

Sveikatos apsaugos ministerija
G A I T A
2015-05-20
9-12735

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

2015-05-20 Nr. (18A) 3174
[] Nr. 18A



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
NIVALIN (galantamino hidrobromidas), 5 mg ir 10 mg tabletės

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Lengvos ir vidutinio sunkumo demencijos, sergant Alzheimerio liga, gydymas.

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

Demencija F00 (G30)

1.4. Siūlomi apribojimai

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: antidemenciniai vaistai, anticholinesterazės; ATC kodas – N06DA04

Veikimo mechanizmas

Galantaminas yra tretinis alkaloidas, selektyvus, konkurentinis, grįžtamas, mišraus tipo acetilcholinesterazės inhibitorius (vyrauja konkurentinis slopinimo mechanizmas). Be to, galantaminas, greičiausiai susijungdamas su alosterine receptoriaus dalimi, sustiprina būdingą acetilcholino poveikį nikotino receptoriams. Farmakologinis galantamino poveikis pasireiškia daugiausiai dėl cholinesterazės slopinimo. Dėl fermentinės hidrolizės vėlavimo, organizme kaupiasi endogeninis acetilcholinai, padidėja ir sustiprėja šios medžiagos

poveikis. Tai palengvina nervinio impulso perdavimą per nervų raumenų jungtį. Toks poveikis pašalina nedepoliarizuojančių miorelaksantų (d-tubokurario, galamino, pankuronio bromido ir kt.) sukiamą nervų raumenų jungties blokadą.

Galantaminas prasiskverbia pro kraujo smegenų barjerą. Poveikį centrinei nervų sistemai vaistinis preparatas sukelia daugiausiai tiesiogiai veikdamas CNS struktūras, kuriose yra cholinerginių sinapsių. Be to, sustiprinamas aferentinių impulsų plitimą iš kai kurių periferinių refleksogeninių zonų, galantaminas refleksiskai sužadina centrinę nervų sistemą.

Dozavimas

Suaugusieji ir senyvi pacientai

Skiriant Nivalin tabletes, demencija, sergant Alzheimerio liga, turi būti diagnozuota remiantis patvirtintomis gydymo gairėmis.

Gydymą rekomenduojama pradėti 10 mg doze (5 mg du kartus per dieną) ir tęsti 4 savaites.

Palaikomoji dozė

Praėjus trimis mėnesiams nuo gydymo pradžios, reikia pakartotinai įvertinti, kaip pacientas toleruoja šį vaistinį preparatą ir nustatyti tinkamą jo dozę. Vėliau dozavimas ir vaistinio preparato toleravimas turėtų būti įvertinamas remiantis patvirtintomis gydymo gairėmis. Palaikomasis gydymas gali būti tęsiamas tol, kol stebimas teigiamas vaistinio preparato poveikis pacientui ir kol pacientas toleruoja šį vaistinį preparatą. Jeigu pacientas netoleruoja vaistinio preparato arba nesterbimas teigiamas vaistinio preparato poveikis, gydymą rekomenduojama nutraukti.

Pradinė palaikomoji dozė yra 15 mg galantamino per dieną. Gydymas tęsiamas 4 savaites.

Įvertinus, kaip pacientas toleruoja vaistinį preparatą ir pastebėjus teigiamą vaisto poveikį, palaikomąją dozę galima padidinti iki 20 – 30 mg per dieną.

Pacientai, kuriems nepasireiškia teigiamas atsakas į gydymą ar kurie netoleruoja 30 mg paros dozės, Nivalin dozę reikėtų sumažinti iki 15 mg per parą.

Staigiai nutraukus Nivalin vartojimą, jokių nepageidaujamų poveikių neturėtų pasireikšti (pvz. ruošiantis operacijai).

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kita 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. Galantaminas – anticholinesterazinė medžiaga, priklauso tai pačiai grupei ir pasižymi tokiu pat veikimo mechanizmu kaip donepezilis, kuris jau kompensuojamas Alzheimerio demencijai gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

Rockwood K et al. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006; 174: 1099-105.

Wilkinson D et al. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:852-857.

