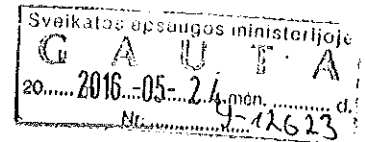


P. J. Toucas



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2016-05-24 Nr. (1.18)AR-HAC
2016-02-22 Nr. (1.2.10.3-
25)10-1754

DĖL PAPILDOMOS VAISTINIO PREPARATO SOMAVERT (PEGVISOMANTAS)
INFORMACIJOS PATEIKIMO

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) 2015 m. lapkričio 25 d. vaistinio preparato *Somavert* terapinės vertės nustatymo protokole Nr. (1.18)2R2-396 nurodė, kad vaistinio preparato *Somavert* naujoviškumas įvertintas 4 balais (nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu akromegalijai gydyti, kuriai vaistiniai preparatai (oktreotidas ir lanreotidas) jau kompensuojami.), tačiau paraiškoje pateiktų duomenų nepakanka vaisto terapinei naudai nustatyti.

Pareiškėjas pateikė papildomos medžiagos terapinei naudai nustatyti, jos vertinimas pateikiamas žemiau.

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

- *Aart Jan van der Lely et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet 2001; 358: 1754-1759.*

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**		
1. <i>van der Lely et al. (2001)</i>	0			0			1	1

Vaistinio preparato efektyvumas

Van der Lely et al (2001) pateikė ilgalaikio pegvisomanto efektyvumo ir saugumo analizę pagal 160 akromegalija sergančių pacientų, gydytų pegvisomantu 18 mėnesių, duomenis. Tyrime dalyvavo vyresni nei 18 m. pacientai, sergantys akromegalija, kurių į insuliną panašaus pirmojo augimo faktoriaus (IAF-I) koncentracija serume viršijo normą bent 1,3 karto. Per atrankos periodą pacientai turėjo nustoti vartoti somatostatino analogus ir dopamino agonistus. 73% pacientų prieš tai vartojo

somatostatino analogų, 48% pacientų vartojo dopamino agonistų. Pacientams buvo skiriama pegvisomanto injekcijos po oda kartą per dieną. Pradinė 10 mg dozė buvo didinama po 5 mg per dieną, kol buvo pasiekta normali IAF-I koncentracija serume, arba iki didžiausios 40 mg per dieną dozės. Kad būtų galima įvertinti pegvisomanto poveikį IGF-1 ir augimo hormono koncentracijai serume, tiriamieji buvo suskirstyti į 3 kohortas pagal tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laiką: nenutrūkstamai vartoję pegvisomanto bent 6 mėn., 12 mėn. ar 18 mėn. Kohortos buvo formuojamos kumuliaciniu būdu, t.y. 18 mėnesių gydyti pacientai buvo įtraukti į 6 ir 12 mėnesių kohortas, o 12 mėn. kohortos pacientai buvo ir 6 mėn. kohortos pacientai.

Visoms kohortoms pirmasis vizitas buvo tas, kuris įvyko prieš pat gydymu pegvisomantu pradžią. Buvo vertinamas IGF-1, augimo hormono, gliukozės, gliukuoto hemoglobino rodiklių pokyčių nuo pradinio lygmens statistinis reikšmingumas naudojant Wilcoxon rangų sumos testą.

Iš viso 167 akromegalija sergantys pacientai dalyvavo pegvisomanto klinikinė je programoje. Septyni pacientai gavo tik placebo, todėl neįtraukti į šią analizę. Trys iš likusių 160 pacientų gavo tik vienkartinę vaisto dozę, 5 – gavo tik savaitines dozes II fazės tyrime. Iš 160 pacientų, gavusių pegvisomantą, 30 pasitraukė iš tyrimo anksčiau (2 – dėl protokolo nesilaikymo, 9 – dėl nepageidaujamo poveikio, 5 – dėl neefektyvumo, 2 – „pamesti“, 12 – atsisakė dalyvauti). Iš viso į šią analizę įtraukta 152 pacientai, iš jų 39 buvo 18 mėn. kohortoje, 90 – 12 mėnesių kohortoje ir 131 – 6 mėnesių kohortoje.

IGF-1 ir augimo hormono koncentracijų kitimai pavaizduoti paveikslėlyje (skirtumas tarp koncentracijų statistiškai patikimas, $p < 0,05$).

