preparatai.  
ATC kodas – R05CB16.

Veikimo mechanizmas

Manitolis yra inhaliuojamasis hiperosmosinis vaistinis preparatas, jis gali pakeisti viskoelastines gleivių savybes, padidinti virpamuosius plaukelius dengiančio skysčio sluoksnio hidrataciją bei

veikdamas gleivinės virpamuosius plaukelius skatinti susikaupusio sekreto šalinimą. Produktyvus kosulys gali padėti šalinti skreplius.

### Dozavimas

Prieš skiriant ilgalaikį gydymą manitoliumi, ligoniams reikia įvertinti vaisto poveikį, t.y. skirti 400 mg dozę bei stebėti, ar neatsiranda padidėjusio bronchų reaktyvumo (hiperreaktyvumo). Ligonių, kuriems pasireiškė bronchų hiperreaktyvumas, tolimesnio gydymo manitoliumi skirti nerekomenduojama.

Pirmoji manitolio 400 mg dozė turi būti skiriama tik prižiūrint kvalifikuotam sveikatos priežiūros personalui ir tik tokioje įstaigoje, kurioje būtų užtikrintos kvėpavimo funkcijos monitoravimo ir skubios pagalbos galimybės.

Manitolis įkvėpiamas per inhaliatorių. Preparato kapsulių nuryti negalima. Rekomenduojama dozė yra 400 mg (iš viso dešimties (10) kapsulių turinį įkvėpti per inhaliatorių, t.y. kiekvieną kartą į inhaliatorių įdedant po vieną kapsulę ir įkvėpiant atskirai kiekvienos kapsulės turinį) du kartus per dieną ryte ir vakare. Vakare manitolio dozė rekomenduojama įkvėpti 2-3 valandas prieš miegą. Manitolio reikia įkvėpti kiekvieną dieną.

### 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 patogeneziskai gydyti	5 □

2.3. Manitolis - nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, skirtas kvėpavimo takų sekretui skystinti ligoniams, sergantiems cistine fibroze, kuriai vaistai jau kompensuojami, gydyti.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

*Bilton D et al. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 12 (2013) 367-376.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**	
Bilton 2013	1			1			

\* Tinkamas, jei tyrimas atliktas atsitiktinai suklaidintais būdais.  
\*\* Netinkamas, jei tyrimas atliktas be klaidinimo būdais.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Bilton (2013) - apjungta dviejų III fazės, 26 savaičių trukmės, randomizuotų, dvigubai aklų, kygiagrečių grupių, kontroliuojamų, intervencinių tyrimų (DPM-CF-301 ir DPM-CF-302) analizė, kurių metu 324 (DPM-CF-301) ir 318 (DPM-CF-302) vyresnių kaip 6 metai pacientų (kurių pradinis  $FEV_1 \geq 30\%$  viename tyrime ir  $\geq 40\%$  kitame tyrime ir  $< 90\%$  prognozuojamo) atsitiktinės atrankos būdu santykiu 3:2 buvo paskirta 400 mg inhaliuojamojo manitolio du kartus per parą dozė arba kontrolinė (50 mg inhaliuojamojo manitolio du kartus per parą) dozė.

Prieš skiriant manitolį tiriamiesiems buvo atliktas testas su šiuo vaistu dėl galimo bronchų hiperreaktyvumo. 5-15 min. prieš manitolio skyrimą atlikta premedikacija su inhaliuojamuoju Salbutamoliu 400 µg doze.

Iš dviejų analizuotų tyrimų, 96 manitolio grupės pacientai ir 46 kontrolinės grupės pacientai nebaigė tyrimo: iš jų atitinkamai 11,6% (42 tiriamieji) ir 6,3% (15 tiriamųjų) - dėl nepageidaujamo poveikio. Į ITT ir saugumo analizę iš viso buvo įtraukta 600 pacientų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo  $FEV_1$  (ml) (forsuoto iškvėpimo tūrio per 1 sekundę) pokytis per 26 savaites nuo pradinio lygmens. Antrinės vertinamosios baigtys buvo: 1) FVC (forsuota gyvybinė plaučių talpa) pokytis po 26 sav. lyginant su pradiniu; 2) su plaučiais susijusios ligos pablogėjimas ir susijęs antibiotikų vartojimas; 3) dienų skaičius ligoninėje; 4) skreplių svorio pokytis.

Skiriant gydymą manitoliumi statistiškai reikšmingas  $FEV_1$  pagerėjimas nustatytas tiek vertinant absoliučiais skaičiais (ml) tiek ir vertinant santykinį pokytį (%) lyginant su kontroline grupe. Gydymas manitoliumi, lyginant su kontroline grupe  $FEV_1$  pagerino 73,42 ml (95% PI 36,19-110,65) arba 3,56% (95% PI 1,44-5,68), abiem atvejais  $p < 0,001$ . Manitolis pagerino plaučių funkciją jau pirmo vertinimo metu (6 sav.) ir pagerėjimas buvo išlaikomas viso tyrimo metu.

Manitoliumi gydytų pacientų FVC, lyginant su kontroline grupe, pagerėjo 98,42 ml (95% PI 53,61-143,23) arba 3,00% (95% PI 1,27-4,74), abiem atvejais  $p < 0,001$ . Plaučių ligos pablogėjimas nustatytas 17% manitoliumi gydytų pacientų, ir 23% kontrolinės grupės pacientų. Manitoliumi gydytiems pacientams stebėtas su plaučiais susijusios ligos pablogėjimas sumažinamas 29% (95% PI 0,51-0,98;  $p = 0,039$ ) ir susijęs antibiotikų vartojimas sumažinamas 30% (95% PI 0,50-0,97;  $p = 0,033$ ). Dienų skaičius ligoninėje skiriant manitolį, lyginant su kontroline grupe, sumažinama 22%, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,219$ ). Manitolio grupėje skreplių buvo surenkama statistiškai reikšmingai daugiau, lyginant su kontroline grupe. Skiriant gydymą manitoliumi 30 min. po vaisto priėmimo vidutiniškai buvo surenkama 3,0 g skreplių ir kontrolinėje grupėje – 1,0 g skreplių,  $p < 0,0001$ .

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausiai stebėtas nepageidaujamas poveikis, susijęs su Bronchitol 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 hemoptizė (7,3% ir 2,9% manitolio grupėse lyginant su 3,4% ir 0% kontrolinėse grupėse, atitinkamai 301 ir 302 tyrimuose).

### 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	7 <input type="checkbox"/>

nauju vaistiniu preparatu, pogrūpiui	
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, pogrūpiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas 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., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – nenustatyta.

Inhaliuojamasis manitolis – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu, skirta kvėpavimo takų sekretui skystinti ligoniams, sergantiems cistine fibroze, kuriai vaistai jau kompensuojami, gydyti.

Pateiktų duomenų nepakanka preparato terapinei naudai įvertinti. Vertinimui pateiktas vienas straipsnis, kuriame apjungti dviejų klinikinių tyrimų duomenys, tačiau trūksta duomenų apie tyrimuose dalyvavusių pacientų įtraukimo ir neįtraukimo kriterijus, apie tyrimuose dalyvavusių pacientų ankstesnį gydymą. Nepateikta jokių lyginamųjų manitolio efektyvumo ir saugumo duomenų su kitais šiuo metu kompensuojamais mukolitikais. Be šių duomenų vaistinio preparato *Bronchitol* (manitolis) terapinės naudos nustatyti negalima.

Viršininkas



Gintautas Barcys