

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
20... 2015-11-25 men... d.
Nr. 9-29004

PAŠTU NEBUS 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

2015-11-25 Nr. (118) VVKT -
I Nr. 396

**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

SOMAVERT (pegvisomantas) 10 mg, 15mg ir 20mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Suaugusių pacientų, sergančių akromegalija, kuriems nepadėjo chirurginis ir (arba) spindulinis gydymas ir kuriems atitinkamas gydymas somatostatino analogais nesunormalizavo į insuliną panašaus augimo faktoriaus – I (IAF-I) koncentracijos kraujyje arba buvo blogai toleruojamas, gydymas.

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

Adenohipofizės hiperfunkcija (TLK-10-AM kodas E22.0).

1.4. Siūlomi apribojimai

Apribojimai nėra siūlomi.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė- sisteminiai hormoniniai preparatai, kiti priekinės hipofizės dalies hormonai ir analogai, ATC kodas - **H01AX01**.

Veikimo mechanizmas

Pegvisomantas yra žmogaus augimo hormono analogas, kuris buvo genetiškai modifikuotas ir tapo augimo hormono receptorių antagonistu. Pegvisomantas prisijungia prie augimo hormono receptorių,

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

esančių ląstelių paviršiuje, ir blokuoja augimo hormono prisijungimą taip trukdydamas perduoti viduląstelinį augimo hormono signalą. Pegvisomantas pasižymi dideliu selektyvumu AH receptoriui, todėl nebūna kryžminių reakcijų su kitais citokinų receptoriais, įskaitant ir prolaktino.

Dozavimas

80 mg pegvisomanto įsotinamoji dozė turi būti sušvirkščinama po oda prižiūrint medicinos darbuotojui. Po to 10 mg SOMAVERT, ištirpinto 1 ml tirpiklio, turi būti švirkščinama po oda vieną kartą per parą.

Dozė keičiama atsižvelgiant į IAF-I koncentraciją serume. IAF-I koncentracija serume turi būti nustatoma kas 4-6 savaites ir dozė atitinkamai reguliuojama, pridodant po 5 mg per parą tam, kad būtų palaikoma normali (priklausomai nuo amžiaus) IAF-I koncentracija serume ir optimalus atsakas į gydymą.

Didžiausia dozė neturi viršyti 30 mg per parą.

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

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

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- Peter J. et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*, 2000;342:1171-7.

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**		
Peter et al., 2000	1			1			1	3

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Peter et al., 2000

Tai randomizuotas dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 12 sav. trukmės, klinikinis tyrimas, kurio metu pegvisomanto, vartojamo 1 k/d į poodį, efektyvumas ir saugumas buvo lyginamas su placebo, gydant pacientus, sergančius akromegalija.

Pacientai randomizuoti į 4 grupes: pegvisomanto 10 mg (P/10, n=26), pegvisomanto 15 mg (P/15, n=26), pegvisomanto 20 mg (P/20, n=28) ir placebo (PL, n=31). Per pirmąjį apsilankymą pacientams, buvo skirta įsotinamoji 80 mg pegvisomanto arba placebo dozė. Iš 112 tyrime dalyvavusių pacientų hipofizės operacija buvo atlikta 93 pacientams (iš kurių 57 pacientams papildomai taikyta konvencinė radioterapija), 6 pacientai buvo gydomi radioterapija be chirurginio gydymo, 9 vartojo tik vaistinius preparatus ir 4 pacientai prieš tai negavo jokio gydymo. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 48±14 m., akromegalijos trukmė vidutiniškai 8±8m.

Pacientai buvo suskirstyti į 2 pogrupius pagal į insuliną panašaus pirmojo augimo faktoriaus (IAF-I) koncentracijos lygį kraujyje: 1) IAF-I koncentracija kraujyje 1,3-2 kartų didesnė už viršutinę normos ribą; 2) IAF-I koncentracija >2 kartus didesnė už viršutinę normos ribą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IAF-I koncentracijos kraujyje pokytis po 12 sav.

Tyrimo pabaigoje visose pegvisomanto grupėse stebėtas statistiškai reikšmingas nuo dozės priklausomas IAF-I koncentracijos kraujyje sumažėjimas palyginus su placebo: P/10 (-26,7±27,9), P/15 (-50,1±26,7) ir P/20 (-62,5±21,3), PL (-4,0±16,8). IAF-I koncentracija kraujyje P, P/10, P/15 ir P/20 grupėse atitinkamai normalizavosi 9,7 %, 38,5 %, 75 % ir 82 % pacientų.

Palyginus su placebo, galvos ir sąnarių skausmų dažnis pegvisomanto grupėse statistiškai reikšmingai nesumažėjo, tačiau buvo stebėtas statistiškai reikšmingas perteklinio prakaitavimo ir nuovargio dažnio sumažėjimas. Nei vienam pacientui hipofizės naviko dydis nesumažėjo.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Visose tiriamųjų grupėse nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus, sunkių nepageidaujamų reakcijų pastebėta nebuvo, taip galėjo būti dėl sąlyginai mažos tyrimo trukmės (12 sav.). Tiriamesiems pasireiškė viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, galvos, kaklo, rankų skausmai, injekcijos vietos reakcijos, viduriavimas, pykinimas, pilvo pūtimas. Vienintelė sunki nepageidaujama reakcija buvo transaminazių koncentracijos kraujyje padidėjimas, keliolika kartų viršijantis aukščiausią normos ribą (pasireiškė 1 pacientui, gydytam 15 mg pegvisomanto doze, po 8 tyrimo savaitių).

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejojama – 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, pogrupiui	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, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeltas 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 ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė: nenustatyta

Pegvisomantas yra žmogaus augimo hormono receptorių antagonistas, blokuojantis augimo hormono prisijungimą, skirtas akromegalija sergantiems pacientams, kuriems nepadėjo prieš tai taikytas chirurginis, spindulinis gydymas ir terapija somatostatino analogais.

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 aklų 12 savaičių trukmės klinikinio tyrimo, kurio metu pegvisomanto efektyvumas ir saugumas buvo lygintas su placebo, duomenys. Tyrimo rezultatai parodė, kad pegvisomantas statistiškai reikšmingai sumažino į insuliną panašaus pirmojo augimo faktoriaus (IAF-I) koncentraciją kraujyje palyginus su placebo. Taip pat statistiškai patikimai sumažėjo perteklinio prakaitavimo ir nuovargio dažnis, tačiau galvos ir sąnarių skausmams poveikio nestebėta.

Tačiau pateiktas tyrimas buvo trumpalaikis – tik 12 savaičių, todėl apie ilgalaikį vaisto efektyvumą ir saugumą spręsti negalima. Be to tyrimo metu buvo vertinama į insuliną panašus augimo faktoriaus I koncentracija. Yra žinoma, kad augimo hormone (AH) koncentracija yra lemiamas mirštamumo veiksnys akromegalija sergantiems pacientams. Todėl rekomenduojama stebėti augimo hormono koncentraciją. Gydant pegvisomantu negalima nustatyti AH koncentracijos. Taip pat yra duomenų, kad pusei pacientų, kurių IAF-I koncentracija normali, nustatomas AH deficitas.

Pateiktų duomenų nepakanka vaisto terapinei vertei nustatyti. Pareiškėjas turi pateikti ilgalaikio (bent 12 mėn.) tyrimo duomenis.

Viršininkas



Gintautas Barcys

M. Kobzevaitė, tel: 8 5 212 4059; el.p. MartaKobzevaite@vvkt.lt

J. Gulbinovič, tel: 8 673 06653; el.p. JolantaGulbinovic@vvkt.lt