

PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2015-05-27 Nr. V18290/158  
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  
*CIALIS* (tadalafilis), 5 mg plėvele dengtos tabletės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Suaugusių vyrų erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas.

Kad tadalafilis būtų veiksmingas erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, būtina seksualinė stimuliacija.

Suaugusių vyrų gerybinės prostatos hiperplazijos požymių ir simptomų gydymas.

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

Priešinės liaukos (prostatos) hiperplazija (N40).

1.4. Siūlomi apribojimai

Esant erekcijos disfunkcijai seksualiai aktyviems vyrams.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: urogenitalinę sistemą veikiančys vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai, vartojami esant erekcijos sutrikimams, ATC kodas – G04BE08.

Veikimo mechanizmas

Tadalafilis selektyviai ir laikinai slopina cikliniam guanozino monofosfatui (cGMP) specifinę 5-ojo tipo fosfodiesterazę (PDE5). Tuo atveju, kai seksualinės stimuliacijos metu lokaliai išsiskiria azoto

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žemaičių g. 139A, LT-09120 Vilnius,

tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vkt@vkt.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

oksido, dėl tadafafilio sukeltos PDE5 slopinimo akytkūnyje padidėja eGMF kiekis. Dėl to atsipalaiduoja lygieji raumenys, į varpos audinius priteka kraujo ir pasireiškia erekcija. Jeigu seksualinės stimuliacijos nėra, gydant erekcijos funkcijos sutrikimą, tadafafilis poveikio nesukelia. Poveikis, kurį PDE5 inhibitoriai sukelia eGMF koncentracijai akytkūnyje, pasireiškia ir lygiesiems prostatos raumenims, šlapimo pūslėi bei jų aprūpinimui krauju. Dėl sąlygotos kraujagyslių išsiplėtimo padidėja kraujo perfuzija ir tai gali būti gerybinės prostatos hiperplazijos simptomų mažinimo mechanizmas. Šį poveikį kraujagyslėms galima papildyti slopinant šlapimo pūslės aferentinių nervų aktyvumą ir atpalaiduojant lygtuosius prostatos ir šlapimo pūslės raumenis.

#### Dozavimas

Rekomenduojama doze – 5 mg. Ją kasdien reikia gerti maždaug tokiu pačiu laiku, valgant arba nevalgius. Suaugusiems vyrams, kuriuos reikia gydyti nuo gerybinės prostatos hiperplazijos ir erekcijos funkcijos sutrikimo, rekomenduojama dozė taip pat yra 5 mg. Ją kasdien reikia gerti maždaug tokiu pačiu laiku. Pacientams, kurie netoleruoja 5 mg tadafafilio dozės gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti, reikia taikyti kitokį gydymą, kadangi 2,5 mg tadafafilio dozės veiksmingumas gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti neįrodytas.

#### 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato forma, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 □

2.3. Tadafafilis yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu prostatos hiperplazijos, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, požymiams ir simptomams gydyti.

#### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Oelke (2012). Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al. Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *European Urology* 2012;61:917-925;
2. Porst (2011). Porst H, Kim ED, Casabe AR, et al. Efficacy and safety of Tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Urology* 2012;60:1105-1113;
3. Egerdie (2012). Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and

- symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Sex Med 2012;9:271-281;*
4. Roehrborn (2008). Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *The Journal Of Urology* 2008;180:1228-1234.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Tadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas? <sup>9**</sup>	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas? <sup>10*</sup>	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamaųjų ir kodėl nebaigė tyrimo? <sup>10*</sup>	Baly suma
		Tinkamas <sup>*</sup>	Netinkamas <sup>**</sup>		Tinkamas <sup>*</sup>	Netinkamas <sup>**</sup>		
Oelke (2012)	1			1				
Porst (2011)	1			1			1	3
Egerdie (2012)	1			1			1	3
Roehrborn (2008)	1			1			1	3

