

D. Pačiorovaitis
2015 10 19

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
2015-10-19 d.
Nr. 9-23874



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2015-10-19 Nr. (MS) AFR-
I Nr. 350

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

INVOKANA (kanagliflozinas), plėvele dengtos tabletės, 100mg N30 ir 300mg N30.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Invokana skirtas suaugusiesiems nuo 18 metų ir vyresniems, sergantiems II tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolei gerinti.

Monoterapija

Kai vien dieta ir fiziniai pratimai tinkamai nesureguliuoja glikemijos pacientams, kuriems metformino vartojimas laikomas netinkamu dėl netoleravimo ar kontraindikacijų.

Papildomas gydymas

Papildomas gydymas kartu su kitais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, kai šie vaistiniai preparatai kartu su dieta ir fiziniiais pratimais neužtikrina tinkamos glikemijos kontrolės

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

2 tipo cukrinis diabetas (E11).

1.4. Siūdomi apribojimai

Kanagliflozinas skiriamas kartu su metforminu ir sulfonilkarbamidais, kai gydymas metforminu ir sulfonilkarbamidais neužtikrina tinkamos glikemijos kontrolės. Kai netoleruojamas metforminas, kanagliflozinas skiriamas kartu su sulfonilkarbamidais, kai gydymas sulfonilkarbamidais neužtikrina tinkamos glikemijos kontrolės.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: vaistiniai preparatai cukriniam diabetui gydyti, kiti gliukozės koncentracijas kraujyje mažinantys vaistai, išskyrus insulinus, ATC kodas – A10BX11.

Veikimo mechanizmas

Kanagliflozinas yra SGLT2 inhibitorius. SGLT2 (bendras natrio ir gliukozės nešiklis 2; *angl. sodium glucose co-transporter 2*), esantis artimuosiuose inkstų kanalėliuose, yra atsakingas už didžiausios dalies filtruotos gliukozės reabsorbciją iš kanalėlių spindžio. Slopindamas SGLT2, kanagliflozinas mažina filtruotos gliukozės reabsorbciją ir gliukozės inkstuose slenkstį (RT_G), todėl padidėja gliukozės ekskrecija su šlapimu (GEŠ), sumažėja padidėjusios gliukozės koncentracijos kraujyje pacientams, sergantiems nuo insulino nepriklausomo mechanizmo 2 tipo diabetu. Dėl SGLT2 slopinimo padidėjus GEŠ, kartu pasireiškia osmosinė diurezė, o dėl diurezinio poveikio mažėja sistolinis kraujospūdis. Dėl GEŠ padidėjimo netenkama kalorijų ir todėl mažėja kūno masė.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė kanagliflozino dozė yra 100 mg vieną kartą per parą. Pacientams, kurie toleruoja 100 mg kanagliflozino dozę vieną kartą per parą, kurių aGFG < 60 ml/min./1,73 m² arba KIKr < 60 ml/min. ir kuriems reikia griežtesnės glikemijos kontrolės, dozę galima padidinti iki 300 mg per burną vartojamo kanagliflozino vieną kartą 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 patogeneziškai gydyti	5 □

2.3. Empagliflozinas yra konkurencinis natrio-gliukozės vienakrypčio nešiklio 2 (SGLT2) inhibitorius. Jis slopina gliukozės reabsorbciją iš glomerulų filtrato atgal į kraujotaką. Empagliflozinas priklauso naujai vaistų grupei su nauju veikimo mechanizmu II tipo CD gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- **CANTATA-D2**, Schernthaner G. et al. *Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial. Diabetes Care. 2013 Sep;36(9):2508-15. doi: 10.2337/dc12-2491. Epub 2013 Apr 5. Erratum in: Diabetes Care. 2013 Dec;36(12):4172.*

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 tiriama ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. CANTATA-D2	1			1			1	3

