

...nebūsiams 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

2019-03-25

Nr. (118) AR  
89H

Kopija:  
„AOP Orphan Pharmaceuticals AG“  
Krokuvos gatvė 8A-30, 09314, Vilnius  
Modestas.jocius@aoporphan.com

Į 2019-01-15 Nr.(10.3.2.1-  
25)10-282

**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

**WAKIX** (pitolizantas), plėvele dengtos tabletės, 4,5mg ir 18mg

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Wakix skirtas suaugusių pacientų narkolepsijos su katapleksija ar be jos gydymui

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

Narkolepsija su katapleksija ar be jos (G47.4)

1.4. Siūlomi apribojimai

Nėra

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: kiti nervų sistemos vaistai, ATC kodas – N07XX11

Veikimo mechanizmas

Pitolizantas yra stiprus geriamasis histamino H3 receptorių blokatorius / inversinis agonistas, kuris blokuodamas histamino autoreceptorius padidina smegenų histaminerginių neuronų, pagrindinės

sujaudinimo sistemos, aktyviai veikiančios visas smegenis, aktyvumą. Pitolizantas taip pat moduliuoja įvairias neurotransmiterių sistemas, didinančias acetilcholino, noradrenalino ir dopamino išsiskyrimą į smegenis. Tačiau vartojant pitolizantą nepastebėta dopamino išsiskyrimo į dryžuotojo kūno kompleksą, įskaitant nucleus accumbens, padidėjimo.

### Dozavimas

Atsižvelgiant į kiekvieno paciento organizmo reakciją ir vaistinio preparato toleravimą, turi būti vartojama mažiausia Wakix dozė pagal titravimo (laipsniško dozės didinimo) schemą ir dozė negali viršyti 36 mg per parą. - 1 savaitė: pradinė 9 mg (dvi 4,5 mg tabletės) paros dozė. - 2 savaitė: dozė gali būti padidinta iki 18 mg (vienos 18 mg tabletės) per parą arba sumažinta iki 4,5 mg (viena 4,5 mg tabletė) per parą. - 3 savaitė: dozė gali būti padidinta iki 36 mg (dviejų 18 mg tablečių) per parą. 3 Dozė gali būti bet kada sumažinta (iki 4,5 mg per parą) arba padidinta (iki 36 mg per parą), atsižvelgiant į gydytojo įvertinimą ir į paciento organizmo reakciją. Bendra paros dozė turi būti vartojama kaip vienkartinė dozė ryte per pusryčius. Veiksmingumo palaikymas Kadangi duomenų apie ilgalaikį veiksmingumą yra mažai, gydytojas turi reguliariai vertinti tolesnį gydymo veiksmingumą.

### 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 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 patogeneziniškai gydyti	5 <input checked="" type="checkbox"/>

2.3. Vaistai bei nemedikamentinės priemonės narkolepsijos su katapleksija ar be jos gydymui šiuo metu nėra kompensuojamos. Atsižvelgiant į tai **WAKIX** (pitolizantas) traktuojamas kaip nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziniškai gydyti. Farmakologinis naujoviškumas įvertinamas 5 balais.

### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

*HARMONY I (2013). Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et al. Pitolisantum versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2013; 12: 1068–75;*

*HARMONY CTP (2017). Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, et al. Safety and efficacy of Pitolisantum on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2017. Published online January 24, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30333-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30333-7).*

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**		
Harmony I	1			1	1		1	4
Harmony CTP	1			1	1		1	4

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

#### *Harmony I*

Tai dvigubai aklas, daugiacentris, modafiniliu ir placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Į klinikinį tyrimą įtraukti 18 metų ir vyresni pacientai sergantys narkolepsija (su arba be katapleksijos). Į klinikinį tyrimą įtrauktiems pacientams narkolepsija diagnozuota remiantis polisomnografijos ir kartotiniu miego latentinio laiko tyrimo (*ang. Multiple sleep latency test*) rezultatais. Įtrauktų pacientų Epworth mieguistumo skalės (toliau EMS) įvertis turėjo būti  $\geq 14$  balų. Bent 14d iki klinikinio tyrimo ir jo metu pacientai negalėjo vartoti psichostimuliantų. Katapleksijai skirtas gydymas (natrio oksibatas arba antidepresantai) galėjo būti tęsiamas.

Pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į tris grupes santykiu 1:1:1, pirmai grupei buvo skiriamas pitolizantas, antrai modafinilis, o trečiai placebo. Gydymas buvo skirtas 8 sav. Pirmasias tris savaites į pitolizanto ir modafinilio grupę patekusiems pacientams buvo titruojamos skiriamų medikamentų dozės atsižvelgiant į gydymo efektyvumą, bei medikamento toleravimą. Šis procesas standartizuotas nebuvo. Likusias penkias gydymo savaites buvo skiriamos stabilios medikamentų dozės (žr. Pav. 1).

