

E. Roškienė
D. Prochocė
2015 08 19

Sveikatos apsaugos ministerijoje
CAUTA
2015-08-19
Nr. 9-18961



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

2015-08-19 Nr. 1410/KR-262
I Nr.

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SARAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

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

OFEV (nintedanibas); minkštosios kapsulės; 100 mg ir 150 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Ofev yra skirtas suaugusiųjų idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) gydymui.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)
Idiopatinė plaučių fibrozė (J84.1)

1.4. Siūlomi apribojimai
Nesiūloma.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: vaistiniai preparatai nuo vėžio, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas -- L01XE31

Veikimo mechanizmas

Nintedanibas yra mažos molekulinės tirozinkinazės inhibitorius, įskaitant trombocitų išskiriamo augimo faktoriaus receptorius (TAFR) α ir β , fibroblastų augimo faktoriaus receptorius (FAFR) 1-3 bei KEAFR 1-3. Nintedanibas konkurenciniu būdu prisijungia prie šių receptorių adozintrifosfato (ATF) prisijungimo vietos ir užblokuoja signalų perdavimą ląstelės viduje. Be to, nintedanibas

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žemaičių g. 139A, LT-09130 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

slopina Flt-3 (Fms kaip tirozinproteinkinazė), Lck (specifinę limfocitų tirozinproteinkinazę), Lyn (tirozinproteinkinazę lyn) ir Src (protoonkogeno tirozinproteinkinazę src) kinazes. Nintedanibas slopina FAFR ir TAFR signalizuojančias kaskadas, kurios labai būtinos plaučių fibroblastų / miofibroblastų, t. y. ląstelių, kurios yra idiopatinės plaučių fibrozės patologijos požymis, proliferacijai, migracijai ir diferenciacijai. Dabartiniu metu nėra visiškai išaiškinta, kaip nintedanibo sukeltas KEAFR slopinimas ir jo antiangiogeninis aktyvumas veikia IPF patologiją.

Dozavimas

Rekomenduojama nintedanibo dozė yra 150 mg. Ji vartojama du kartus per parą, maždaug kas 12 valandų.

100 mg dozė, vartojama du kartus per parą, rekomenduojama pacientams, kurie netoleruoja 150 mg dozės, vartojamos du kartus per parą.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kita vaistinio preparato forma, 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 checked="" type="checkbox"/>

2.3. Nintedanibas – nauja veiklioji medžiaga, skirta idiopatinei plaučių fibrozei, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014; 370:2071-2082 (INPULSIS-1 ir INPULSIS-2)*

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**		
INPULSIS-1 ir INPULSIS-2	1			1			1	3

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 – du identiški klinikiniai tyrimai: randomizuoti, dvigubai akli, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojami. Tyrimų tikslas – įvertinti 150 mg x 2 nintedanibo efektyvumą ir saugumą gydant idiopatinę plaučių fibrozę (IPF) sergančius pacientus. Į tyrimus buvo įtraukti ≥ 40 metų pacientai, kuriems IPF diagnozuota per paskutinius 5 metus, kurių forsuotas gyvybinis tūris (FGT) buvo $\geq 50\%$ numatyto lygmens ar anglies monoksido difuzija plaučiuose – 30-79% numatyto lygmens. Pacientai tyrimo laikotarpiu galėjo vartoti 15 mg prednizono (ar ekvivalentišką dozę), jei dozė buvo stabili ≥ 8 savaites iki atrankos.

Po atrankos pacientai buvo randomizuoti santykiu 3:2 vartoti 150 mg x 2 nintedanibo ar placebo 52 savaites.

Pagrindinė vertinamoji abiejų tyrimų baigtis buvo metinis FGT mažėjimo greitis (ml/metus). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys – laikas iki ligos pablogėjimo, gyvenimo kokybės vertinimo pagal SGRQ klausimyną pokytis nuo pradinio lygmens.

513 pacientų buvo įtraukti į INPULSIS-1 (309:204) ir 548 į INPULSIS-2 (329:219) tyrimą. Tyrimo rezultatai parodė, kad FGT pokytis buvo statistiškai patikimai mažesnis nintedanibo grupėje negu placebo grupėje: INPULSIS-1: -114,7 ml/metus nintedanibo grupėje ir -139,9 ml/metus placebo grupėje, skirtumas 125,3 ml/metus (95% PI 77,7-172,8; $p < 0,001$); INPULSIS-2: atitinkamai -113,6 ml/metus ir 207,3 ml/metus, skirtumas 93,7 ml/metus (95% PI 44,8-142,7; $p < 0,001$). Iš anksto numatyta abiejų tyrimų pagrindinės vertinamosios baigties bendra analizė parodė statistiškai patikimą skirtumą nintedanibo naudai.

Vertinant laiką iki ūminio ligos pablogėjimo statistiškai patikimo skirtumo tarp grupių nenustatyta. Vertinant gyvenimo kokybę pagal SGRQ, statistiškai patikimo skirtumo nenustatyta INPULSIS-1 tyrimo metu, tačiau INPULSIS-2 tyrimo metu nustatytas statistiškai patikimai mažesnis gyvenimo kokybės pablogėjimas nintedanibo grupėje. Bendra abiejų tyrimų gyvenimo kokybės pokyčio analizė, statistiškai patikimo skirtumo tarp grupių nenustatė.

Iš anksto numatyta bendra abiejų tyrimų analizė nustatė, kad mirčių skaičius nuo bet kokios priežasties tarp grupių nesiskyrė.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausiai pasireiškusios su nintedanibo vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas, pilvo skausmas, sumažėjęs apetitas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

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 checked="" 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 □

*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.).

4. Išvada

Terapinė vertė – 12 balų

Nintedanibas – nauja veiklioji medžiaga, skirta gydyti idiopatinei plaučių fibrozei, kuriai iki šiol specifinio gydymo nebuvo. Klinikiniai tyrimai parodė, kad idiopatine plaučių fibroze sergančių pacientų, vartojančių nintedanibą, forsuota gyvybinė plaučių talpa per metus sumažėja statistiškai patikimai mažiau negu vartojančių placebo. Vaistas suteikia pridėtinę terapinę naudą daliai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu.

Viršininkas



Gintautas Barcys