Chen-Chen Tan et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014; 41: 615-31.

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 nebaigtą tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Rockwood K et al.	1			1			1	3
Wilkinson D et al.	1			1			1	3
Chen-Chen Tan et al.	Randomizuotų, dvigubai aklių tyrimų meta-analizė							

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Rockwood K et al. tyrimas buvo randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas. Į tyrimą buvo atrinkti 159 pacientai, iš kurių 130 buvo randomizuota gauti galantamino (n=64) arba placebo (n=66); 128 pacientams buvo atliktas bent vienas vertinimas po pradinio ir jie buvo įtraukti į galutinę analizę. Pacientai 4 mėnesius buvo gydomi dvigubai akli ir dar 4 mėn. atvirai. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo GAS (*Goal Attainment Scaling* – tikslo pasiekimo mastas) rodmuo, nustatomas pagal gydytojo, paciento ar jo globėjų vertinimą prieš gydymą ir paskui kas 2 mėn. Antrinės vertinamosios baigtys buvo kognityvinių funkcijų vertinimas pagal ADAS-cog skalę, pokyčių vertinimas pagal CIBIC-plus klausimyną, demencijos neįgalumo vertinimas pagal DAD ir globėjų naštos skalę. Tyrimo rezultatai parodė, kad gydytojų nustatytas GAS rodmuo buvo statistškai patikimai geresnis galantamino grupės pacientų, lyginant su placebo grupės pacientais (pokytis 4,8 vs. 0,9), p=0,02. Pacientų-globėjų GAS taip pat skyrėsi, tačiau skirtumas nebuvo statistškai patikimas (4,2 vs., 2,3, p=0,27). Taip pat stebėtas statistškai patikimas skirtumas vertinant pagal ADAS-cog ir CIBIC-plus skales.

Wilkinson D et al. tyrimas buvo randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, skirtingų galantamino dozių (18, 24 ir 36 mg/d) tyrimas. Kadangi šio tyrimo tikslas palyginti skirtingų dozių atsaką lyginant su placebo, o tyrimo trukmė trumpa (tik 12 savaičių), terapinei vertei nustatyti tyrimas netinka.

Chen-Chen Tan et al. patikė donepezilio, galantamino, rivastigmino ir memantino meta-analizė. Tyrimo tikslas buvo įvertinti šių vaistų efektyvumą ir saugumą. Meta-analizei buvo atrinkti dvigubai akli, placebo kontroliuojami randomizuoti tyrimai. Tyrimo rezultatai pavaizduoti paveiksle žemiau.

