

2015-04-16
9-10053

PAŠTU NEBUS SIUNCIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2015-04-16

Nr. (118) ARS -

Nr. 1111



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

SPIRIVA RESPIMAT (tiotropio bromidas), įkvepiamasis tirpalas, 2,5 µg /išpurškime.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

LOPL

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) palaikomasis bronchų plečiamasis gydymas, simptomų lengvinimas.

Astma

Sergantiems astma suaugusiems žmonėms, kurie šiuo metu gydomi palaikomoju įkvepiamųjų kortikosteroidų (≥ 800 µg budenozido/per parą arba jam atitinkamu preparatu) ir ilgo poveikio β_2 agonistų deriniu bei kuriems per praėjusius metus pasireiškė vienas ar daugiau sunkių astmos paūmėjimų, palaikomasis bronchų plečiamasis gydymas bei jo papildymas.

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

Astma (J45).

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: kiti inhaliaciniai vaistai obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti, anticholinerginiai vaistai, ATC kodas – R03B B04.

Veikimo mechanizmas

Tiotropio bromidas yra ilgai veikiantis, specifinis muskarino receptorių blokatorius. Jo trauka muskarino M_1 - M_5 receptoriams yra panaši. Preparatas, konkurenciniu būdu laikinai prisijungęs prie kvėpavimo takų lygiuosiuose raumenyse esančių M_3 receptorių, naikina cholinerginį (bronchus sutraukiantį) acetilcholino poveikį, todėl bronchų lygieji raumenys atsipalaiduoja. Poveikis priklauso nuo dozės dydžio ir trunka ilgiau negu 24 valandas. Kadangi anticholinerginio preparato tiotropio bromido sudėtyje yra ketvirtinis azotas, todėl inhaliuotas medikamentas bronchus veikia lokaliai ir selektyviai: terapinį poveikį kvėpavimo takams gali sukelti tokia dozė, kokia sisteminio anticholinerginio poveikio dar nedaro.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė suaugusiam žmogui yra 5 mikrogramai tiotropio, t. y. du išpurškimai iš Respimat inhaliatoriaus. Ji įkvepiama kartą per parą, tokiu pačiu dienos metu.

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 checked="" 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. Tiotropio bromidas – naujas anticholinerginis vaistas astmai gydyti. Šiuo metu astmai gydyti kompensuojamas ipratropiumo bromidas. Nors šie du vaistai priklauso tai pačiai vaistų grupei – anticholinerginiai vaistai – ir priskiriami tam pačiam ATC ketvirtam lygmeniui, tačiau jų klinikinis panaudojimas skiriasi. Ipratropiumas skirtas astmos paūmėjimui (priepuoliui) gydyti kartu su trumpai veikiančiais β_2 adrenomimetikais. Tiotropiumas yra ilgai veikiantis anticholinerginis vaistas, naudojamas palaikomajam gydymui.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *PrimoTina-asthma (2012). Kerstjens H, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med 2012; 367:1198-1207.*

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**		
PrimoTinA-asthma 1 & 2	1			1			1	

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

PrimoTinA-asthma 1 & 2 – tai du replikuoti, randomizuoti, dvigubai akli, placebo kontroliuojami tyrimai, kurių metu buvo lyginamas išpurškiamo įkvėpiamo tiotropio bromido tirpalo ir placebo efektyvumas ir saugumas vartojant juos papildomai su inhaliaciniais glukokortikoidais ir ilgo poveikio beta agonistais (LABA). Tyrime dalyvavo 18-75 metų pacientai, 5 metus ar ilgiau sergantys bronchine astma, kuri buvo diagnozuota iki 40 metų. Pacientų ACQ-7 rodiklis turėjo būti 1,5 ar didesnis ir sutrikusi oro tėkmė ($FEV1 \leq 80\%$ numatyto rodmens po bronchodilatatorių ir $FVC \leq 70\%$ praėjus 30 min po 4x100 µg salbutamolio ar 4x90 µg albuterolio inhaliacijos skringo vizito metu nepaisant nuolatinio kortikosteroidų, atitinkančio ≥ 800 µg budezonido, vartojimo. Atrinkti pacientai po 4 savaičių skringo periodo buvo randomizuoti vartoti papildomą gydymą tiotropiu (2 išpurškimus po 2,5 µg) arba placebo kartu su prieš tyrimą vartota didele inhaliacinių gliukokortikoidų doze ir LABA. Taip pat buvo leista kartu vartoti ilgai veikiančio teofilino, leukotrienų antagonistų, anti-IgE antikūnų ir geriamųjų kortikosteroidų (≤ 5 mg per parą), jei dozė išliko pastovi per 4 savaites prieš įtraukiant į tyrimą. Prieikus buvo leista vartoti inhaliuojamo salbutamolio ar albuterolio. Pagrindinę sudėtinę vertinamąją baigtį sudarė didžiausias FEV1 (po trijų valandų po vaisto vartojimo) ir mažiausias FEV1 24 savaitę (abiejų rodiklių pokytis nuo pradinio lygmens). Trečiasis pagrindinės vertinamosios baigties komponentas buvo laikas iki pirmo sunkaus astmos paūmėjimo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo didžiausias ir mažiausias FEV1 kiekvieno vizito metu, laikas iki pirmo astmos paūmėjimo, gyvenimo kokybės vertinimas (AQLQ).

