

2015-05-25
3-12950

PAŠTU NEBŪS 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

2015-05-25 Nr. 185
185

€
euras.lt

**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
JARDIANCE (empagliflozinas), plėvele dengtos tabletės, 10 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Jardiance skirtas II tipo cukrinio diabetu sergantiems suaugusiesiems gydyti, siekiant pagerinti glikemijos kontrolę.

Monoterapija

Kai vien dieta ir fizinis krūvis pacientams, kuriems gydymas metforminu laikomas netinkamu dėl netoleravimo, neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės.

Papildomas kombinuotas gydymas

Kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, kai pastarieji kartu su dieta ir fiziniu krūviu reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrina.

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

2 tipo cukrinis diabetas (E11).

1.4. Siūlomi apribojimai

Sudėtiniam gydymui:

- Kartu su sulfonilslapalo dariniu, kai netoleruojamas metforminas, ir kai skiriant viena sulfonilslapalo darinį norimas efektas nepasiekiamas.
- kartu su kitais dviem vaistais nuo diabeto, jei gydant 3 mėn. ir ilgiau dviejų vaistų maksimaliomis toleruojamomis dozėmis nepasiekta norimo tikslo, t. y. HbA1c yra 7.0 proc. arba daugiau.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Komentaras: Pareiškėjas turėtų pagrįsti, kuo remiantis siūlo pirmąjį apribojimą „Kartu su sulfonilslapalo dariniu, kai netoleruojamas metforminas, ir kai skiriant vieną sulfonilslapalo darinį norimas efektas nepasiekiamas“. Jis nėra patvirtintas klinikiniais tyrimais. Abi vaistų grupės ir sulfamilslapalo dariniai ir empagliflozinas gali sukelti hipoglikemiją, todėl juos derinant hipoglikemijos pavojus dar labiau padidėja. Kitose šalyse rekomenduojama empagliflozino skirti kartu su metforminu, kai netoleruojami sulfamilslapalo dariniai ar kai yra didelė hipoglikemijos rizika. Taip pat turėtų sukonkretinti antrąjį apribojimą „kartu su kitais dviem vaistais nuo diabeto, jei gydant 3 mėn. ir ilgiau dviem vaistų maksimaliomis toleruojamomis dozėmis nepasiekta norimo tikslo, t. y. HbA1c yra 7,0 proc. arba daugiau“, nurodant vaistinių preparatų grupes pagal atliktų klinikinių tyrimų duomenis.

Farmakoterapinė grupė: vaistai nuo cukrinio diabeto, kiti gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistai, išskyrus insulinus, ATC kodas – A10BX12

Veikimo mechanizmas

Empagliflozinas yra grįžtamas, labai stiprus (IC₅₀ iš 1,3 nmol) ir selektyvus konkurencinis natrio-gliukozės vienakrypčio nešiklio 2 (SGLT2) inhibitorius. Empagliflozinas nestopina kitų gliukozės nešiklių, kurie perneša gliukozę į periferinius audinius ir yra 5000 kartų selektyvesnis SGLT2 nešikliui nei SGLT1, pagrindiniam nešikliui, atsakingam už gliukozės absorbciją žarnose. SGLT2 raiška ypač didelė inkstuose, kituose audiniuose jo raiškos visiškai nėra arba ji labai maža. Jis, kaip svarbiausias nešiklis, yra atsakingas už gliukozės reabsorbciją iš glomerulų filtrato atgal į kraujotaką. Pacientų, sergančių II tipo cukriniu diabetu ir hiperglikemija, organizme didesni gliukozės kiekiai yra filtruojami ir reabsorbuojami.

Empagliflozinas, sumažindamas gliukozės reabsorbciją inkstuose, pagerina glikemijos kontrolę pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu. Gliukozės kiekis, pašalinamas iš inkstų šiuo mechanizmu, priklauso nuo gliukozės koncentracijos kraujyje ir nuo GFG. SGLT2 slopinimas pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu ir hiperglikemija, sąlygoja gliukozės pertekliaus išskyrimą į šlapimą.

Dozavimas

Monoterapija ir papildomas kombinuotas gydymas

Rekomenduojama empagliflozino dozė monoterapijai ir papildomam kombinuotam gydymui kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną – 10 mg 1 kartą per parą. Pacientams, kurie toleruoja 10 mg kartą per parą empagliflozino dozę, kurių apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² ir kuriems reikalinga didesnė glikemijos kontrolė, dozė gali būti padidinta iki 25 mg kartą per parą. Maksimali paros dozė yra 25 mg.

