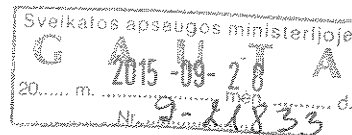


E. Radlinskas

P. Prochocinskas
2015-09-28

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

2015-09-28

Nr. (A18)AR 2
Nr. 346

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TĒRĀPINĖS VĒRTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

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

FOSTER (beklometazonas ir formoterolis), 100 µg+6 µg suslęgtas inhaliacinis tirpalas

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Astma

Reguliarus astmos gydymas, kai tikslinga vartoti sudėtinį vaistinį preparatą (inhaliuojamąjį kortikosteroidą ir ilgai veikiančią beta₂ adrenoreceptorių agonistą), jei:

- astma tinkamai nekontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir pagal poreikį vartojamu greitai veikiančiu beta₂ adrenoreceptorių agonistu;
arba
- astma jau yra tinkamai kontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir ilgai veikiančiu beta₂ adrenoreceptorių agonistu.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL)

Simptomintis pacientų, kurie serga sunkia LOPL (FEV₁ <50% numatyto normalaus rodmens), kuriems kartojasi paūmėjimai ir išlieka reikšmingų simptomų nepaisant reguliaraus ilgo poveikio bronchus plečiančių vaistinių preparatų vartojimo, gydymas.

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

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (J44).

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

1.4. Siūdomi apribojimai
Pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: vaistai obstrukcinėms plaučių ligoms gydyti, adrenerginių vaistų deriniai su kortikosteroidais ar kitais vaistais, išskyrus cholinerginius vaistus; ATC kodas – R03AK08.

Veikimo mechanizmas

Foster sudėtyje yra beklometazono dipropionato ir formoterolio.

Beklometazono dipropionatas - inhaliuojamasis gliukokortikoidas, kuris slopina uždegimą plaučiuose.

Formoterolis yra selektyvaus poveikio beta₂ adrenerginių receptorių agonistas. Ligoniams, kuriems yra grįžtamoji kvėpavimo takų obstrukcija, jis atpalaiduoja lygiuosius bronchų raumenis.

Dozavimas

LOPL: Dvi inhaliacijos du kartus per parą.

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. Ir beklometazonas, ir formoterolis kaip atskiri vaistiniai preparatai yra įrašyti į Kompensuojamųjų vaistų sąrašą lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti. Todėl šių vaistų derinio naujumas vertinamas 2 balais – veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Calverley (2010). Calverley PMA, Kuna P, Monso E, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: A randomised controlled trial. *Respiratory Medicine* (2010) 104, 1858-1868;
2. FUTURE (2014). Singh D, Nicolini G, Bindi E, et al. Extrafine Beclomethasone/formoterol compared to Fluticasone/salmeterol Combination Therapy in COPD. *BMC Pulmonary Medicine* 2014, 14:43 doi:10.1186/1471-2466-14-43.

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. Calverley, 2010	1			1	1		1	4
2. FUTURE	1			1			1	3

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Vaisto terapinei vertei nustatyti buvo pateikti du atviri palyginamieji tyrimai, iš kurių vienas buvo randomizuotas.

- Calverley (2010):

Randomizuotas, dvigubai aklas, dvigubai maskuotas, aktyvios kontrolės, 3 fazės, 3 paralelinių grupių tyrimas, siekiant nustatyti, ar beklometazono/formoterolio derinys neblogiau nei budezonido/formoterolio derinys pagerina FEV1 po 48 sav. (matuojamą ryte prieš vartojant vaistus), taip pat, ar beklometazono/formoterolio derinys yra efektyvesnis už vieną formoterolį (lyginant LOPL paūmėjimų dažnį pacientui per metus). Po 4 sav. įvadinio laikotarpio vartojant ipratropiumo/salbutamolio derinį (40/200 µg 3 kartus/dieną) 718 pacientų buvo randomizuoti į 3 grupes: beklometazono/formoterolio (200/12 µg), budezonido/formoterolio (400/12 µg) ir formoterolio (12 µg), visi pacientai vaistus turėjo vartoti 2 kartus per dieną 48 savaites. Tyrime dalyvavo vyresni nei 40 metų pacientai, kuriems buvo sunki >2 m. trunkanti simptominė LOPL, rūkaliai (≥ 20 pakelinių-metų; pakelių skaičius per dieną x rūkymo trukmė metais), turintys 30-50 % FEV1 rodiklį po bronchus plečiančių vaistų ir FVC ≤ 0,7, iki tyrimo 2 mėn. turėję kliniškai stabilią LOPL eigą, tačiau per 2-12 mėnesių iki atrankos vizito patyrę bent vieną LOPL paūmėjimą, reikalavusį medicinines pagalbos.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė: FEV1, matuojamo ryte prieš vaistų vartojimą, pokytis po 48 sav. ir vidutinis LOPL paūmėjimų dažnis pacientui per metus. Po 48 sav. FEV1 rodiklis buvo geresnis visose grupėse: beklometazono/formoterolio – 0,077 l, budezonido/formoterolio – 0,08 l, formoterolio 0,026 l. Nustatyta, kad beklometazono/formoterolio derinys nėra blogesnis už budezonido/formoterolio derinį (95 % PI (-0,052) – 0,048) ir yra geresnis už vieną formoterolį (p=0,046). LOPL paūmėjimų dažnis pacientui per metus visose grupėse buvo panašus ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė (beklometazono/formoterolio – 0,414, budezonido/formoterolio – 0,423 ir formoterolio 0,431). Tyrimas įrodė, kad beklometazono/formoterolio derinys yra ne prastesnis už budezonido/formoterolio derinį.