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Roehrborn (2008) tyrimas buvo randomizuotas, dvigubai aklas placebo kontroliuojamas dozės paieškos tyrimas. Tyrimo dalyvavo 45 metų ir vyresni vyrai, kuriems ne mažiau kaip 6 mėnesius buvo apatinių šlapimo takų simptomų (AŠTS) dėl gerybinės prostatos hiperplazijos (GPH). 1058 atrinkti pacientai buvo randomizuoti į 5 grupes gauti gydymą tadalafilium (2,5 mg, 5 mg, 10 mg arba 20 mg per parą) arba placebo. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo TPSS pokytis po 12 savaičių gydymo 5 mg tadalafilio lyginant su placebo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo naudojamos įvertinti efektyvumo priklausomybę nuo dozės, vertinant TPSS, skalės obstrukcijos ir dirginimo dalis bei gyvenimo kokybę. Tyrimo rezultatai parodė, kad TPSS vidutinis mažiausių kvadratų pokytis nuo pradinio lygmens buvo statistškai patikimai geresnis visose tadalafilio grupėse lyginant su placebo (2,5 mg grupėje - -3,9; 5 mg grupėje - -4,9; 10 mg grupėje - -5,2; 20 mg grupėje - -5,2; placebo grupėje - -2,3).

Porst (2011) tyrimas buvo randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas. Tyrimo tikslas įvertinti tadalafilio poveikį AŠTS, susijusiems su GPH. [3] 12 savaičių tyrimą buvo pakviesti 45 metų ir vyresni vyrai, kuriems ne mažiau kaip 6 mėnesius buvo apatinių šlapimo takų simptomų dėl gerybinės prostatos hiperplazijos, TPSS  $\geq 13$  ir maksimalus šlapio srovės greitis ( $Q_{max}$ ) nuo  $\geq 4$  iki  $\leq 15$  ml/s. 325 buvo randomizuoti santykiu 1:1 gauti tadalafilio 5 mg arba placebo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo TPSS pokytis. Kitos vertinamosios baigtys buvo IIEF-EF (*International Index of Erectile Function - Erectile Function*) ir BII (*BPH Impact Index*), PGI-I ir CGI-I (*Patient and Clinician Global Impression of Improvement*) ir saugumas. Tyrimo rezultatai parodė, kad tadalafilis statistškai patikimai pagerino TPSS lyginant su placebo (-5,6 vs -3,6,  $p=0,004$ ). BII pagerėjimas stebetas 4 savaitę ir išliko iki 12 savaičių (-1,8 tadalafilio gr. vs -1,2 placebo,  $p=0,029$ ). Tadalafilis statistškai patikimai pagerino IIEF-EF (6,7 vs 2,0  $p<0,001$ ). Tadalafilis reikšmingai nepagerino  $Q_{max}$  ar liekamojo šlapimo kiekio.

*Egerdie (2012)* tyrimas – randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas. Tyrimo tikslas – įvertinti 2,5 mg ir 5 mg tadafafilio poveikį erekcijos disfunkcijai (ED) ir apatinių šlapimo takų simptomams dėl gerybinės prostatos hiperplazijos (AŠTS-GPH). Į tyrimą buvo įtraukti 45 metų ir vyresni lytiškai aktyvūs vyrai, kuriems  $\geq 3$  mėn. pasireiškė ED ir ne mažiau kaip 6 mėnesius buvo AŠTS-GPH. 606 pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1:1 gauti 2,5 mg tadafafilio, 5 mg tadafafilio ar placebo 12 savaitių po 4 savaitių įvadinio (placebo) periodo. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė – IIEF-EF ir TPSS pokytis nuo pradinio lygmens. Antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų dalis, atsakiusi „Taip“ į SEP 3 klausimą (SEPQ3) ir BII. Tyrimą baigė 526 pacientai (86,8%). Gydymas 5 mg tadafafilio statistiškai patikimai pagerino bendrąjį TPSS lyginant su placebo (vidutinis skirtumas: -2,3,  $p < .001$ ) ir IIEF-EF (vidutinis skirtumas: 4,7,  $p < .001$ ) po 12 gydymo savaitių. Vartojusiems 2,5 mg tadafafilio sudėtinė pagrindinė vertinamoji baigtis nebuvo pasiekta po 12 savaitių.

