

Originalas nebus siunčiamas



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

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

MAO-01-16 Nr. 11.12.18-76

I 2019-12-06 Nr.

Kopija: AbbVie, UAB
El. paštas: liudas.krisiukenas@abbvie.com

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO LEVODOPA IR
KARBIDOPA ŽARNYNO GELIS (DUODOPA) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB „AbbVie“ (toliau – Pareiškėjas) atsiųstą raštą, kuriame Pareiškėjas vaistinio preparato Duodopa (levodopa ir karbidopa žarnyno gelis) terapinės vertės įvertinimui pateikia papildomą medžiagą.

Pirminio vertinimo metu Duodopa gelis skirtas nenutrūkstamam vaistinio preparato suleidimui į žarnyną, taikant skyrimo sąlygą „Vėlyvoji (komplikuota) idiopatinė Parkinsono liga su sunkiomis motorinėmis fluktuacijomis (nusidėvėjimu, nenusėjamais išsijungimais ar būklės svyravimais, sustingimu) ar/ir diskinezijomis, jei optimalus gydymas geriamaisiais preparatais (levodopa su/be dopamino agonistais su/be MAO-B inhibitoriais su/be amantadinu su/be KOMT inhibitoriais su/be anticholinerginiais vaistais) neduoda pakankamo rezultato ir gydymas giliaja pagumburio branduolių stimuliacija negalimas“ buvo įvertintas 8 balais, nes Pareiškėjo pateikti klinikiniai tyrimai buvo mažos imties (iki 80 pacientų) bei turėjo kitų metodologinių trūkumų (pvz. nepateikti pacientų įtraukimo kriterijai, trumpa tyrimo trukmė ir kt.).

Pareiškėjas nesutinka su nustatyta terapine verte ir pateikia papildomą informaciją:

1. Fernandez, H., Standaert, D., Hauser, R., Lang, A., Fung, V., Klostermann, F., Lew, M., Odin, P., Steiger, M., Yakupov, E., Chouinard, S., Suchowersky, O., Dubow, J., Hall, C., Chatamra, K., Robieson, W., Benesh, J. and Espay, A. (2014). Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Movement Disorders*, 30(4), pp.500-509.
2. Fernandez, H., Boyd, J., Fung, V., Lew, M., Rodriguez, R., Slevin, J., Standaert, D., Zadikoff, C., Vanagunas, A., Chatamra, K., Eaton, S., Facheris, M., Hall, C., Robieson, W., Benesh, J. and Espay, A. (2018). Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(6), pp.928-936.
3. Slevin, J., Fernandez, H., Zadikoff, C., Hall, C., Eaton, S., Dubow, J., Chatamra, K. and Benesh, J. (2015). Long-Term Safety and Maintenance of Efficacy of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel: An Open-Label Extension of the Double-Blind Pivotal Study in Advanced Parkinson's Disease Patients. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(1), pp.165-174.
4. Standaert, D., Rodriguez, R., Slevin, J., Lobatz, M., Eaton, S., Chatamra, K., Facheris, M., Hall, C., Sail, K., Jalundhwala, Y. and Benesh, J. (2017). Effect of Levodopa-carbidopa Intestinal Gel on

Non-motor Symptoms in Patients with Advanced Parkinson's Disease. Movement Disorders Clinical Practice, 4(6), pp.829-837.

5. Wirdefeldt, K., Odin, P. and Nyholm, D. (2016). *Levodopa–Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. CNS Drugs, 30(5), pp.381-404.*

6. Munhoz, R., Picillo, M., Fox, S., Bruno, V., Panisset, M., Honey, C. and Fasano, A. (2016). *Eligibility Criteria for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease, Tremor, and Dystonia. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques, 43(4), pp.462-471.*

7. Martinez-Martin, P., Jeukens-Visser, M., Lyons, K., Rodriguez-Blazquez, C., Selai, C., Siderowf, A., Welsh, M., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G., Goetz, C. and Schrag, A. (2011). *Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. Movement Disorders, 26(13), pp.2371-2380.*

1. Dėl pareiškėjo pateiktų naujų klinikinių tyrimų Doudopos efektyvumui ir saugumui pagrįsti

Pareiškėjas pateikė 5 publikacijas ir nepublikuotą konfidencialią informaciją vaisto terapinei vertei nustatyti.