Empaglifloziną derinant su sulfonilslapalo dariniu arba su insulinu, reikia įvertinti, ar tikslinga sumažinti insulino ar sulfonilslapalo darinio dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika.

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 □
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. Empagliflozinas yra grįžtamas, labai stiprus (IC50 iš 1,3 nmol) ir selektyvus 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. Terapines naudos vertinimas

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

- *Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as Add-On to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Diabetes Care 2014; DOI: 10.2337/dc13-2105.*
- *Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as Add-on to Metformin Plus Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2013; 36:3396-3404.*
- *Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70120-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70120-2).*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**	
Haring (2014)	1			1			3
Haring (2013)	1			1			3
Ridderstråle (2014)	1			1	1		4

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Haring (2014) tyrimas buvo randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, kuris vertino empagliflozino pridėto prie metformino efektyvumą ir saugumą. Tyrime dalyvavo pacientai, sergantys II tipo CD, kurių glikemija nepakankamai kontroliuojama ($HbA_{1c} \geq 7\%$ iki $<10\%$) dieta, fiziniu aktyvumu ir metforminu. Tyrimą pradėjo 707 pacientai, 638 buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 vartoti empagliflozino 10 mg, empagliflozino 25 mg arba placebo kartu su metformino maksimalia toleruojama doze (≥ 1500 mg/d). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo HbA_{1c} pokytis nuo pradinio lygmens 24 savaitę. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo kūno masės ir vidutinio paros gliukozės kiekio (VPG) kraujyje pokytis nuo pradinio lygmens 24 savaitę. Tyrimo rezultatai parodė, kad 24 savaitę vidutinis HbA_{1c} pokytis nuo pradinio lygmens buvo $-0,13\%$ placebo grupėje, $-0,7\%$ 10 mg empagliflozino grupėje ir $-0,77\%$ 25 mg empagliflozino grupėje (abiejų grupių ir placebo skirtumo $p < 0,001$). Empagliflozinas reikšmingai sumažino VPG ir sistolinį bei diastolinį kraujospūdį lyginant su placebo. Hipoglikemija pasireiškė 0,5%, 1,8% ir 1,4%, atitinkamai placebo, 10 mg ir 25 mg grupėse. Empagliflozino grupėse dažniau pasitaikė šlapimo ir lytinių organų infekcija.

Haring (2013) tyrimas buvo randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, kuris vertino empagliflozino pridėto prie metformino ir sulfonilšlapalo darinio efektyvumą ir saugumą. Tyrime dalyvavo pacientai, sergantys II tipo CD, kurių glikemija nepakankamai kontroliuojama ($HbA_{1c} \geq 7\%$ iki $<10\%$) dieta, fiziniu aktyvumu ir metforminu su sulfonilšlapalo dariniu. Tyrimą pradėjo 772 pacientai, 669 buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 vartoti empagliflozino 10 mg, empagliflozino 25 mg arba placebo kartu su metformino maksimalia toleruojama doze (≥ 1500 mg/d) ir sulfonilšlapalo dariniu. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo HbA_{1c} pokytis nuo pradinio lygmens 24 savaitę. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo kūno masės ir vidutinio paros gliukozės kiekio (VPG) kraujyje pokytis nuo pradinio lygmens 24 savaitę. Tyrimo rezultatai parodė, kad 24 savaitę vidutinis HbA_{1c} pokytis nuo pradinio lygmens buvo $-0,17\%$ placebo grupėje, $-0,82\%$ 10 mg empagliflozino grupėje ir $-0,77\%$ 25 mg empagliflozino grupėje (abiejų grupių ir placebo skirtumo $p < 0,001$). Empagliflozinas reikšmingai sumažino VPG ir sistolinį (bet ne diastolinį) kraujospūdį lyginant su placebo. Empaglifloziniu gydytoms moterims dažniau pasitaikė šlapimo ir lytinių organų infekcija.