Paveikslėlis 1. Klinikinio tyrimo dizainas.

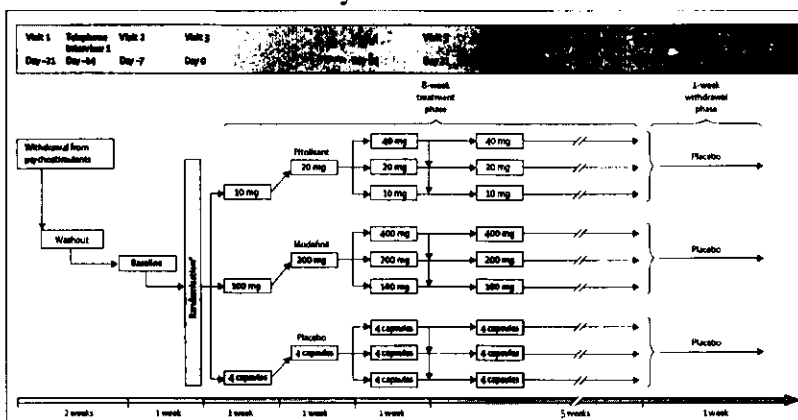


Figure 1: Trial design  
\*If patients had an Epworth sleepiness scale of 14 or higher.

Pirminė vertinamoji baigtis: EMS įverčio palyginimas po 8 gydymo savaitės tarp pitolizanto ir placebo grupių.

Antrinės vertinamosios baigtys:

Jei EMS po 8 gydymo savaitės statistiškai reikšmingai skirsis tarp pitolizanto ir placebo (ang. *Superiority testing*), bus atliktas analogiškas pitolizanto ir modafinilio palyginimas (ang. *Non-inferiority testing*, *non-inferiority* riba  $\theta=2$ , budrumo išlaikymo testas (ang. *manitenance of wakefulness test*, MWT); nepertraukiamo dėmesio į atsaką užduotis (ang. *sustained attention to response task*, SART); modifikuotos klinikinio pokyčio skalės (ang. *modified clinical global impression of change*, CGI-C) pokytis vertinant padidėjusį mieguistumą dienos metu (ang. *excessive daytime sleepiness*, EDS) ir katapleksiją; EQ-5D klausimynas; pacientų bendra nuomonė apie gydymą, pacientų katapleksijos simptomų iš miego dienoraščio vertinimas.

Rezultatai

Į klinikinį tyrimą išviso buvo įtraukti 95 pacientai. 32 pacientai pateko į pitolizanto, 33 į modafinilio, o 30 į placebo grupes. Į ketinimo gydyti grupę (ang. *Intention to treat*, toliau ITT) pateko 94 pacientai. ITT populiacijoje 76 pacientai sirgo narkolepsija su katapleksija, 33 pacientai vartojo antikatapleksinius vaistus. Klinikinį tyrimą baigė 79 pacientai: 26 pitolizanto grupėje, 28 modafinilio grupėje, 25 placebo grupėje. Dažniausia pasitraukimo iš klinikinio tyrimo priežastis pitolizanto grupėje buvo gydymo efektyvumo stoka (3 pacientai), kitos priežastys buvo nutrūkęs stebėjimas (ang. *lost to follow-up*) ir gyvenamosios vietos pasikeitimas, dėl šių priežasčių iš klinikinio tyrimo pasitraukė po vieną pacientą. Modafinilio ir placebo grupėje dažniausia pasitraukimo iš klinikinio tyrimo priežastis buvo nepageidaujami reiškiniai.

Pirminė vertinamoji baigtis:

Pitolizanto grupėje buvo pasiektas statistiškai reikšmingai geresnis EMS rodiklis po 8 gydymo savaitės, lyginant su placebo grupe: vidurkių skirtumas tarp šių grupių buvo  $-3,0$  (95% PI  $-5,6$ ;  $-0,4$ ;  $p=0,024$ ).

Antrinės vertinamosios baigtys:

EMS rodiklis po 8 gydymo savaitės pitolizanto grupėje statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo analogiško rodiklio modafinilio grupėje, vidurkių skirtumas:  $0,12$  (95% PI  $-2,5$ ;  $2,7$ ,  $p=0,25$ ), tačiau *non-inferiority* neįrodyta. MWT po 8 gydymo savaitžių skiriant pitolizantą vidutiniškai pailgėjo  $1,32$ min., o skiriant placebo sumažėjo  $0,88$ min., vidurkių skirtumas tarp šių grupių buvo statistiškai reikšmingas:  $1,47$ min. (95% PI  $1,01$ ;  $2,14$ ;  $p=0,044$ ). Statistiškai reikšmingo MWT rezultatų skirtumo tarp pitolizanto ir modafinilio grupės nustatyta nebuvo,  $p=0,173$ . SART-total pokytis statistiškai reikšmingai nesiskyrė lyginant pitolizanto grupę su placebo grupe,  $p=0,053$  (pateiktoje publikacijoje aprašant vertinamasias baigtis nebuvo nurodyta, jog klinikinio tyrimo metu bus vertinamos atskiros SART testo dalys, todėl vertinamas tik bendras rezultatas START-total). Kitų antrinių vertinamųjų baigčių analizė buvo paremta tik aprašomąja statistika arba skaičiavimais atlikti *post-hoc*, tokie duomenys yra nevertinami.