Fernandez et al 2014

Šioje publikacijoje analizuojami duomenys iš atviro, diaugiacentrio, vienos šakos klinikinio tyrimo (NCT00335153). Į klinikinį tyrimą buvo įtraukti pacientai, kuriems nepaisant optimalaus medikamentinio Parkinsono ligos (PL) gydymo, pasireiškė motorinės fluktuacijos. Pacientams prieš tyrimą „Off“ periodo trukmė turėjo būti ne trumpesnė nei 3 val. per dieną. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo „Off“ periodo trukmė **12 tyrimo savaitę**, lyginant su pradine periodo trukme. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad gastrojejunostoma buvo suformuota tik tiems pacientams, kurie toleravo, ir kuriems pasireiškė gydymo atsakas į Duodopa skiriant ją per nazojejūninį zondą (titravimui per nazojejūninį zondą buvo skirta 2-14 d.). Efektyvumas buvo vertintas tik tų pacientų populiacijoje, kuri gavo bent vieną Duodopą dozę per gastrojejuninį zondą po 4 gydymo savaitės (post-PEG-J periodas klinikiniame tyrime).

Komentaras

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad dėl klinikinio tyrimo dizaino yra eliminuojama dalis pacientų, kuriems gydymas buvo neefektyvus, neįtraukiant jų į galutinę efektyvumo duomenų analizę. Tai trukdo objektyviai įvertinti gydymo efektyvumą. Taip pat atkreipiamas dėmesys, įtraukimo kriterijuose esantis „nepakankamas efektyvumas nepaisant skiriamo optimalaus gydymo vaistais“ yra subjektyvus įtraukimo kriterijus, kurį nulemia tyrėjas.

Rezultatai: Į klinikinį tyrimą įtraukti 354 PL sergantys pacientai, iš jų 324 baigė Duodopa titravimą per nazojejūninį zondą faze, o iš jų 272 baigė tyrimą. Tarnyba pabrėžia, kad publikacijoje nėra duomenų apie tai, kiek pacientų post-PEG-J periodo metu gavo Duodopa t.y. kiek pacientų buvo įtraukta į efektyvumo vertinimą. Remiantis grafiku pateiktu publikacijoje (žr. Grafikas nr. 1), jų galėjo būti tarp 291 ir 292, o tai yra apie 82 proc. iš įtrauktų pacientų į klinikinį tyrimą. Dažniausia pasitraukimo iš tyrimo priežastis buvo nepageidaujamos reakcijos (27 pacientai). Efektyvumo vertinime, „Off“ periodas vidutiniškai sutrumpėjo 4,4 val. ± 2,9 (65,6 proc.) lyginant su pradiniu, paskutinio vizito metu. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad nėra aišku, koku metu įvyko paskutinis vizitas, tai publikacijoje nepateikta. Tyrimo metu sunkius nepageidaujamus reiškinius patyrė 105 pacientai

Grafikas 1

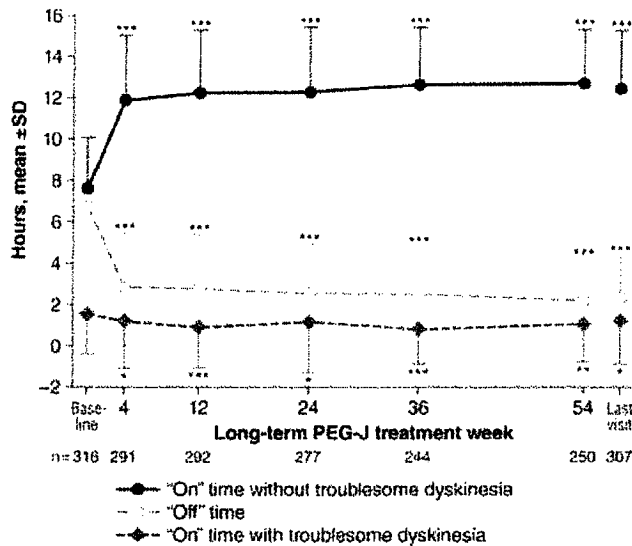


FIG. 2. Mean \pm SD daily "off" and "on" times as assessed by a Parkinson's disease diary. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ versus baseline.

(32,4 proc.), dažniausi iš jų buvo prietaiso įvedimo komplikacijos 21 (6,5 proc.), pilvo skausmas 8 (3,1 proc.), peritonitas 9 (2,8 proc.), taip pat užfiksuoti 8 pneumoperitoneum atvejai (2,5 proc.). Gyvenimo kokybės vertinimas įprastiniais klausimynais EQ-5D, PDQ-39 ir kt. Tarnybos vertinamas nebus, nes šis gydymo metodas (vaisto skyrimas perkutaniniu gastrojejuniniu zonu) pasižymi specifiniais nepageidaujamais reiškiniais, o patys klausimynai nėra tam validuoti.

Komentaras

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad tai vienos šakos tyrimas, kurio metu skiriamas gydymas nėra lyginamas su kitais prieinamais gydymo metodais. Patys klinikinio tyrimo autoriai pirmoje publikacijoje (Fernandez et al 2013) teigia, kad Duodopa efektyvumas turi būti įrodytas palyginamaisiais tyrimais.

