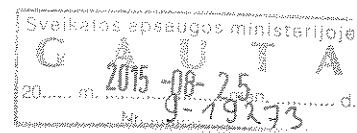


Gerb. E. Radlėnė,  
D. Prochorovai

2015-08-25



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

2015-08-25 Nr. 118/202-290  
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

**GAMMANORM** (žmogaus normalusis imunoglobulinas), 165mg/ml injekcinis tirpalas (s.c./i.m.)

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Suaugusiųjų ir vaikų, kuriems pasireiškia pirminis imunodeficito sindromas (PID), pakeičiamoji terapija. Pavyzdžiui:
  - įgimta agamaglobulinemija ir hipogamaglobulinemija;
  - įprastinis kintamas imunodeficitas (IKI);
  - sunkus kombinuotas imunodeficitas;
  - IgG poklasės imunodeficitas, pasireiškiantis pasikartojančiomis infekcijomis.
- Mielomos ar lėtinės limfocukozės (LLL), susijusios su sunkia antrine hipogamaglobulinemija ir pasikartojančiomis infekcijomis, pakeičiamoji terapija.

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

PID indikacija apima virš 150 retų ligų, kurių kodai TLK-10-AM sistema: Tam tikri sutrikimai, susiję su imuniniais mechanizmais.

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: Imunologiniai serumai ir imunoglobulinai: žmogaus normalieji imunoglobulinai, vartojami ne į kraujagysles. ATC J06BA01.

### Veikimo mechanizmas

Žmogaus normaliojo imunoglobulino sudėtyje esantys IgG antikūniai būdingi sveikai populiacijai. Vaistinio preparato tinkamos dozės gali padėti iki reikiamo lygio normalizuoti imunoglobulino G koncentraciją, kuris Pirminio imunodeficito sindromo atveju arba negaminamas, arba jo trūksta.

### Dozavimas

0,4- 0,8 g/kg per mėn. Įprasta dozė 0,6ml (100mg)/kg per savaitę

### 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 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

### 2.3. Siūlomas kompensuoti vaistinis preparatas ir jo farmacinė forma jau kompensuojama.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Chapel HM et al. *The Comparison of the Efficacy and Safety of Intravenous Versus Subcutaneous Immunoglobulin Replacement Therapy. J Clin Immunol 2000; 20: 94-100.*
2. Ochs HD et al. *Safety and Efficacy of Self-Administered Subcutaneous Immunoglobulin in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. J Clin Immunol 2006; 26: 265-273.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas? *	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas? 7*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo? 8	Balų suma
		Tinkamas <sup>6</sup>	Netinkamas <sup>6</sup>		Tinkamas <sup>6</sup>	Netinkamas <sup>6</sup>		
1. CHAPEL	1			0			1	2
2. HANS D.	0						1	1

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

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

- CHAPEL:

Atvira kryžminė studija. Buvo lyginamas poodinio (SC.Ig) ir intraveninio (IV.Ig) imunoglobulino pakaitinės terapijos efektyvumas ir saugumas. Po randomizacijos 30 pacientų padalinti į dvi grupes SC.Ig (n=16) ir IV.Ig (n=14) ir vienerius metus vartojo imunoglobuliną tik vienu jiems paskirtu vartojimo keliu, po 1 metų pacientams buvo skirtas alternatyvus gydymas ir vykdomas stebėjimas dar 1 metus. Į tyrimą įtraukti vyresni nei 13 m., pirminio imunodeficito sindromu (pagal PSO klasifikaciją), IgG poklasių deficitu ar specifinių IgG deficitu sergantys pacientai, nepriklausomai nuo to ar prieš tai buvo gydyti IgG terapija. Iš viso 4 pacientai nebuvo prieš tai gydyti Ig, todėl jiems prieš tyrimą buvo skirtos įsotinanamosios i/v Ig dozės, kol buvo pasiekta pastovi terapinė koncentracija. Pacientams skirtos vienodos Ig dozės, nepriklausomai nuo vartojimo būdo (tačiau dozės skyrėsi tarp šalių: Anglijoje 400 mg/kg per mėn.; Švedijoje 600 mg/kg per mėn.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo infekcijų skaičius ir jų sunkumas abiejų tyrimo etapų metu (sunkios ir vidutinio sunkumo), išreikštas balais. Infekcijų kriterijai buvo iš anksto apibrėžti. Antrinės vertinamosios baigtys buvo infekcijų trukmė ir dėl infekcijų praleistų darbo/mokyklos dienų skaičius.