**Harmony CTP**

Tai daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Į šį tyrimą įtraukti 18 metų arba vyresni pacientai, kuriems remiantis ICSD-2 kriterijais diagnozuota narkolepsija su katapleksija. Pacientų EMS rodiklis turėjo būti  $\geq 12$  balų, o katapleksija turėjo pasireikšti tris kartus per savaitę arba dažniau. Pacientai galėjo vartoti antikatapleksinius medikamentus tokius kaip natrio oksibatas ir antidepresantai iki klinikinio tyrimo ir jo metu, jei skiriamos dozės buvo stabilios bent 1 mėn. prieš randomizaciją. Pacientai klinikinio tyrimo metu negalėjo vartoti psichostimuliantų, H1 antihistamininių medikamentų ir raminamųjų medikamentų.

Prieš randomizaciją potencialūs klinikinio tyrimo dalyviai dalyvavo 3 sav. atrankos periode. Pirmą šio periodo savaitę turėjo įvykti klinikiniam tyrimui neleistinų medikamentų nutraukimas (tokių kaip psichostimulantai ir kt.), kitų dviejų savaičių metu vyko pacientų atranka ir pradinis katapleksijos vertinimas (kaip buvo atliekamas katapleksijos vertinimas pateiktoje publikacijoje neaprašoma). Įtraukti pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes santykiu 1:1, pirmos grupės pacientams buvo skiriamas pitolizantas, o antros grupės pacientams placebo. Gydytas buvo skiriamas 7 savaites, iš kurių pirmos trys buvo skirtos pitolizanto dozės titravimui, o kitos keturios vaisto skyrimui stabilia doze.

#### Pirminė vertinamoji baigtis:

Vidutinio katapleksijos priepuolių skaičiaus per savaitę (toliau WCR) pokytis, nustatytas lyginant pradinius 2 savaičių rezultatus iki randomizacijos su 4 savaičių nuolatinio gydymo rezultatais tyrimo pabaigoje.

#### Antrinės vertinamosios baigtys:

Vidutinis EMS rodiklio pokytis; EMS atsako dažnis (pacientų skaičius su EMS  $\leq 10$  paskutinio vertinimo metu); pacientų dalis su ypatingai dideliu katapleksijos dažniu (WCR > 15); MWT; klinikinio pokyčio skalės (CGI-C) pokytis vertinant padidėjusį mieguistumą dienos metu (EDS) ir katapleksiją; EQ-5D pokytis; pacientų bendras gydymo įvertinimas; dienų su haliucinacijomis skaičius.

#### Rezultatai:

Į klinikinį tyrimą įtraukti 106 pacientai, 54 į pitolizanto grupę ir 52 į placebo grupę. 105 pacientams buvo skirta bent viena paskirto medikamento dozė (vienas pacientas iš placebo grupės pasitraukė iki gydymo paskyrimo dėl įvykusios traumos). Anksčiau laiko iš klinikinio tyrimo pasitraukė 5 pacientai pitolizanto grupėje (dažniausia priežastis neefektyvus gydymas, 3 pacientai) ir 9 pacientai placebo grupėje (dažniausia priežastis klinikinio tyrimo protokolo nesilaikymas, 7 pacientai).

#### Pirminė vertinamoji baigtis:

Vertinant WCR nustatytas statistiškai reikšmingas katapleksijos priepuolių sumažėjimas pitolizanto grupėje lyginant su placebo, 0,51 (95% PI 0,43-0,60,  $p < 0,0001$ ).

