

P. J. Tomasius JA

Sveikatos apsaugos ministerijoje
2017-09-22
Nr. 9-19490

PAŠTU NEBŪS SIUNČIAMA



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

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

2017-09-22 Nr. *VAB BVR-2.1119*
I 2017-03-10 Nr. (12.2.10.3-25)10-2409

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veikioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

SIGNIFOR (pazireotidas), 20 mg; 40 mg; 60 mg milteliai ir tirpiklis injekcinei suspensijai.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Signifor skirtas akromegalija sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kuriems negali būti atlikta operacija arba kuriems operacija neišgydė ligos bei kurių būklė nepakankamai kontroliuojama skiriant gydymą kitais somatostatino analogais.

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

Akromegalija (TLK-10 AM kodas – E22.0).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotas indikacijas.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: posmegeninės liaukos ir pogumburio hormonai bei jų analogai, somatostatinas ir jo analogai, ATC kodas – H01CB05.



Veikimo mechanizmas

Pazireotidas yra cikloheksapeptidas, švirkščiamas somatostatino analogas. Kaip ir natūralių hormonų peptidų somatostatino-14 ir somatostatino-28 (taip pat vadinamų somatotropino sekreciją slopinančiu faktoriumi bei kitų somatostatino analogų, pazireotido farmakologinis poveikis pasireiškia jam jungiantis prie somatostatino receptorių. Žinomi penki žmogaus somatostatino receptorių potipiai: hsst1, hsst2, hsst3, hsst4 ir hsst5. Įprastomis fiziologinėmis sąlygomis šie receptorių potipiai išreiškiami skirtinguose audiniuose. Somatostatino analogai jungiasi prie hsst receptorių skirtingu stiprumu. Pazireotidui būdingas didelis jungimosi afinitetas su keturiais iš penkių hsst receptorių.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė pazireotido dozė yra 40 mg, kuri skiriama kas 4 savaites.

Dozę galima didinti iki didžiausios 60 mg dozės tiems pacientams, kuriems augimo hormono ir (arba) į insuliną panašaus augimo faktoriaus-1 koncentracijos nėra tinkamai kontroliuojamos po 3 mėnesių trukmės gydymo skiriant 40 mg Signifor dozę.

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 checked="" 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 type="checkbox"/>

2.3. Pazireotidas yra somatostatino analogas. Šiuo metu akromegalijos gydymui yra kompensuojami dar du somatostatino analogai oktreetidas ir lanreotidas.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Colao A et al. *Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head to-Head Superiority Study. J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:791–799.
2. Gadelha MR et al. *Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:875–884.

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**		
Colao et al. 2014	1			1			1	3
PAOLA	1						1	2

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Colao et al., 2014

Tai prospektyvinis 12 mėn. trukmės dvigubai aklas randomizuotas klinikinis tyrimas, kurio tikslas įrodyti, kad pazireotidas yra pranašesnis nei oktreotidas skiriant akromegalija sergantiems anksčiau negydytiems pacientams. Tyrime dalyvavo 358 akromegalija sergantys asmenys (augimo hormono [AH] koncentracija > 5 µg/l arba mažiausia AH koncentracija po gliukozės tolerancijos testo ≥ 1 µg/l ir IGF-1 didesnis už viršutinę normos ribą). Pacientams galėjo būti po hipofizės operacijos arba akromegalija jiems buvo diagnozuota naujai, bet jie nebuvo gydyti vaistais.

Tyrime dalyvavo aktyvia akromegalija sergantys pacientai, kuriems nustatyta vidutinė AH koncentracija tiriant 5 kartus per 2 valandas buvo >2,5 µg/l arba AH koncentracijos supresija po gliukozės tolerancijos testo buvo <1 µg/l ir pagal lytį bei amžių koreguota į insuliną panašaus augimo faktoriaus-1 (IGF-1) koncentracija viršijo normos ribas.

Pacientai santykiu 1:1 buvo randomizuoti į dvi grupes: 1) pazireotido 40 mg kas 28 d. (n=176) arba 2) oktreotido 20 mg kas 28d. (n=182). Dozę buvo galima padidinti 3-čią ir 7-ą mėnesį: pazireotido iki 60 mg, oktreotido iki 30 mg, jei AH ≥ 2,5 µg/l ir/ar IGF-1 buvo aukščiau nei viršutinė normos riba. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, pasiekusių biocheminę ligos kontrolę dalis. Biocheminė ligos kontrolė apibrėžta kaip AH < 2,5 µg/l ir normali IGF-1 koncentracija po 12 tyrimo mėnesių.

