



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2017-04-24 Nr. (118)AR-1301
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

FIRMAGON (degareliksas), milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui, 80 mg (20mg/ml).

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- *Firmagon* yra gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) antagonistas, skirtas suaugusiems vyrams progresuojančio nuo hormonų priklausomo prostatos vėžio gydymui.

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

Prostatos vėžys (C61).

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: endokrininę sistemą veikiantys preparatai, kiti hormonų antagonistai ir jiems artimi preparatai, ATC kodas – L02BX02.



Veikimo mechanizmas

Degareliksas yra selektyvus gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) antagonistas, kuris konkurenciškai ir grįžtamai susijungia su hipofizės GnRH receptoriais, tuo būdu greitai sumažina gonadotropinų: liuteinizuojančio hormono (LH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) atsipalaidavimą, bei testosterono (T) išsiskyrimą iš sėklidžių.

Dozavimas

Viena 240 mg degarelikso dozė, po kurios kas mėnesį vartojamos palaikomosios dozės po 80 mg, greitai sumažina LH, FSH kiekį, dėl to sumažėja testosterono. Dihidrotestosterono (DHT) koncentracija serume sumažėja panašiai, kaip ir testosterono.

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

2.3. Degareliksas yra konkurencinis grįžtamas hipofizės GnRH receptorių antagonistas.

Šiuo metu tokiai pačiai indikacijai, kaip siūlomas kompensuoti degareliksas, kompensuojami kitos farmakoterapinės grupės vaistai GISH agonistai (goserelinas, triptorelinas, leuprorelinas). Degareliksas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu prostatos vėžiui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Klotz (2008). Klotz L et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU International* 2008; 102:1531-1538.
2. Tombal (2010). Tombal B et al. Additional Analysis of the Secondary End Point of Biochemical Recurrence Rate in a Phase 3 Trial (CS21) Comparing Degarelix 80 mg Versus Leuprolide in Prostate Cancer Patients Segmented by Baseline Characteristics. *Eur Urol* 2010; 57: 836–842.
3. Cui (2014). Cui Y, et al. Degarelix versus Goserelin plus Bicalutamide therapy for lower urinary tract symptom relief, prostate volume reduction and quality of life improvement in men with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2014;93(2):152-9.
4. Klotz (2014). Klotz L et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of Degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol*. 2014; 66: 1101-8.

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?*	Baly suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<u>Klotz (2008)</u>	1			0			1	2
<u>Tombal (2010)</u>	1			0			1	2
<u>Cui (2014)</u>	Sisteminė analizė ir meta-analizė (3 tyrimai)							
<u>Klotz (2014)</u>	Jungtinė kelių tyrimų analizė							

* Ar tyrimas taip vertinamas: 1 – taip, 0 – ne.

** Ar tyrimas taip vertinamas: 1 – ne, 0 – taip.

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

- Klotz, 2008

Tai randomizuotas, trijų grupių (1:1:1), atviras, su aktyvia kontrole klinikinis tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti dviejų degarelikso dozių efektyvumą ir saugumą su standartine gonadotropinų išsiskyrimą skatinančio hormono (GISH) leuprolido 7,5 mg doze. Tyrimo tikslas buvo įrodyti, kad degarelikso yra ne prastesnis negu leuprolidas sumažinant ir palaikant testosterono išsiskyrimo slopinimą ($\leq 0,5$ ng/ml) 1 metus.

Į tyrimą buvo įtraukti ≥ 18 metų vyrai, kuriems buvo histologiškai patvirtinta prostatos adenokarcinoma (bet kokios stadijos), ir kuriems buvo indikuotinas endokrininis gydymas (išskyrus neoadjuvantinis), kurių testosterono koncentracija buvo $>1,5$ ng/ml, ECPG rodiklis ≤ 2 , PSA ≥ 2 ng/ml.

Į tyrimą buvo įtraukta 807 pacientai, iš kurių 620 buvo randomizuota santykiu 1:1:1 į tris grupes: degarelikso 240/80 mg, degarelikso 240/160 mg ir leuprolide 7,5 mg.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo atsakas į gydymą – testostosterone koncentracijos sumažėjimas iki $\leq 0,5$ ng/ml tarp 28 ir 364 dienos, matuojant kas mėnesį.

Antrinė vertinamosios baigtys buvo šios: pacientų, kuriems per pirmas dvi savaites padidėjo testosterono koncentracija, dalis; pacientų, kuriems po trijų dienų testosterono koncentracija buvo $\leq 0,5$ ng/ml, dalis, kiti biocheminiai rodikliai; gyvenimo kokybė.

Tyrimo metu pagrindinė vertinamoji baigtis pasiekta 97,2%, 98,3% ir 96,4% pacientų atitinkamai degarelikso 240/80 mg, degarelikso 240/160 mg ir leuprolido grupėse. Degarelikso grupėse testostosterone koncentracijos sumažėjimas buvo pasiektas jau 3 dieną, ir buvo statistiškai patikimai ryškesnis 14 ir 28 dienomis. Tyrimo metu buvo įrodyta, kad degarelikso yra ne prastesnis negu leuprolidas mažinant testosterono koncentraciją.