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- **CANTATA-D2**

Randomizuotas, dvigubai aklas, aktyvios kontrolės, 3 fazės 52 sav. trukmės klinikinis tyrimas, lyginantis kanagliflozino ir sitagliptino efektyvumą ir saugumą pacientams, kuriems nepavyksta 2 tipo cukrinio diabeto kontroliuoti metformino ir sulfonilšlapalo deriniu. Pacientams, vartojusiems metformino ir sulfonilšlapalo derinį (maksimalias ar beveik maksimalias dozes) papildomai buvo skirta 300 mg kanagliflozino (n=755) arba 100 mg sitagliptino (n=100). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo HbA_{1c} pokytis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis, sistolinis kraujo spaudimas, kūno svorio procentinis pokytis, trigliceridų ir DTL-cholesterolio koncentracijos pokytis. Duomenys buvo analizuojami pagal tyrimą pradėjusių pacientų duomenis (ITT, *intention to treat*), siekiant įrodyti, kad kanagliflozinas nėra prastesnis už sitagliptiną (*non-inferiority*). Nustačius, kad kanagliflozidas yra ne prastesnis, bus atlikta pranašumo analizė. Pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, kanagliflozinas buvo ne blogesnis nei sitagliptinas mažinant HbA_{1c}: vidutiniškai -1,03 % (-11,3 mmol/mol) ir -0,66 % (-7,2 mmol/mol) atitinkamai. Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotų vidurkių skirtumas kanagliflozino ir sitagliptino grupėse buvo -0,37 % (95 % PI: nuo -0,5 iki -0,25) arba -4,0 mmol/mol (95 % PI: nuo -5,5 mmol/mol iki -2,7 mmol/mol). Kadangi viršutinė 95% pasikliautinio intervalo riba buvo žemesnė nei iš anksto pasirinkta 0,3 % riba, nustatyta kad, kanagliflozinas nėra prastesnis už sitagliptiną. Atliekant papildomą rezultatų analizę nustatyta, kad kanagliflozinas yra pranašesnis už sitagliptiną. Kanagliflozino grupėje didesnė pacientų dalis pasiekė HbA_{1c} <7 % lyginant su sitagliptino grupe: atitinkamai 47,6 % vs 35,5 %; HbA_{1c} < 6,5 pasiekė atitinkamai 22,5 % vs 18,9 %). Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius kanagliflozino grupėje sumažėjo statistiškai reikšmingai labiau lyginant su sitagliptino (mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas: -1,3 mmol/l; p<0,001). Kūno masė kanagliflozino grupėje sumažėjo labiau (mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas: -2,4 kg; p<0,001). Sistolinis kraujo spaudimas labiau sumažėjo kanagliflozino grupėje: -5,1 mmHg vs 0,9 mmHg; pp<0,001). Kanagliflozino grupėje DTL-cholesterolio koncentracija padidėjo labiau lyginant su sitagliptino grupe (mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas 7,0 % [95% PI nuo 4,6 % iki 9,3 %]) . MTL- cholesterolio taip pat reikšmingai

labiau padaugėjo kanagliflozino grupėje (mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas 6,4 % [95% PI nuo 1,7 iki 11,2]). Abiejose grupėse pastebėtas nežymus trigliceridų koncentracijos padidėjimas.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

- CANTATA-D2

Nepageidaujamų reakcijų kiekis kanagliflozino ir sitagliptino grupėse buvo panašus: 76,7 % vs 77,5 % atitinkamai. Rimtų nepageidaujamų reakcijų, ar nepageidaujamų reakcijų lėmusių gydymo nutraukimą abiejose grupėse buvo nedaug. Kanagliflozino grupėje statistiškai reikšmingai dažnesnės buvo lytinių takų infekcijos (vulvovaginitas moterims ir balanitas vyrams), tačiau infekcijos buvo nesunkios, lėmė 1 paciento gydymo nutraukimą ir buvo sėkmingai gydomos įprastiniais priešgrybeliniais preparatais. Taip pat kanagliflozino grupėje buvo kiek daugiau nepageidaujamų reiškinių, susijusių su osmosine diureze (troškulys, polakiurija- neįprastai dažnas šlapinimasis dieną). Pacientų, patyrusių bent vieną hipoglikemijos epizodą, procentinė dalis kanagliflozino ir sitagliptino grupėse buvo panaši : 43,2 % ir 40,7 % atitinkamai. Sudėtingų hipoglikemijos epizodų abiejose grupėse pasitaikė taip pat panašiu dažniu.

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 checked="" 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.).

