

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

2019 -11- 2 6

Nr. (1118) 312-
3044

Kopija:

Į 2019-10-09 Nr.

Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialas
El. paštas: info.lithuania@sandoz.com

DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO ZONISAMIDE SANDOZ (ZONIZAMIDAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo Sandoz Pharmaceuticals d.d. filialo Lietuvoje (toliau – Pareiškėjas) atsiųstą raštą, kuriame Pareiškėjas nesutinka su Tarnybos atliktu ZONISAMIDE SANDOZ terapinės vertės nustatymu.

Pirminio vertinimo metu zonizamido terapinė vertė buvo nustatyta dviem skyrimo sąlygom (Pareiškėjo pasiūlyta skyrimo sąlyga koreguota perskiriant į dvi dalis siekiant užtikrinti skyrimo sąlygos aiškumą). Skyrimo sąlygai: *Zonizamidas skiriamas monoterapijai gydant suaugusiųjų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos, jei nustatoma atspari gydymui pirmojo pasirinkimo vaistais epilepsija arba jei yra kontraindikacijų skirti pirmojo pasirinkimo vaistus nuo epilepsijos. Skiria gydytojas neurologas, nustatyta terapinė vertė yra 8 balai*, nes skyrimo sąlyga monoterapijai neatitinka į klinikinį tyrimą, kurio rezultatai pateikti publikacijoje *Baulac et al, 2012*, įtrauktos pacientų populiacijos (klinikiniame tyrime dalyvavo pacientai su iki tol negydyta epilepsija). Be to, vaistinis preparatas zonizamidas neįrodė esantis neprastesnis nei karbamazepinas (palyginamasis vaistinis preparatas klinikiniame tyrime). Skyrimo sąlygai: *Zonizamidas skiriamas kaip antro pasirinkimo vaistas papildomam gydymui gydant suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos. Skiria gydytojas neurologas arba gydytojas vaikų neurologas, nustatyta terapinė vertė 8 balai*, zonizamidas nebuvo palygintas (tiesioginio ar netiesioginio palyginimo metu) su nei vienu į epilepsijos ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašą įtrauktu vaistu nuo epilepsijos.

Pareiškėjo pozicija ir Tarnybos vertinimas pateikiamas lentelėje žemiau.

Pareiškėjo pozicijos apibendrinimas	Tarnybos vertinimas
Pareiškėjas siūlo patikslinti skyrimo sąlygas į: 1) <i>Zonizamidas skiriamas kaip antro pasirinkimo vaistas papildomam gydymui</i>	Tarnyba sutinka su patikslinimu. Antrinis vertinimas bus atliktas vertinant šias Pareiškėjo pasiūlytas skyrimo sąlygas. Tarnyba pabrėžia,

