

D. Poddašaus
1016-02-19

Sveikatos apsaugos ministerijoje
GAUTA
2016-02-19
Nr. 9-5652

PAŠTU NEBUS SIUNCIAMA



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

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

2016-02-19 Nr. (1.18) ARK-59
I Nr.

**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

RILUTEK (riluzolas), plėvele dengtos tabletės, 50 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

RILUTEK vartojamas pacientų, sergančių lateraline amiotrofinė skleroze, gyvenimui arba laikotarpiui iki mechaninės ventiliacijos būtinybės, prailginti.

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

Šoninė amiotrofinė skleroze (G12.2).

1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūloma.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, ATC kodas – N07XX02.

Veikimo mechanizmas

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Lateralinės amiotrofinės sklerozės patogenezė pilnutinai neištirta, tačiau manoma, kad šia liga sergančių pacientų neuronų žuvimui turi reikšmės glutamatas (pagrindinis stimuliuojantis neuromediatorius CNS). Manoma, kad riluzolas slopina procesus, kuriuose dalyvauja glutamatas, tačiau šio vaisto veikimo mechanizmas nežinomas.

Dozavimas

Rekomenduojama paros dozė suaugusiems arba vyresnio amžiaus žmonėms – 100 mg (po 50 mg kas 12 val.). Stipresnio gydomojo poveikio vartojant didesnes riluzolo paros dozes nereikėtų tikėtis.

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 patogeneziškai gydyti	5 <input checked="" type="checkbox"/>

2.3.

Kompensuojamųjų vaistų sąrašė dar nėra vaistų, skirtų šoninei amiotrofinei sklerozei gydyti, todėl riluzolas yra nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, gydyti. Kadangi riluzolo veikimo mechanizmas nėra žinomas, negalima įvertinti, ar jis veikia ligos patogenezę ar tik slopina simptomus.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- *Bensimon. Bensimon G. et al. A controlled trial of Riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 1994; 330:585-591.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<i>Bensimon (216)</i>	1			1	1		0	3

1. Vaistinio preparato pavadinimas: Riluzol (n=67 tabletės)
 2. Vaistinio preparato pavadinimas: Placebo (n=67 tabletės)

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- Bensimon (tyrimas 216)

Tai perspektyvinis randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys šonine amiotrofine skleroze (ŠAS). Tyrime dalyvavo 20-75 m. amžiaus pacientai su tikėtina ar patvirtinta šonine amiotrofine skleroze, kuriems buvo nustatyta bulbarinė ar galūnių (*limb-onset*) ŠAS forma atsižvelgiant į ligos pradžią. Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai buvo: atlikta ar ketinama atlikti tracheotomija, demencija, gyvybinė talpa <60%, reikšmingas inkstų ar kepenų nepakankamumas, taip pat nėštumas, žindymas bei kartu vartojami potencialiai hepatotoksiniai vaistai. Pacientai buvo suskirstyti į 2 grupes: riluzolo (n=77, iš jų 66 pacientai su galūnių ir 15 su bulbarine forma) ir placebo (n=78, iš jų 61 pacientas su galūnių ir 17 pacientų su bulbarine forma). Riluzolo grupėje pacientams buvo skirta 100 mg riluzolo per parą (2 kartus po 50 mg), placebo grupėje skirtos identiška atrodančios placebo tabletės. Pacientų stebėjimas vyko 12-21 mėn. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas (mirčių skaičius) po 12 mėn. Antrinė vertinamoji baigtis buvo raumenų jėgos pokytis. Po 12 mėn. riluzolo grupėje išgyveno statistiškai patikimai daugiau pacientų palyginti su placebo: 74% vs 58%, p=0,014. Riluzolo terapija statistiškai reikšmingai prailgino išgyvenamumą tik pacientams, sirgusiems bulbarine ŠAS forma. Pacientams su galūnių ŠAS forma statistiškai reikšmingo išgyvenamumo prailgėjimo nebuvo pastebėta. Pacientų, gavusių riluzolą bendrojo išgyvenamumo mediana buvo statistiškai patikimai didesnė nei placebo grupėje: 17,7 mėn. vs 14,9 mėn. Tačiau vaistas neturėjo poveikio funkcijoms (EVA vertinimo protokolas WC500056580).

Vaisto registracijai Europos vaistų agentūrai buvo pateikti dar dviejų tyrimų (301 ir 302) duomenys.

301 tyrimo metu 959 ŠAS sergantys pacientai buvo randomizuoti į 4 grupes (50 mg, 100 mg ar 200 mg riluzolo per parą arba placebo) ir stebėti 18 mėnesių. Pacientų, vartojusių 100 mg riluzolo per parą, išgyventas laikotarpis buvo reikšmingai ilgesnis negu vartojusių placebo. 50 mg paros dozėmis vartoto riluzolo poveikis statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo, o vartoto 100 mg ir 200 mg paros dozėmis – buvo iš esmės panašus. Pacientų, vartojusių 100 mg riluzolo per parą, išgyvento laikotarpio mediana buvo 16,5 mėn., o vartojusių placebo – 13,5 mėn. (p=0,002 vertinant pagal Cox modelį). Statistiškai patikimų funkcijos vertinimo pokyčių nuo pradinio lygmens nestebėta. Šio tyrimo metu nestebėta jokių skirtumų tarp ŠAS grupių (bulbarinės ar galūnių).

Į 302 tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie nepateko į 301 tyrimą dėl vėlyvosios ligos stadijos ar senyvo amžiaus (75 metai ir daugiau). Šio tyrimo metu tirtas riluzolo saugumas ir veiksmingumas vėlyvosios ŠAS stadijomis sergantiems pacientams. Pacientų, vartojusių riluzolą, išgyvento laikotarpio trukmė ir motorinės funkcijos statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vartojusių placebo.

EVA pareikalavus buvo atlikta šių trijų tyrimų meta-analizė. Jos rezultatai parodė, kad nežiūrint neigiamų 302 tyrimo rezultatų, išlieka bendras statistiškai patikimas gydymo vaistu poveikis. (p=0,043 pagal *log-rank* testą, p=0,0004 pagal *Cox* modelį). Meta-analizės duomenimis išgyvenamumo mediana per 18 stebėjimo mėnesių pailgėjo vidutiniškai 2 mėnesiais.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausios nepageidaujamos riluzolo reakcijos yra astenija (nusilpimas), spastiškumas ir aminotransferazių koncentracijos kraujuje padidėjimas. Nedažnai stebėta anafilaksinė reakcija, angioedema, pankreatitas, intersticinė plaučių liga.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrūpiui	7 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrūpiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*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 – 12 balų

Riluzolas yra vaistinis preparatas, skirtas pacientams sergantiems šonine amiotrofinė skleroze gydyti. Jo veikimo mechanizmas nėra žinomas, tačiau manoma, kad jis veikia slopindamas glutamato medijuojamus procesus smegenyse.

Riluzolas yra vienintelis vaistas, registruotas šoninei amiotrofinė sklerozei gydyti. Pareiškėjo pateikto tyrimo ir kitų, vaisto registracijai pateiktų, tyrimų duomenys, rodo, kad riluzolas statistiškai patikimai bent 2 mėn. pailgina išgyvenamumo medianą per 18 stebėjimo mėnesių. Įvertinus riluzolo naudą ir riziką, galima teikti, kad vaistas suteikia pridėtinę terapinę naudą pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrūpiui.

Viršininkas



Gintautas Barcys