Iš 1335 patikrintų asmenų 912 buvo randomizuota. Abiejuose tyrimuose 409 pacientai vartojo tiotropiumo ir 405 – placebo.

Tyrimo rezultatai parodė, kad 24 sav. vidutinis didžiausio FEV1 pokytis buvo didesnis tiotropio grupėje negu placebo grupės: skirtumas 1 tyrime buvo 86 ± 34 ml ($p=0.01$) ir 2 tyrime 154 ± 32 ml ($p<0,001$). Mažiausias FEV1 taip pat labiau pagerėjo tiotropio grupėje ir buvo 88 ± 31 ml ($p=0,01$) ir 111 ± 30 ml ($p<0,001$), atitinkamai 1 ir 2 tyrime. Tiotropis pailgino laiką iki pirmo sunkaus paūmėjimo (282 dienos vs. 226 dienos), tačiau laiko mediana buvo nepasiekta. Tiotropio grupėje 122/453 pacientams (26,9%), o placebo grupėje 149/454 (32,8%) pacientams pasireiškė bent vienas sunkus paūmėjimas. Dėl paūmėjimo hospitalizuota buvo 16 tiotropio ir 20 placebo grupės pacientų. ACQ-7 ir AQLQ pokyčiai buvo maži ir nepasiekė minimalaus kliniškai reikšmingo rodmens.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus grupėse. Tiotropimo grupėje sy vaistų susijusių nepageidaujamų poveikių nustatyta 26 iš 456 pacientų (5,7%), o placebo grupėje 21 iš 456 pacientų

(4,6%). Burnos džiūvimas buvo registruotas 8 (1,8%) tiotropio pacientams ir 3 (0,7%) placebo pacientams.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Tiotropio bromidas skirtas vartoti astma sergantiems suaugusiems žmonėms, kurie šiuo metu gydomi palaikomuoju įkvepiamųjų kortikosteroidų ($\geq 800 \mu\text{g}$ budenozido/per parą arba jam atitinkamu preparatu) ir ilgo poveikio β_2 agonistų deriniu bei kuriems per praėjusius metus pasireiškė vienas ar daugiau sunkių astmos paūmėjimų, palaikomasis bronchų plečiamasis gydymas bei jo papildymas. Klinikinio tyrimo metu tiotropis buvo lyginamas su placebo ir turėjo būti vartojamas kaip papildomas vaistas kartu su didele inhaliuojamų gliukokortikoidų doze ir ilgo poveikio β_2 agonistu. Tačiau pradiniai pacientų duomenys rodo, kad ne visi pacientai tyrimuose vartojo inhaliacinių gliukokortikoidų ir ilgai veikiančių beta agonistų, ju dozės taip pat nenurodytos. Nenurodyta, kiek trumpo veikimo β_2 agonistų vartojo pacientai, ir ar keitėsi kitų vartotų vaistų dozės.

Atsižvelgiant į tai, kad GINA 15 tiotropis nurodytas kaip viena iš alternatyvų, kai liga nepakankamai kontroliuojama inhaliuojamo kortikosteroido ir ilgai veikiančio beta agonisto deriniu.

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, pogrūpiui	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, pogrūpiui***	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 pogrūpis – 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 balais – 10 balų

Tiotropio bromidas – naujas anticholinerginis vaistas astmai gydyti. Šiuo metu astmai gydyti kompensuojamas ipratropiumo bromidas. Nors šie du vaistai priklauso tai pačiai vaistų grupei – anticholinerginiai vaistai – ir priskiriami tam pačiam ATC ketvirtam lygmeniui, tačiau jų klinikinis panaudojimas skiriasi. Ipratropiumas skirtas astmos paūmėjimui (priepuoliui) gydyti kartu su trumpai veikiančiais beta₂ adrenomimetikais. Tiotropiumas yra ilgai veikiantis anticholinerginis vaistas, naudojamas palaikomajam gydymui.

Klinikinio tyrimo metu tiotropis buvo lyginamas su placebo ir turėjo būti vartojamas kaip papildomas vaistas kartu su inhaliuojamu gliukokortikoidu ir ilgo poveikio β_2 agonistu. Tačiau pradiniai pacientų duomenys rodo, kad ne visi pacientai tyrimuose vartojo inhaliacinių gliukokortikoidų ir ilgai veikiančių beta agonistų, jų dozės taip pat nenurodytos. Nenurodyta, kiek trumpo veikimo β_2 agonistų vartojo pacientai, ir ar keitėsi kitų vartotų vaistų dozės. Tai apsunkina vaisto terapinės naudos vertinimą.

Atsižvelgiant į klinikinių tyrimų rezultatus ir neaiškumus bei GINA 15 gairių, kur tiotropio bromidas nurodytas kaip viena iš alternatyvų, kai liga nepakankamai kontroliuojama inhaliuojamo kortikosteroido ir ilgai veikiančio beta agonisto deriniu, tiotropio bromido terapinė nauda vertinama 6 balais - vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršininkas



Gintautas Barcys