<p>gydant suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos jei nustatoma atspari gydymui pirmojo pasirinkimo vaistais epilepsija. Skiria gydytojas neurologas arba gydytojas vaikų neurologas.</p> <p>2) Zonizamidas skiriamas monoterapijai gydant suaugusiųjų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos, jei yra kontraindikacijų skirti pirmojo pasirinkimo vaistus nuo epilepsijos. Skiria gydytojas neurologas.</p>	<p>kad Pareiškėjas privalo tiksliai formuluoti skyrimo sąlygas. Jei skyrimo sąlygoje minimoms skirtingoms pacientų populiacijoms ir/arba indikacijoms siūlomi skirtingi apribojimai, pareiškėjas tai privalo nurodyti. Visais atvejais, kai skyrimo sąlygose nurodomos skirtingos pacientų populiacijos ir/arba indikacijos Tarnyba rekomenduoja skyrimo sąlygas išskaidyti į kelias. Taip užtikrinamas teisingas duomenų interpretavimas ir sklandesnis vertinimo procesas.</p>
<p>Pareiškėjas nesutinka su klinikinių tyrimų 310 ir 312 vertinimu pagal Jadad kriterijus. Pareiškėjas teigia, kad randomizacijos metodo tinkamumas abiem tyrimams turėjo būti įvertintas kaip tinkamas.</p>	<p>Tarnyba iš dalies sutinka su Pareiškėjo pastaba. Klinikinio tyrimo 310 (publikacija Baulac et al 2012) randomizacija gali būti įvertinta kaip tinkama, nes minėtoje publikacijoje yra nurodyta, kad pacientai, tyrėjai ir remėjai nežinojo apie pacientų patekimą į grupes (angl. <i>concealed allocation</i>). Tuo tarpu klinikiniame tyrime 312 (publikacija <i>Guerrini et al, 2013</i>) tokios informacijos pateikta nebuvo, todėl Jadad vertinimas šiam klinikiniam tyrimui nesikeičia. Galutinis Jadad balų skaičius klinikiniam tyrimui 310 yra 5 (pridėtas vienas balas už randomizacijos tinkamumą), o klinikiniam tyrimui 312 yra 4 (vertinimas nepakeistas).</p>
<p>Dėl monoterapijos vertinimo 8 balais (<i>Zonizamidas skiriamas monoterapijai gydant suaugusiųjų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos, jei yra kontraindikacijų skirti pirmojo pasirinkimo vaistus nuo epilepsijos. Skiria gydytojas neurologas.</i>) Pareiškėjas pripažįsta, jog klinikinio tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis peržengė iš anksto numatytą pasikliautino intervalo ribą -12 proc., kuri buvo nustatyta norint įrodyti zonizamido <i>non-inferiority</i> prieš karbamazepiną. Pareiškėjas taip pat atkreipia dėmesį, kad registracijos tikslais pirminė vertinamoji baigtis vertinta Tarptautinės lygos prieš epilepsiją (TLPE) monoterapijos tyrimų gairių pagrindu, kurios nurodo, kad zonizamido efektyvumas yra ne prastesnis, jei grupių reliatyvaus skirtumo 95 proc. Pl apatine riba bus didesne nei 20 proc. (Baulac et al, 2012, 585 puslapis). Tyrimo rezultatai buvo įvertinti pakankamai registruojant zonizamidą kaip ne mažesnio veiksmingumo nei karbamazepinas vaistinį preparatą. Todėl Pareiškėjo nuomone,</p>	<p>Tarnyba primena, kad sveikatos technologijų vertinimas skiriasi nuo vaisto registracijos procedūros. Registruojant vaistinį preparatą Europos vaistų agentūrai svarbiausias vertinimo aspektas yra rizikos ir naudos santykis gydant ligą, o ne vaisto <i>non-inferiority</i> lyginant su kitais medikamentais. Pareiškėjo siūlymu vadovautis TLPE nustatytais <i>non-inferiority</i> ribomis, o ne klinikinio tyrimo protokole nustatytais reikšmėmis, yra traktuojamas kaip <i>post-hoc</i> analizė. Tokios analizės duomenys terapinei vertei nustatyti yra netinkami.</p> <p>Atsižvelgiant į tai, kad Pareiškėjas naujų duomenų nepateikė, terapinė vertė šiai skyrimo sąlygai išliko nepakitusi ir vertinama 8 balais</p>

tyrimų rezultatai registracijai ir vaistų kompensacijai neturi būti traktuojami skirtingai.	
<p>Dėl antro pasirinkimo vertinimo 8 balais (<i>Zonizamidas skiriamas kaip antro pasirinkimo vaistas papildomam gydymui gydant suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos jei nustatoma atspari gydymui pirmojo pasirinkimo vaistais epilepsija. Skiria gydytojas neurologas arba gydytojas vaikų neurologas.</i>)</p> <p>Pareiškėjas teigia, kad remiantis tuo jog ir kiti antiepilepsiniai vaistai registruoti palyginamajai grupei gaunant placebo, zonizamido pranašumas prieš placebo gali būti traktuojamas kaip netiesioginis įrodymas, kad zonizamidas yra neprastesnis vaistinis preparatas nei topiramatas ar levetiracetamas.</p>	<p>Tarnyba pažymi, kad netiesioginiai palyginimai tarp klinikinių tyrimų turi būti atliekami remiantis pripažinta metodologija. Atliekant netiesioginius palyginimus Tarnyba rekomenduoja naudotis EUNETHTA paruoštomis gairėmis. Nuorodą į šį šaltinį galima rasti www.vvkt.lt tinklapyje, skiltyje Sveikatos technologijų vertinimas atsisuntus dokumentą „Informacija Pareiškėjams pagal 2019-09-18 susitikimo klausimus“ arba adresu https://www.eunetha.eu/methodology-guidelines/</p> <p>Atsižvelgiant į tai, kad Pareiškėjas naujų duomenų nepateikė, terapinė vertė šiai skyrimo sąlygai išliko nepakitusi ir vertinama 8 balais.</p>

Išvada:

Atsižvelgiant į tai, kad naujų duomenų pateikta nebuvo, Tarnybos vertinimas nesikeičia. Skyrimo sąlygoms:

- 1) *Zonizamidas skiriamas kaip antro pasirinkimo vaistas papildomam gydymui gydant suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos jei nustatoma atspari gydymui pirmojo pasirinkimo vaistais epilepsija. Skiria gydytojas neurologas arba gydytojas vaikų neurologas.*
- 2) *Zonizamidas skiriamas monoterapijai gydant suaugusiųjų dalinius priepuolius, su antrine generalizacija arba be jos, jei yra kontraindikacijų skirti pirmojo pasirinkimo vaistus nuo epilepsijos. Skiria gydytojas neurologas.*

Tarnyba rekomenduoja Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijai dėl šio vaisto tinkamumo kompensuoti pagrindimo kreiptis į gydytojų neurologų draugijas, prašant pateikti nuomonę dėl zonizamido kompensavimo.

Viršininkas



Gytis Andrulionis