- FUTURE.

Randomizuotas, dvigubai aklas, 2 lygiagrečių grupių 12 sav. tyrimas, siekiantis palyginti beklometazono/formoterolio derinį su flutikazono/salmeterolio deriniu. Tyrime dalyvavo 419 ne jaunesnių nei 40 m. pacientų, sergančių vidutinės ar sunkios eigos LOPL, rūkalių (≥10 pakelinių-metų), bent 2 mėn. reguliariai vartojusių bronchus plečiančių vaistų, kurių FEV1 < 60%, FVC < 0,7, FEV1 pokytis pavartojus 400 µg salbutamolius buvo ≥ 5%. Pacientai buvo randomizuoti gauti beklometazono/formoterolio derinį (400/24 µg) arba flutikazono/ salmeterolio derinį (1000/100 µg). Visi pacientai vartojo ipratropiumo.

Tyrime buvo vertinti du pagrindiniai efektyvumo kintamieji (*co-primary variables*): TDI, (*Transition Dyspnoea Index*), siekiant įrodyti ekvivalentiškumą, ir plotą po kreive ($AUC_{0-30 \text{ min}}$), standartizuotą FEV1 pokytį per 30 min. po vaisto dozės pavartojimo – siekiant įrodyti beklometazono/formoterolio pranašumą.

Antrinės vertinamosios baigtys buvo plaučių funkcijos vertinimas, simptomai, trukmė be simptomų ir pagalbinių vaistų vartojimas, St. George kvėpavimo anketa, 6 min ėjimo testas ir LOPL paūmėjimų dažnis.

Po 12 savaičių nustatyta, kad TDI rodiklis pagerėjo abiejose grupėse ir statistiškai patikimai nesiskyrė: 1,32 (0,87-1,77) beklometazono/formoterolio grupėje ir 1,15 (0,7-1,6) flutikazono/salmeterolio grupėje ($p=0,56$). 44,1% beklometazono/formoterolio grupės pacientų ir 43,0% flutikazono/salmeterolio grupės pacientų TDI rodiklis buvo ≥ 1 ($p=0,92$), o $AUC_{0-30 \text{ min}}$ koreguoti vidurkiai (95%PI) atitinkamai buvo 0,181 (0,16-0,19) ir 0,111 (0,09-0,12); 0,071 skirtumas statistiškai patikimas (0,05-0,1; $p<0,001$).

Nors šio tyrimo metu nustatytas statistiškai patikimas $AUC_{0-30 \text{ min}}$ skirtumas, jis nėra kliniškai reikšmingas LOPL sergantiems pacientams, ir nėra tiriamas vertinant vaistų efektyvumą gydant LOPL. Taip pat reikia pažymėti, kad tyrimo trukmė (tik 12 savaičių) yra per trumpa, kad galima būtų įvertinti ilgalaikį gydymo efektyvumą ir saugumą.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- Calverley (2010):

Visose trijose grupėse (beklometazono/formoterolio , budezonido/formoterolio ir formoterolio) nepageidaujamų reiškinių, rimtų nepageidaujamų reiškinių ar gydymo nutraukimo dėl šių reiškinių dažnis buvo panašus ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys buvo LOPL paūmėjimas (27-28% pacientų). Plaučių uždegimas pasireiškė 2,1 % beklometazono/formoterolio grupėje ir 2,9%, budezonido/formoterolio grupėje ir 0,4% formoterolio grupėje.

- FUTURE.

Su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis beklometazono/formoterolio grupėje (1,9 % vs. 6,3 %, $p=0,024$). Reikšmingų skirtumų vertinant gyvybinius rodiklius ar EKG tarp grupių nebuvo.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda		Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui		3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda		6 ■
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui		7 □
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, pogrupiui***		9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu		10 □

- *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., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

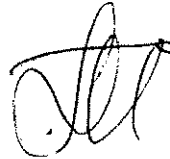
4. Išvada

Terapinė vertė: 8 balai.

Foster yra sudėtinis gliukokortikoido beklometazono dipropionato ir beta₂ adrenoreceptorių agonisto formoterolio preparatas. Kadangi vaisto sudėtinių dalių preparatai jau kompensuojamos LOPL gydyti, *Foster* naujumas vertinamas 2 balais – veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą.

Vienas pateiktų tyrimų parodė, kad beklometazono/formoterolio derinys yra neprastesnis už budezonido/formoterolio derinį. Kitas pateiktas tyrimas parodė, kad beklometazono/formoterolio derinys taip pat kaip flutikazono/salmeterolio derinys sumažina dusulį (vertinant pagal TDI skalę), ir statistiškai patikimai daugiau padidina FEV1 per 30 min po inhaliacijos (AUC_{0-30 min}). Tačiau šis rodiklis nėra kiniškai reikšmingas LOPL sergantiems pacientams ir nėra standartiškai nustatomas vertinant vaistų efektyvumą gydant LOPL. Taip pat reikia pažymėti, kad tyrimo trukmė (tik 12 savaičių) yra per trumpa, kad galima būtų įvertinti ilgalaikį gydymo efektyvumą ir saugumą. Įvertinus pateiktus duomenis konstatuojama, kad beklometazono/formoterolio derinys suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršinininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršinininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas

M. Kobzevaitė, tel: 8 5 212 4059; el.p. MartaKobzevaite@vvt.lt

J. Gulbinovič, tel: 8 673 06653; el.p. JolantaGulbinovic@vvt.lt