Biocheminė ligos kontrolė buvo pasiekta statistiškai didesnei pacientų daliai pazireotido grupėje nei oktreotido, atitinkamai 31,3% vs 19,2%, p=0,007. Pacientų, pasiekusių AH < 2,5 µg/l, tačiau turėjusių žemesnę nei normalią IGF-1 koncentraciją pazireotido grupėje taip pat buvo daugiau nei oktreotido, atitinkamai 35,8% vs 20,9%.

Normali IGF-1 koncentracija pazireotido ir oktreotido grupėse buvo pasiekta atitinkamai 38,6% ir 23,6%, p=0,002. Normali AH koncentracija (< 2,5 µg/l) pazireotido grupėje buvo pasiekta mažesnei pacientų daliai palyginus su oktreotido grupe, atitinkamai 48,3% ir 51,6% pacientų.

Komentaras: šiame klinikiniam tyrime pazireotido buvo skiriama pirmaeiliam gydymui akromegalijos gydymui. Tai neatitinka registruotos vaisto indikacijos.

PAOLA

Tai randomizuotas, perspektyvinis, atviras lygiagrečių grupių III fazės klinikinis tyrimas, lyginantis pazireotido ir oktreotido ar lanreotido efektyvumą ir saugumą ne jaunesniems nei 18 m. amžiaus pacientams, kuriems nebuvo pasiekta pakankama akromegalijos kontrolė ne trumpiau nei 6 mėnesius skiriant 30 mg oktreotido ar 120 mg lanreotido. Nepakankama akromegalijos kontrolė buvo diagnozuojama, kai vidutinė augimo hormono (AH) koncentracija tiriant 5 kartus per 2 valandas buvo

>2,5 µg/l bei pagal lytį ir amžių koreguota IGF-1 koncentracija buvo >1,3 × viršutinė normos reikšmė. Tyrime galėjo dalyvauti anksčiau augimo hormono receptoriaus antagonistais ar dopamino agonistais gydyti pacientai, tačiau šių vaistų turėjo nevertoti bent 8 savaites iki tyrimo. Taip pat pacientams anksčiau galėjo būti atlikta hipofizės operacija.

Pacientai santykiu 1:1:1 buvo randomizuoti į 3 grupes: pazireotido 40 mg kas 28 d. (n=65), pazireotido 60 mg kas 28d. (n=65), ir aktyvios kontrolės – oktreetido ar lanreotido (n=68). Buvo leidžiama mažinti pazireotido dozę 20 mg pasireiškus tolerancijos sutrikimams. Prieš tyrimą hipofizės operacija pazireotido 40 mg, 60 mg ir kontrolinėje grupėse buvo atlikta atitinkamai 50 (77%), 41 (63%) ir 41 (60%) pacientų. Spindulinį gydymą pazireotido 40 mg, 60 mg ir kontrolinėje grupėse anksčiau buvo gavę atitinkamai 2 (3%), 3 (5%) ir 5 (7%) pacientų.

Pacientai buvo iš anksto suskirstyti į pogrupius: 1) prieš tyrimą gautas gydymas (oktreetidu ar lanreotidu); 2) AH koncentracija randomizacijos metu (2,5-10 µg/l arba >10 µg/l). Pacientai ir tyrėjai žinojo koks vaistas yra skiriamas pacientui, tačiau negalėjo žinoti pazireotido dozės (40 mg ar 60 mg). Abiejų grupių pazireotido rezultatai buvo lyginami su kontroline grupe, abi pazireotido grupės tarpusavyje nebuvo lygintos.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, 24-ąją savaitę pasiekusių visišką biocheminę ligos kontrolę (vidutinė AH koncentracija <2,5 µg/l ir normali IGF-1 koncentracija) dalis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, 24-ąją savaitę pasiekusių normalią IGF-1 koncentraciją dalis; pacientų, 24-ąją savaitę pasiekusių vidutinę AH koncentraciją <2,5 µg/l dalis.

Po 24 savaičių visiška biocheminė ligos kontrolė (pagrindinė vertinamoji baigtis) 40 mg, 60 mg pazireotido ir kontrolinėje grupėse buvo pasiekta atitinkamai 10 (15%), 13 (20%) pacientų ir nė vienam kontrolinės grupės pacientui. Absoliutus skirtumas tarp 40 mg pazireotido ir kontrolinės grupės buvo 15,4% (95% PI 7,6 iki 26,5), p=0,0006. Absoliutus skirtumas tarp 60 mg pazireotido ir kontrolinės grupės buvo 20%, (95% PI 11,1–31,8), p<0,0001.