Sleivin et al 2015

Šioje publikacijoje pateikti duomenys iš vienos šakos, atviro, daugiacentrio klinikinio tyrimo (NCT00360568). Pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti ilgalaikio gydymo Duodopa saugumą. Tyrimas yra dvigubai aklų tyrimų NCT00357994 ir NCT00660387 tąsa. Į šį tyrimą įtraukti 62 pacientai, kurie pabaigė viena iš dviejų minėtų (NCT00357994 ir NCT00660387) klinikinių tyrimų. 33 pacientai buvo gavę Duodopa praeitame tyrimo, o 29 buvo gydyti geriamais levodopa-karbidopa preparatais. Dažniausi sunkūs nepageidaujami įvykiai buvo prietaiso įvedimo komplikacijos (5 proc.), pilvo skausmas, astenija ir pneumonija (visi po 3 proc.). Pacientai, kurie į klinikinį tyrimą pateko jau gavę Duodopą prieš tai (t.y. su suformuotomis perkutaninėmis gastrojejunostomomis) patyrė šiuos sunkius nepageidaujamus įvykius: kraujavimas iš virškinamojo trakto, žarnų obstrukcija, virškinamojo trakto trauma, juosmeninės stuburo dalies stenozė, šlaplės stenozė, šlapimo susilaikymas, hipoksija ir aspiracinė pneumonija. Vertinant efektyvumą, pacientų populiacijoje, kuri iki tyrimo pradžios buvo gavusi Duodopa stebėtos išliekančios stabilios „Off“ periodo trukmės, tuo tarpu pacientams, kurie iki tyrimo pradžios buvo gavę tik geriamus PL gydyti skirtus preparatus nustatytas „Off“ periodo sutrumpėjimas 4 gydymo savaitė -2,27 val. lyginant su pradiniu, $p < 0,001$ (žr. Grafikas 2).

Grafikas 2

J.T. Slevin et al. / Levodopa Infusion Safety/Efficacy Maintenance

171

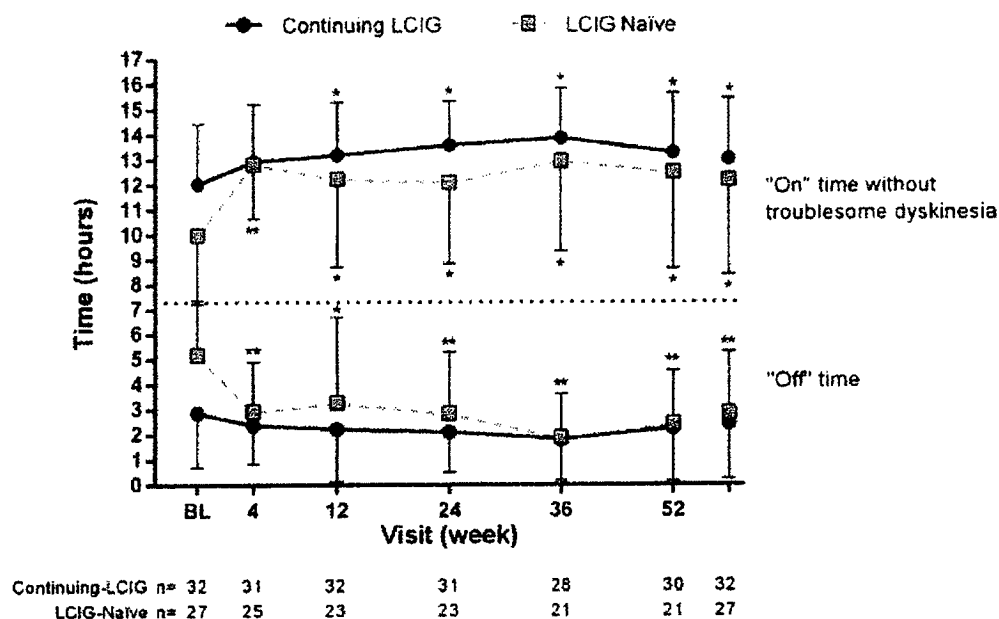


Fig. 2. Average Daily "Off" Time and "On" Time Without Troublesome Dyskinesia by Visit. PD Symptom Diary results, normalized to a 16-hour day, mean (standard deviation); BL = Baseline, EP = Endpoint. Baseline presented is for subjects with at least 1 post-baseline observation. ** $P < 0.001$; * $P < 0.05$; P value reflects change from baseline.

Komentaras

Tarnyba atkreipia dėmesį, kad tai taip pat vienos šakos tyrimas, kurio metu skiriamas gydymas nėra lyginamas su kitais prieinamais gydymo metodais.