#### Antrinės vertinamosios baigtys:

Vertinant vidutinį EMS rodiklio pokytį pitolizanto grupės rezultatai statistiškai reikšmingai skyrėsi lyginant su placebo grupe: skiriant pitolizantą EMS sumažėjo -5,4 balo ir skiriant placebo sumažėjo -1,9 balo, skirtumas tarp grupių – 3,48; (95% PI – 5,03; – 1,92;  $p < 0,0001$ ). EMS atsakas skiriant pitolizantą buvo nustatytas 39% (20 iš 51) pacientų, o skiriant placebo EMS atsakas buvo nustatytas 18% (9 iš 50) pacientų, skirtumas statistiškai reikšmingas  $p = 0,035$ . MWT pokytis tarp pitolizanto grupės ir placebo grupės skyrėsi statistiškai reikšmingai,  $p = 0,003$ . Pacientų dalis su ypatingai dideliu katapleksijos dažniu (WCR > 15) skiriant pitolizantą sumažėjo 21% (nuo 28% iki 7%) ir skiriant placebo padidėjo 6% (nuo 18% iki 24%), skirtumas statistiškai reikšmingas  $p = 0,005$ . CGI-C EDS vertinimas skiriant pitolizantą pagerėjo 69% pacientų ir skiriant placebo – 24% pacientų,  $p = 0,0002$ . CGI-C katapleksijos vertinimas skiriant pitolizantą pagerėjo 67% pacientų ir skiriant placebo – 33% pacientų,  $p = 0,004$ . Abu CGI-C pokyčiai statistiškai reikšmingi. Vertinant EQ-5D statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta,  $p = 0,075$ . Haliucinacijų skaičius per savaitę skiriant pitolizantą sumažėjo statistiškai reikšmingai daugiau, negu skiriant placebo, skirtumas 0,50; (95% PI 0,31-0,83,  $p = 0,007$ ).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

#### **Harmony I**

Nepageidajami reiškiniai pasireiškė 22 pacientams vartojusiems pitolizantą, 26 pacientams vartojusiems modafinilį ir 10 pacientų vartojusių placebo. Visose trijose grupėse dažniausias nepageidaujamas poveikis buvo galvos skausmas. Dažniausi nepageidajami reiškiniai pitolizanto grupėje buvo pilvo skausmas, nemiga, pykinimas, tuo tarpu dažniausi nepageidajami reiškiniai modafinilio grupėje buvo pilvo skausmas, viduriavimas, galvos svaigimas. Sunkų nepageidajamą reiškinį patyrė vienas pacientas pitolizanto grupėje, ir 5 modafinilio grupėje, placebo grupėje sunkių nepageidajamų reiškinų neužfiksuota. Duomenų apie nepageidajamų reiškinų intensyvumą nepateikta.

#### **Harmony CTP**

Nepageidajami reiškiniai pasireiškė 19 pacientų vartojusiems pitolizantą ir 16 pacientų vartojusių placebo. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys abiejose grupėse buvo galvos skausmas. Dažniausi nepageidajami reiškiniai pitolizanto grupėje buvo irzlumas (3 pacientai), nerimas (3 pacientai), pykinimas (3 pacientai). Pitolizanto grupėje užfiksuotas vienas intensyvus (*ang. severe*) nepageidaujamas reiškinys (intensyvus pykinimas).

### 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, 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 – 13 balų

Pitolizantas yra histamino H3 receptorių blokatorius / inversinis agonistas, skirtas suaugusių pacientų narkolepsijos su katapleksija ar be jos gydymui. Tai nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti, todėl farmakologinis naujoviškumas įvertinamas 5 balais.

Pateiktų klinikinių tyrimų duomenys rodo, jog pacientams sergantiems narkolepsija pitolizantas pagerina EMS rodiklius (Harmony I klinikinis tyrimas), bei sumažina katapleksijos epizodų skaičių (Harmony CTP). Abiejuose klinikiniuose tyrimuose pranašumas įrodytas lyginant su placebo, o tai kad pitolizantas yra neprastesnis (ang. Non-inferiority) už modafinilį neįrodyta. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad šiuo metu Lietuvoje gydymo narkolepsijai su ar be katapleksijos kompensuojamais vaistais ar nemedikamentinėmis priemonėmis nėra pitolizantas traktuojamas kaip vaistinis preparatas suteikiantis pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, terapinė nauda vertinama 8 balais.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	Vertinimo nėra
SMC (Škotija)	Indication under review: Treatment of narcolepsy with or without cataplexy in adults  The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pitolisant-wakix-nonsubmission-122917/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pitolisant-wakix-nonsubmission-122917/</a>
HAS (Prancūzija)	Minor improvement in the management of narcolepsy with or without cataplexy.  WAKIX has Marketing Authorisation in the treatment of adults with narcolepsy with or without cataplexy. In a single short-term study, it reduced daytime sleepiness versus placebo without demonstrating non-inferiority versus modafinil. Its efficacy on cataplexy, another characteristic symptom of narcolepsy, was only demonstrated short-term versus placebo in very severe patients. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2656361/en/wakix-pitolisant-histamine-h3-inverse-agonist/antagonist">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2656361/en/wakix-pitolisant-histamine-h3-inverse-agonist/antagonist</a>
NICE (Jungtinė Karalystė)	Vertinimo nėra
TLV (Švedija)	Vertinimo nėra
iQwig (Vokietija)	Vertinimo nėra

Viršininkas

 Gintautas Barcys