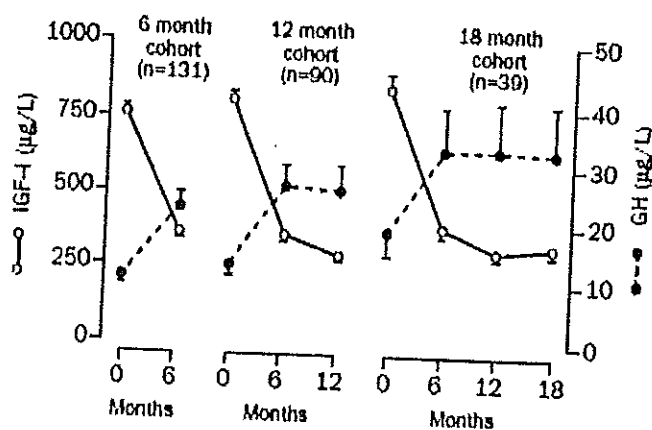


Figure 1: Serum concentrations of Insulin-like growth factor-1 and growth hormone

Normali IGF-1 koncentracija serume pasiekta 87 iš 90 (97%) pacientų buvo pasiekta normali IGF-1 koncentracija serume. Augimo hormono koncentracija serume 6, 12 ir 18 mėn. kohortose atitinkamai padidėjo 12,5 µg/l, 12,5 µg/l ir 14,2 µg/l. IAF-I koncentracija serume 6, 12 ir 18 mėn. kohortose atitinkamai sumažėjo -467 µg/l, -526 µg/l ir -523 µg/l. Reikšmingų naviko dydžio pokyčių pastebėta nebuvo: vidutinis naviko dydžio pokytis buvo -0,033 cm, $p=0,353$. 27 pacientų (16,9%) serume buvo nustatyti antikūnai prieš pegvisomantą, tačiau tachifilaksijos požymių, mažinančių vaisto efektyvumą pastebėta nebuvo.

Vaistinio preparato saugumas

Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė daugiau nei 10% pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (26%), infekcija (33%), skausmas (23%), į peršalimą panašūs simptomai (21%), injekcijos vietos reakcijos (11%), nugaros skausmai (13%), astenija (13%). Dviejų pacientų serume kepenų fermentų (aspartato aminotransferazės ir alanino aminotransferazės)

koncentracija viršijo normą daugiau nei 10 kartų praėjus 12 sav. nuo pegvisomanto vartojimo pradžios ir nukrito iki normos po 12 sav. nutraukus pegvisomanto vartojimą.

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 sukiamas 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.).

Išvada

Terapinė vertė: 10 balų

Pegvisomantas yra žmogaus augimo hormono receptorių antagonistas, blokuojantis augimo hormono prisijungimą prie receptorių, skirtas suaugusių pacientų sergančių akromegalija, kuriems nepadėjo chirurginis ir (arba) spindulinis gydymas ir kuriems atitinkamas gydymas somatostatino analogais nesunormalizavo IGF-1 koncentracijos kraujyje arba buvo blogai toleruojamas, gydymui.

Pegvisomantas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu akromegalijai, kuriai vaistiniai preparatai (oktreotidas ir lanreotidas) jau kompensuojami, gydyti.

Pegvisomanto terapinei naudai įvertinti buvo pateikti vieno randomizuoto, dvigubai aklo 12 savaičių trukmės klinikinio tyrimo, kurio metu pegvisomanto efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su placebo, duomenys. Tyrimo rezultatai parodė, kad pegvisomantas statistiškai reikšmingai sumažino IGF-1 koncentraciją kraujyje palyginus su placebo. Taip pat statistiškai patikimai sumažėjo perteklinio prakaitavimo ir nuovargio dažnis, tačiau galvos ir sąnarių skausmams poveikio nestebėta.

Papildomai buvo pateikti ilgalaikio (iki 18 mėn.) stebėjimo rezultatai, kurie parodė, kad ilgiau kaip 12 mėnesių vartotas pegvisomantas reikšmingai sumažina IGF-1 koncentraciją, tačiau statistiškai patikimai padidina augimo hormono koncentraciją ir reikšmingai nepakeitė naviko dydžio.

Tačiau epidemiologiniai duomenys rodo, kad augimo hormono koncentracija yra svarbus mirštamumo nuo akromegalijos veiksnys. Tai taip pat patvirtina sutarimas dėl akromegalijos išgydymo kriterijų, kuris primygtinai rekomenduoja kontroliuoti augimo hormono koncentraciją. Tai neįmanoma pegvisomantu gydomiems ligoniams. Akromegalija sergantiems pacientams nustatytas glaudus fiziologinis ryšys tarp augimo hormono ir IGF-1, kuris leidžia manyti, kad IGF-

I gali būti netiesioginis augimo hormono aktyvumo žymuo. Tačiau susirūpinimą kelia tai, kad apie 50% pacientų, kuriems trūksta augimo hormono, IGF-1 koncentracija būna normali, todėl gali būti sunku pastebėti, kad gydyti nebereikia (*unintentional over-treatment*). Taip pat pažymima, kad nežinoma, kokia turėtų būti siektina IGF-1 koncentracija.

Tarnyba, įvertinusi pateiktus ir kitus prieinamus duomenis bei akromegalijos gydymo gaires (*Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(11):3933-51; Giustina, A. et al. A consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 243-248.*), vaistinio preparato Somavert (pegvisomantas) terapinę naudą įvertina 6 balais (vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda).

Viršinininkas



Gintautas Barcys