Normalią IGF-1 koncentraciją po 24 savaičių 40 mg, 60 mg pazireotido ir kontrolinėje grupėse atitinkamai pasiekė 16 (25%), 17 (26%) pacientų ir nė vienas kontrolinės grupės pacientas. Šie skirtumai buvo statistiškai patikimi lyginant 40 mg, 60 mg pazireotido grupes su kontroline grupe, atitinkamai p=0,0006 ir p<0,0001.

Pacientų, 24-ąją savaitę pasiekusių vidutinę AH koncentraciją <2,5 µg/l dalis buvo statistiškai patikimai didesnė pazireotido 40 mg ir 60 mg grupėse palyginus su kontroline grupe, atitinkamai 23 (35%), 28 (43%) ir 9 (13%). Abejose pazireotido grupėse vidutinė AH ir IGF-1 koncentracija mažėjo iki 12-os savaitės ir sumažėjusi išliko stabili iki 24-os savaitės.

Didesnei daliai pazireotido 40 mg ir 60 mg grupių pacientų buvo stebėtas >25% naviko sumažėjimas palyginus su kontroline grupe, atitinkamai 12 (18,5%), 7 (10,8%) ir 1 (1,5%). Atskirų pogrupių analizės rezultatai nebuvo pateikti vertinimui.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Colao et al.

Dažniausiai pazireotido ir oktreetido grupėse nepageidaujamos reakcijos buvo lengvo ar vidutinio sunkumo. Dažniausiai pazireotido ir oktreetido grupėse pasireiškė atitinkamai: viduriavimas (39,3% ir 45%), cholelitiazė (25,8% ir 35,6%), galvos skausmas (18,5% ir 25,6%). Nepageidujamų reakcijų susijusių su hiperglikemija buvo daugiau pazireotido grupėje nei oktreetido, atitinkamai 57,3% ir 21,7%. Vaistų nuo diabeto pazireotido ir oktreetido grupėse pirmą kartą pradėta vartoti atitinkamai 123-ią ir 212-ą dieną. Vaistų nuo diabeto pazireotido ir oktreetido grupėje vartojo 44,4% ir 26,1% pacientų.

PAOLA

40 mg, 60 mg pazireotido ir kontrolinėje grupėse atitinkamai 58 (92%), 53 (85%) ir 49 (74%) pacientų

patyrė bent vieną nepageidaujamą reakciją. Dažniausiai pasitaikūsios nepageidaujamos reakcijos 40 mg, 60 mg pazireotido ir kontrolinėje grupėse atitinkamai buvo hiperglikemija: 21 (33%), 19 (31%), ir 9 (14%), diabetas: 13 (21%), 16 (26%), 5 (8%) ir viduriavimas: 10 (16%), 12 (19%) ir 3 (5%). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo 1 ir 2 laipsnio. Siekiant glikemijos kontrolės, vaistų nuo diabeto 40 mg, 60 mg pazireotido ir kontrolinėje grupėse pradėta skirti atitinkamai 24 (38%), 24 (39%) ir 4 (6%) pacientams. Sunkaus laipsnio nepageidaujamos reakcijos 40 mg, 60 mg pazireotido ir kontrolinėje grupėse atitinkamai pasireiškė 6 (10%), 2 (3%) ir 3 (5%) pacientams.

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, pogrupiui	7 <input 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, pogrupiui***	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 pogrupis – 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: 10 balų

Pazireotidas yra somatostatino analogas, skirtas akromegalija sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kuriems negali būti atlikta operacija arba kuriems operacija neišgydė ligos, bei kurių būklė nepakankamai kontroliuojama skiriant gydymą kitais somatostatino analogais.

Vertinimui buvo pateikti du klinikiniai tyrimai. *Colao et al.* tyrimo metu buvo vertintas pazireotido efektyvumas dar vaistais negydytiems pacientams (pirmaeiliam gydymui). Tai neatitinka registruotos vaisto indikacijos, todėl į tyrimo rezultatus neatsižvelgta.

PAOLA tyrimo metu nustatyta, kad pazireotidas lėmė geresnę biocheminę ligos kontrolę negu oktreetidas ar lanreotidas ne jaunesniems nei 18 m. pacientams, kuriems nebuvo pasiekta pakankama akromegalijos kontrolė ne trumpiau nei 6 mėnesius gydant oktreetidu ar lanreotidu. Pazireotido saugumas buvo panašus į kitų somatostatino analogų, tačiau jis dažniau sukėlė hiperglikemiją ir diabetą.