Fernandez et al 2018

Šioje publikacijoje pateikiami duomenys iš vienos šakos, atviro, daugiacentrio klinikinio tyrimo, kurio populiaciją sudarė pacientai pabaigę NCT00335153 klinikinį tyrimą (214 iš 262) ir pacientai pabaigę NCT00360568 klinikinį tyrimą (48 iš 262) apžvelgtus prieš tai.

Komentaras

Atsižvelgiant į tai, kad šis tyrimas taip pat yra vienos šakos ir jo metu skirtas gydymas nebuvo palygintas jokių su šiuo metu prieinamu gydymu jis vertinamas nebus.

Standaert et al 2017

Šioje publikacijoje pateikiami duomenys iš atviro, vienos šakos, daugiacentrio klinikinio tyrimo.

Komentaras

Atsižvelgiant į tai, kad klinikinis tyrimas yra vienos šakos ir labai mažos imties (į tyrimą įtraukti tik 39 pacientai), šis tyrimas vertinamas nebus, nes dėl minėtų priežasčių nėra tinkamas terapinei vertei nustatyti.

Wirdefeldt et al 2016

Tai sisteminė apžvalga, į kurią įtrauktos klinikinių tyrimų, kohortinių tyrimų publikacijos, kuriose buvo lyginama Duodopa su konvenciniu gydymu.

Komentaras

Sisteminės apžvalgos publikacijos terapinei vertei nustatyti nėra tinkamos

Dėl pareiškėjo pateiktos konfidencialios medžiagos

Pareiškėjas pateikė metaanalizę apie Duodopa efektyvumą.

Komentaras

Pareiškėjo pateikti duomenys nenurodo, koks yra vaisto palyginamasis efektyvumas. Terapinės vertės vertinimas nesikeičia.

Pateiktos informacijos apibendrinimas

Pareiškėjo pateikta medžiaga neleidžia įvertinti vaisto palyginamojo efektyvumo su kitomis gydymo alternatyvomis. Tyrimai turi metodologinių trūkumų, tokių kaip į efektyvumo analizę įtraukiami tik gerą atsaką į gydymą patyrę pacientai (Tarnyba pažymi, kad tai gali sudaryti klaidingą įspūdį, jog gydymas yra efektyvesnis už konvencinio gydymo tęsimą). Tarnyba pripažįsta, kad vaistui suteiktas „našlaitėlinio“ vaisto statusas, tačiau dabartinė vaistinių preparatų terapinės vertės vertinimo sistema, nenumato išimčių šiai kategorijai priskirtiems vaistams.

2. Dėl giliosios smegenų stimuliacijos (GSS) kaip gydymo alternatyvos Duodopa

Pareiškėjas pateikė medžiagą apie indikacijas GSS publikacijoje Munhoz et al 2016. Pareiškėjas teigia, kad Duodopa bus skiriama pacientams, kurie yra vyresnio amžiaus (70 m.), ir kuriems gydymas GSS nebus galimas remiantis gydymo rekomendacijomis, todėl GSS negali būti traktuojamas kaip gydymo alternatyva. Tarnyba pabrėžia, kad į Pareiškėjo pateiktus klinikinius tyrimus pvz. pateiktus publikacijose Fernandez et al 2014 ir Sleivin et al 2015, pateko pacientai, kurie amžiaus vidurkis buvo apie 64 m. ir kuriems vertinant pagal amžiaus kriterijų galėjo būti skiriama GSS. Nėra duomenų įrodančių, kad Duodopa skyrimo sąlygą atitinks tik vyresni pacientai (pvz. vyresni nei 70 metų), be to atsižvelgiant į pateiktas publikacijas efektyvumas tokio amžiaus žmonių grupėje taip pat gali būti abejotinas, nes tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus vidurkis buvo žemesnis.

3. Dėl gyvenimo kokybės vertinimo

Pareiškėjas pateikė medžiagą apie gyvenimo kokybės vertinimą PL klinikiniuose tyrimuose publikacijoje Martinez-Martin et al 2011. Atsižvelgiant į tai, kad Duodopa skyrimas sąlygoja specifinius nepageidaujamus reiškinius tokius kaip pvz. peritonitas, pneumoperitoneumas, kurie nėra būdingi PL, o vaistą skirti reikalinga medicinos pagalbos priemonė, norint tiksliai įvertinti pacientų gyvenimo kokybę reikia naudoti instrumentus, kurie yra validuoti šiam konkrečiam gydymo metodui.

Išvados:

Atsižvelgiant į pateiktos medžiagos trūkumus, terapinė vertė išlieka nepakitusi ir vertinama 8 balais.

Viršininkas



Gytis Andrulionis