- Tombal, 2010

Tai aukščiau aprašyto tyrimo tęsinys. Pacientai, kurie sėkmingai baigė vienerių metų tyrimą, galėjo dalyvauti tęstiniame 5 metų tyrime. Tyrimas buvo randomizuotas, atviras. Leuprolido gavę pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 gauti degarelikso 240 mg pradinę dozę ir vėliau 80 mg ar 160 mg palaikomąją dozę. Iš viso 386 pacientai tęsė gydymą tęstiniame tyrime: 125 pacientai tęsė 80 mg degarelikso, 126 tęsė 160 mg degarelikso, o pacientai, kurie vartojo leuprolido, toliau gavo degarelikso 240/80 mg (n = 69) ar 240/160 mg (n = 65).

Pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti ilgalaikį degarelikso saugumą ir efektyvumą. Antrinis tikslas – įvertinti testosterono ir PAS koncentraciją ir išgyvenamumą be progresijos.

Tyrimo metu nustatyta, kad vaistas buvo gerai toleruojamas, ir sumažėjusi testosterono koncentracija išliko.

- Cui, 2014

Į analizę buvo įtraukti tyrimai, kuriuose degarelikso buvo lygintas su GISH ir antiandrogenu. Vertintas gydymo efektyvumas ir saugumas, poveikis apatinių šlapimo takų požymių sumažėjimui, prostatos tūrio sumažėjimui ir gyvenimo kokybei. Atrinkti trys tyrimai, kuriuose degarelikso buvo lygintas su goserelinu ir bicalutamidu 12 savaičių (n=466). Tarptautinis prostatos simptomų rodiklio (IPSS) sumažėjimas degarelikso ir goserelino/bicalutamido grupėse atitinkamai buvo – standartizuotas skirtumų vidurkis [SSV]= -1.85, 95% PI = -2.97 to -0.72, p = 0.001 ir IPSS \geq 13 (SSV = -2.68, 95% CI = -4.57 to -0.78, p = 0.006).

Į sisteminę analizę ir meta-analizę įtraukti trumpalaikiai tik 12 savaičių tyrimai. Tokių duomenų nepakanka vaisto terapinei naudai įvertinti.

- Klotz, 2014

Pateikta jungtinė kelių tyrimų, kuriuose degarelikso lygintas su GISH, duomenų analizė. Jungtinė analizė skiriasi nuo meta-analizės, nes jos metu neatsižvelgiama į tyrimų skirtumus, todėl pateikiami duomenys gali neatitikti tikrovės. Todėl pateiktas analizė čia nevertinta.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausios degarelikso nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos III fazės tyrimo metu (N=409), pasireiškė dėl tikėtino fiziologinio testosterono slopinimo poveikio, įskaitant karščio antplūdžius ir svorio didėjimą (pasireiškė atitinkamai 25% ir 7% pacientų, vartojusių šį vaistinį preparatą vienerius metus) ar dėl injekcijų (injekcijos vietos reakcijos). Trumpalaikis drebulys, karštis ar į gripą panašus negalavimas pasireiškė praėjus valandai po dozės skyrimo (atitinkamai 3%, 2% ir 1% pacientų).

Aprašytos nepageidaujamos reakcijos injekcijos vietoje daugiausia buvo skausmas ir raudonė (juos minėjo atitinkamai 28% ir 17% pacientų), rečiau minėti patinimas (6%), sukietėjimas (4%) ir mazgelio susidarymas (3%). Šie reiškiniai pirmiausia atsirado sušvirkštus pradinę dozę, o palaikomojo gydymo, skiriant 80 mg dozę, metu 100 injekcijų nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo toks: 3 skausmo atvejai ir mažiau negu 1 raudonės, patinimo, mazgelio atsiradimo ir sukietėjimo atvejais. Aprašyti reiškiniai daugiausia buvo laikini, silpni ar vidutinio stiprumo, tik labai retais atvejais dėl jų teko nutraukti dalyvavimą tyrime (< 1%). Gauta labai retų pranešimų apie sunkias injekcijos vietos reakcijas, pvz., injekcijos vietos infekciją, injekcijos vietos pūlinį ar injekcijos vietos nekrozę (gali prirėkti chirurginio gydymo ar drenažo). (Vaistinio preparato charakteristikų santrauka).

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 checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrūpiui	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, 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 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 balais – 10 balų

Degarelikas yra konkurencinis grįžtamas GISH antagonistas. Šiuo metu progresuojančiam nuo hormonų priklausomam prostatos vėžiui gydyti kompensuojami gonadotropinų išsiskyrimą skatinančių hormonų agonistai (goserelinas, triptorelinas, leuprorelinas). Degarelikas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu prostatos vėžiui, kuriam vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

Pateikti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad degarelikas yra neprastesnis negu leuprorelinas slopinant testosterono koncentraciją, ir šis poveikis išlieka ilgą laiką (iki 5 metų).

Remiantis pateiktais duomenimis galima teigti, kad degarelikas suteikia dar vieną progresuojančio nuo hormonų priklausomo prostatos vėžio gydymo pasirinkimą su iš esmės tokia pat terapine nauda.

Viršininkas



Gintautas Barcys