1. Išvada

Terapinė vertė: 10 balų

97 % pacienčių nutraukė gydymą. Dažniausia nutraukimo priežastis buvo ligos progresavimas : 51 % gydomųjų chemoterapija (su platina, ar be jos) ir 38 % gydomųjų bevacizumabu. Dėl nepageidaujamų reiškinių gydymas dažniau buvo nutrauktas chemoterapijos+ bevacizumabo grupėse (25 % vs 16 %). Po 20,8 mėn. 60 % tiriamųjų populiacijos buvo mirę. ≥ 2 laipsnio hipertenzija dažniau pasireiškė grupėse, kuriose prie įprastos chemoterapijos papildomai pridėta bevacizumabo, palyginus su grupėmis, kuriose bevacizumabo nebuvo skirta : atitinkamai 25 % vs 2 %; $p < 0,001$. Pacienčių, nutraukusių gydymą dėl hipertenzijos nebuvo. Taip pat grupėse, kurioms papildomai buvo skirta bevacizumabo dažniau pasireiškė gastrointestininės ir genitourinarinės fistulės , palyginus su grupėmis, kuriose bevacizumabo nebuvo skirta: 6 % vs 0 %, $p = 0,002$), taip pat bevacizumabo grupėse dažniau pasitaikė ≥ 3 laipsnio tromboembolinių įvykių: 8 % vs 1 %, $p = 0,001$). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp ≥ 4 laipsnio neutropenijos, ≥ 3 laipsnio febrilios neutropenijos ir ≥ 2 laipsnio skausmo dažnių, grupėse nebuvo.

• *Penson*

Šio klinikinio tyrimo publikacijoje aprašomi duomenys, skirti bevacizumabo saugumo vertinimui nesisiskiria nuo jau aprašytos to paties kilinikinio tyrimo (GOG 240) publikacijos (*Tewari*).

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., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

2. Išvada

Terapinė vertė: 11 balų.

Bevacizumabas – rekombinacinis monokloninis antikūnas, prisijungiantis prie kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (VEGF) ir taip blokuojantis jo prisijungimą prie receptorių (VEGFR-1 ir VEGFR-2) – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu suaugusiųjų pacienčių persistuojančiai, recidyvusiai ar metastazavusiai gimdos kaklelio karcinomai, gydyti. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, bevacizumabas derinyje su cisplatina ir paklitakseliu arba derinyje su topotekanu ir paklitakseliu, pacienčių, sergančių persistuojančia, recidyvusiai ar

Kanagliflozinas – SGLT2 inhibitorius – priklauso naujai vaistų grupei su nauju veikimo mechanizmu II tipo cukriniam diabetui gydyti. Šiuo metu yra vertinami dar du vaistiniai preparatai (empagliflozinas ir dapagliflozinas), priklausantys tai pačiai grupei kaip ir kanagliflozinas.

Pareiškėjas pateikė tik vieno klinikinio tyrimo duomenis. Šio tyrimo metu kanagliflozinas buvo lyginamas su sitagliptinu pridėjus jų prie metformino ir sulfoniškarnamido derinio. Tyrimo metu įrodyta, kad kanagliflozinas geriau negu sitagliptinas kontroliavo glikemiją. Tačiau vaistų efektyvumas vertinant atokiausias komplikacijas ir įtaką kardiovaskuliniam sergamumui ir mirštamumui nežinoma.

Pareiškėjas pasiūlė vaisto skyrimo apribojimus:

- Kanagliflozinas skiriamas
 - kartu su metforminu ir sulfonilkarbamidais, kai gydymas metforminu ir sulfonilkarbamidais neužtikrina tinkamos glikemijos kontrolės;
 - Kai netoleruojamas metforminas, kanagliflozinas skiriamas kartu su sulfonilkarbamidais, kai gydymas sulfonilkarbamidais neužtikrina tinkamos glikemijos kontrolės.

Pareiškėjo pateiktas vienas klinikinis tyrimas nepagrindžia abiejų siūlomų indikacijų. Šiuo metu kompensuojami įvairių grupių vaistai nuo diabeto. Pareiškėjas pateikė vieno tyrimo, lyginančio kanagliflozino ir sitagliptino, duomenis. Vien šio tyrimo nepakanka, kad galima būtų tvirtinti, kad kanagliflozinas turi pridėtinę terapinę vertę. Tarnyba, įvertinusi turimus duomenis, mano, kad kanagliflozinas, kaip ir kiti SGLT2 inhibitoriai, suteikia papildomą terapinę pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršinininkas



Gintautas Barcys

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

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