Ridderstråle (2014) tyrimas buvo randomizuotas, dvigubai aklas, aktyviai kontroliuojamas, kuris vertino empagliflozino pridėto prie metformino efektyvumą ir saugumą lyginant su metformino deriniu su glimepiridu. Tyrimo tikslas buvo įrodyti, kad empagliflozinas yra neblogesnis negu glimepiridas vertinant pagal pagrindinę vertinamąją baigtį. Tyrime dalyvavo pacientai, sergantys II tipo CD, kurių glikemija nepakankamai kontroliuojama ($HbA_{1c} \geq 7\%$ iki $<10\%$) dieta, fiziniu aktyvumu ir metforminu. Tyrime 1549 pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 vartoti empagliflozino 25 mg arba glimepirido (1-4 mg/d) kartu su metformino maksimalia toleruojama doze (≥ 1500 mg/d). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo HbA_{1c} pokytis nuo pradinio lygmens 52 ir 104 savaitę. Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo hipoglikemijos dažnis iki 52 ir 104 savaitės, kūno masės, sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio pokytis nuo pradinio lygmens 52 ir 104 savaitę. Tyrimo rezultatai parodė, kad 104 savaitę vidutinis HbA_{1c} pokytis nuo pradinio lygmens buvo $-0,55\%$ glimepirido grupėje, $-0,66\%$ empagliflozino grupėje. Buvo įrodyta, kad empagliflozinas neprastesnis už glimepiridą, taip pat buvo įrodytas jo pranašumas ($p = 0,0153$). Patvirtinta hipoglikemija pasireiškė 2% empaglifloziniu gydytų pacientų ir 24% glimepiridu gydytų pacientų. Empagliflozino grupėse dažniau pasitaikė šlapimo ir lytinių organų infekcija.

EVA vaisto vertinimo protokole pažymėta, kad 60% pacientų vartojo mažesnę nei 4 mg glimepirido dozę, tačiau visi pacientai vartojo maksimalią 25 mg empagliflozino dozę. Todėl santykinis empagliflozino poveikis lyginant su glimepiridu gali būti pervertintas. Tačiau praktikoje kai kuriems pacientams nepavyksta pasiekti maksimalios glimepirido dozės.

Siekiant nustatyti empagliflozino terapinę naudą ir vietą kitų antidiabetinių vaistų tarpe, papildomai vertinta publikacija: *Means ES et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drugs regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. PLOS ONE 2015; 10(4): e0125879. doi:10.1371/journal.pone.0125879*. Įvertinus turimus duomenis, galima tvirtinti, kad empagliflozinas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą gydant II tipo cukrinį diabetą.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausiai pastebėta nepageidaujama reakcija buvo hipoglikemija, ypač kai kartu buvo vartojamas sulfonilšlapalo darinys, taip pat šlapimo ir lytinių organų infekcija.

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, pogrūpiui	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, pogrūpiui ^{***}	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, neigiamas sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

^{***}Pacientų pogrūpis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., tydimės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitu tai ligai skirtu gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų.

Empagliflozinas yra grįžtamas, labai stiprus (IC₅₀ iš 1,3 nmol) ir selektyvus 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.

Klinikinių tyrimų rezultatai ir tinklo meta-analizių duomenys rodo, kad empagliflozinas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Pareiškėjas turėtų pagrįsti siūlomus apribojimus:

1. Kuo remiantis siūlomas pirmasis apribojimas „Kartu su sulfonilšlapalo dariniu, kai netoleruojamas metforminas, ir kai skiriant vieną sulfonilšlapalo darinį norimas efektas nepasiekiamas“. Toks apribojimas nėra pagrįstas klinikiniais tyrimais. Abi vaistų grupės ir sulfonilšlapalo dariniai, ir

empagliflozinas gali sukelti hipoglikemiją, todėl juos derinant hipoglikemijos pavojus dar labiau padidėja. Kitose šalyse empagliflozino rekomenduojama skirti kartu su metforminu, kai netoleruojami sulfonilslapalo dariniai ar kai yra didelė hipoglikemijos rizika.

2. Pareišejas taip pat turėtų sukonkreinti antrąjį apribojimą „kartu su kitais dviem vaistais nuo diabeto, jei gydant 3 mėn. ir ilgiau dviejų vaistų maksimaliomis toleruojamomis dozėmis nepasiekta norimo tikslo, t. y. HbA_{1c} yra 7,0 proc. arba daugiau“, ir nurodyti vaistinių preparatų grupes.

Viršminkas

Gintautas Barcys