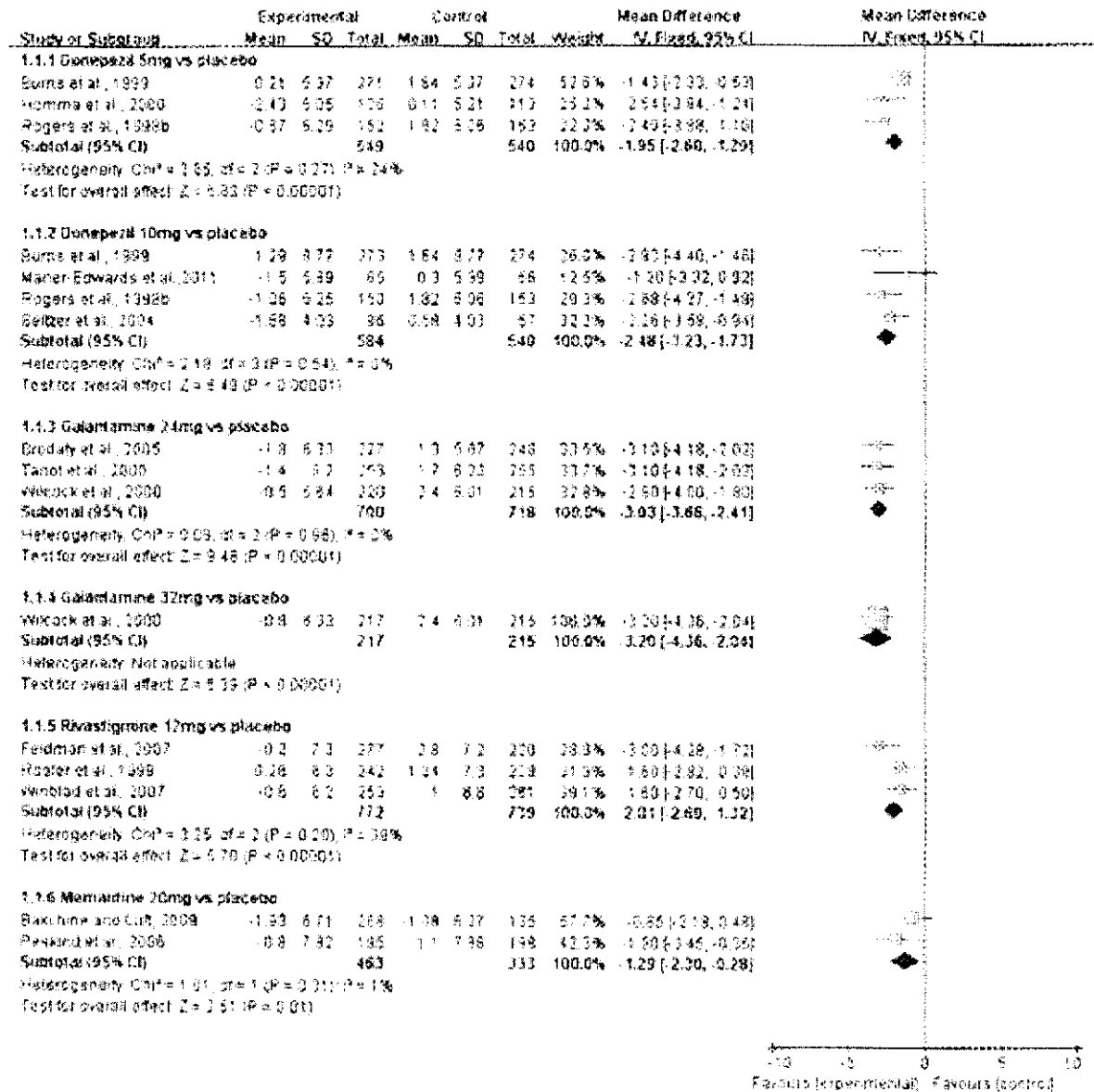


Fig. 2. 6. galantamino, donepezilio, rivastigmino ir memantino meta-analizė. (A) pacientų išsivystantisje atminties ir dėmesio deficitu.

Tyrimas parodė, kad visi vaistai reikšmingai pagerino kognityvines funkcijas, skirtumas nuo -1,29 balo (95% PI -2,3 iki -0,28) 20 mg/d memantino tyrime iki -3,2 balo (95% PI -3,28 iki -3,12) 32 mg galantamino tyrime. Tik memantinas neturėjo poveikio vertinimui pagal CGIC (*Clinician's Global Impression of Change*) skalę. Teigiamo elgesio pokyčiai stebėti 10 mg donepezilio per dieną ir 24 mg galantamino per dieną klinikinių tyrimų metu. Ši meta-analizė rodo, kad visų anticholinesterazinių vaistų poveikis yra panašus.

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausias nepageidaujamas poveikis, kuris pasireiškė vartojant galantamino, buvo pykinimas ir vėmimas. Šis nepageidaujamas poveikis pasireiškė keičiant vaistinio preparato dozę, jis truko ne ilgiau kaip savaitę ir daugeliui pacientų pasireiškė tik vieną kartą. Tokiais atvejais rekomenduojama paskirti antiemetinių vaistinių preparatų ir gerti pakankamą kiekį skysčių.

Galantamino sukeliamas nepageidaujamas poveikis panašus kaip ir kitų anticholinesterazių.

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, 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 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., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 9 balai

Galantaminas – anticholinesterazinis vaistas, priklauso jau kompensuojamai vaistų grupei ir suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršinininkas



Gintautas Bareys