Lyginant infekcijų dažnį (4,12 IV vs 3,82 SC), jų sunkumą, trukmę bei praleistų mokyklos/darbo dienų skaičių tarp SC ir IV pacientų grupėse statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta.

- HANS D.

Atviras, nerandomizuotas tyrimas gydymo poodiniu imunoglobuliniu saugumui ir efektyvumui įvertinti pacientams, sergantiems pirminio imunodeficito sindromu. Atrinkti 68 PID sergantys, vyresni nei 2 m., sveriantys  $\geq 10$  kg pacientai, kurie bent 4 mėn. buvo gydomi intraveniniu imunoglobuliniu. Visi pacientai pradėjo poodinio imunoglobulino terapiją po išplovimo fazės, trukusios bent 3 mėn. Vidutinė poodinio imunoglobulino dozė buvo 158 mg/kg per savaitę.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo per 12 mėnesių pasireiškusios sunkios bakterinės infekcijos. Infekcijos kriterijai buvo apibrėžti iš anksto. Antrinės vertinamosios baigtys buvo kitos infekcijos, neatitinkančios sunkių bakterinių infekcijų kriterijų; karščiavimo epizodų trukmė; antibiotikų vartojimo laikas; praleistų dėl infekcijos mokyklos/darbo dienų skaičius; praleistų ligoninėje dienų dėl infekcijos skaičius.

Vertinant galutinius rezultatus atsižvelgta tik į pacientus, gydytus efektyvumo fazėje visus 12 mėn. Buvo užregistruotos 2 sunkios bakterinės infekcijos (abi pneumonijos). Iš viso 49 pacientai turėjo kitokių infekcijų. Metinis infekcijų dažnis buvo 4,43 infekcijos pacientui per metus (daugiausia sinusitas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija). Registruoti 9 febrilūs karščiavimo epizodai. Praleistų darbo/mokyklos dienų dėl infekcijos dažnis buvo 3,7 dienos pacientui per metus. Hospitalizavimo dėl infekcijos dažnis buvo 0,23 dienos pacientui per metus.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

- CHAPEL:

Vaisto saugumas buvo vertintas atsižvelgiant į nepageidaujamų reakcijų kiekį, pobūdį ir sunkumą. Sunkių nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių būtų reikėję nutraukti vaistų skyrimą nebuvo. Nepageidaujamų reakcijų dažnis i/v grupėje buvo 5%; s/c grupėje 10,4% - dauguma vaisto vartojimo vietos skausmas ar paraudimas. Neįskaičiuojant šių vietinių reakcijų, nepageidaujamų reakcijų dažnis s/c grupėje buvo 3,3%. I/v grupėje kiek dažniau pasireiškė galvos skausmas ir nuovargis. Tiek s/c, tiek i/v vartojamo imunoglobulino saugumas yra panašus.

- HANS D.

Dažniausias su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo injekcijos vieta lengva ar vidutinio sunkumo reakcija (91%). 96% šių reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo, truko 1-2 dienas ir nereikalavo gydymo. Tęsiant gydymą poodiniu imunoglobuliniu, šių reakcijų dažnis mažėjo. Kitas dažnas nepageidaujamas poveikis, susijęs su gydymu, buvo galvos skausmas (48%). Nustatytas galvos skausmo, susijusio su poodinio imunoglobulino terapija, dažnis buvo 1,6%.

## 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 sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*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 vaistu indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

## 4. Išvada


Terapinė vertė balais – nenustatyta

Gammanorm, tai žmogaus normalusis imunoglobulinas, vartojamas po oda ar į raumenis, kuris jau kompensuojamas imunodeficitui su vyraujančiais antikūnų defektais (TLK-10-AM kodas: D80) gydyti. Pareiškėjas prašo įrašyti Gammanorm į kompensuojamųjų vaistinių preparatų sąrašą „Tam tikriems sutrikimams, susijusiems su imuniniais mechanizmais“ gydyti, nurodydamas, kad tokių sutrikimų gali būti apie 150, tačiau TLK-10-AM kodų nepateikia.

Pateiktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pirminiu imunodeficitu sergantys pacientai, duomenys rodo, kad į poodį švirkščiamas imunoglobulinas yra toks pat efektyvus kaip į veną švirkščiamas imunoglobulinas.

Kadangi pareiškėjas nenurodė aiškios indikacijos, kuriai siūlo vaistą kompensuoti, o vertinimui pateiktuose tyrimuose dalyvavo pirminiu imunodeficitu (liga, kuriai imunoglobulinas jau kompensuojamas) sergantys pacientai, terapinė nauda negali būti nustatyta.

Viršininkas

 Gintautas Barcys

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

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