*Delke (2012)* tyrimas – randomizuotas, dvigubai aklas, lygiagrečių grupių, placebo ir aktyviu gydymu kontroliuojamas tyrimas. Tyrimo tikslas – palyginti tadafafilį ar tamsuloziną su placebo gydant AŠTS-GPH. Tyrimo metu tadafafilis nebuvo lygintas su tamsuloziniu. Tyrimo dalyvavo 45 metų ir vyresni vyrai, kuriems ne mažiau kaip 6 mėnesius buvo apatinių šlapimo takų simptomų dėl gerybinės prostatos hiperplazijos, TPSS  $\geq 13$  ir maksimalus šlapio srovės greitis ( $Q_{max}$ ) nuo  $\geq 4$  iki  $\leq 15$  ml/s. Po 4 sav. įvadinio periodo dalyviai (511) buvo randomizuoti gauti placebo (172), 5 mg tadafafilio (171) ar 0,4 mg tamsulozino (168). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo TPSS pokytis. Kitos vertinamosios baigtys buvo BII, IIEF-EF, TPSS Q7, QoL. Tyrimą baigė 88,8% pacientų. 5 mg tadafafilio dozė statistiškai patikimai pagerino AŠTS lyginant su placebo. Vidutinis TPSS pagerėjimas buvo  $-4,2 \pm 0,5$  placebo grupėje,  $-6,3 \pm 0,5$  tadafafilio grupėje ir  $-5,7 \pm 0,5$  tamsulozino grupėje. BII statistiškai patikimai pagerėjo abiejose grupėse lyginant su placebo ( $-0,8$  tadafafilio gr.,  $p = 0,003$  ir  $-0,6$  tamsulozino gr.,  $p = 0,026$ ). TPSS QoL indeksas ir pasitenkinimo gydymu indeksas (TSS-BPH) statistiškai patikimai pagerėjo tadafafilio grupėje, bet ne tamsulozino grupėje. IIEF-EF pagerėjimas lyginant su placebo buvo statistiškai patikimas tadafafilio grupėje, bet ne tamsulozino grupėje ( $4,0$ ;  $p < 0,001$  vs  $-0,4$ ;  $p = 0,699$ ).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausia su gydymu tadafafilium susiję nepageidaujami poveikiai buvo galvos skausmas, nazofaringitas, nugaros skausmas, galvos svaigimas, dispepsija.

### 3.4. 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, pagrįptai		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, pagrįptai***		9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie		10 □

gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu

\*Pradinė terapinė nauda – vaisto sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pradinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, nuringumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčius ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tam ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų

Tadalafilis – fosfodiesterazės 5 inhibitorius – yra nauja veiklioji medžiaga suaugusių vyrų gerybinės prostatos hiperplazijos požymiams ir simptomams gydyti. Klinikinių tyrimų metu įrodyta, kad tadalafilis statistiškai patikimai pagerina tarptautinės prostatos simptomų skalės (TPSS) rodmenį lyginant su placebo. Šiuo metu gerybinės prostatos hiperplazijos simptomams gydyti kompensuojami ir blokatoriai (alfuzosinas, doksazosinas, tamsulozinas, terazosinas) ir 5 $\alpha$ -reduktazės inhibitoriai (finasteridas ir dutasteridas). Tadalafilio palyginamųjų tyrimų su jau kompensuojamais vaistais (finasteridas ir dutasteridas). Europos urologų asociacijos apatinių šlapimo takų simptomų dėl GPH gydymo gairėse nurodoma, kad tadalafilis gali būti dar viena alternatyva GPH simptomams gydyti. Paraiškoje nėra pateikta kriterijų, pagal kuriuos turėtų būti nustatomas siūlomas tadalafilio skyrimo apribojimas, todėl vaisto terapinė nauda šiai grupei nevertinta.

Viršiminkas



Gintautas Barcys