

2015-03-25
9-7927

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

2015-03-25 Nr. (118) VR 2-108
I Nr.



SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į LIGŲ IR KOMPENSUOJAMŲJŲ VAISTINIŲ PREPARATŲ JOMS
GYDYTI SĄRAŠĄ VAISTINIO PREPARATO *THALIDOMIDE CELGENE*
(*TALIDOMIDAS*) TERAPEINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

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

Thalidomide Celgene (talidomidas), kietosios kapsulės, 50 mg.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Pirmaeilė kompleksinė negydyta daugine mieloma sergančių pacientų, kurie yra 65 metų arba vyresni arba kurių negalima gydyti didele chemoterapinių preparatų doze, terapija kartu su melfalanu ir prednizonu.

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

Dauginė mieloma (C90.0).

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: imunosupresantai, kiti imunosupresantai, ATC kodas – L04AX02.

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvk@vvkt.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Veikimo mechanizmas

Talidomidas turi chiralinį centrą ir gydyti vartojamas kaip (+)-(R)- ir (-)-(S)-talidomido racemato pavidalu. Talidomido veikimo ribos nėra visiškai iširtos

Talidomidas turi imunomoduliuojamąjį poveikį, mažina uždegimą ir gali sukelti antineoplazminį poveikį. *In vitro* tyrimų ir klinikinių tyrimų duomenimis, minėtas talidomido poveikis gali priklausyti nuo per didelės naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) gamybos slopinimo bei pasirinktų ląstelės paviršiaus adheziją veikiančių molekulių, dalyvaujančių leukocitų migracijoje ir antiangiogeneziniame aktyvume, moduliacijos silpninimo. Be to, talidomidas yra barbitūratams nepriklausantis centrinio poveikio sedaciją sukeliantis migdomasis vaistinis preparatas. Antibakterinio poveikio jis neturi.

Dozavimas

Rekomenduojama geriama dozė yra 200 mg per parą.

Galima taikyti ne daugiau kaip 12 gydymo ciklų, kurių kiekvienas trunka 6 savaites.

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. Paaiškinimai

Talidomidas – yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu dauginei mielomai gydyti. Talidomidas kartu su melfalanu ir prednizonu yra skirtas pirmaeiliam kompleksiniam dauginės mielomos gydymui. Šiuo metu kompensuojamas (perkamas centralizuotai) tik bortezomibas antros eilės dauginės mielomos gydymui, talidomidą pacientai įsigyja patys.

3. Terapinės naudos vertinimas

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

- Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 1209–18.
- Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of Melphalan and Prednisone Plus Thalidomide in Patients Older Than 75 Years With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: IFM 01/01 Trial. *Clin Oncol* 2009; 27:3664-3670.

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**		
Falcon, 2007	1			0			1	2
Hulin, 2009	1			0			1	2

* Apsakymas taip vertinamas: 1 balu, ne – 0 balu

** Apsakymas taip vertinamas: 1 balu, ne – 0 balu

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Falcon (2007) aprašytas tyrimas buvo randomizuotas tyrimas talidomido efektyvumui įvertinti. Tyrimo metu daugine mieloma sergantys, anksčiau negydyti pacientai (n=447, 65-75 metų) buvo suskirstyti į tris grupes: MP (melfalano ir prednizono), MPT (melfalano, prednizolono ir talidomido) ir MEL100 (melfalano 100 mg/m² su kamieninių ląstelių parama). MPT grupėje melfalano (0,25 mg/kg) ir prednizono (2 mg/kg) buvo vartojama taip pat, kaip MP grupėje – 12 šešių savaičių ciklą. MPT grupės pacientai kartu su MP gavo talidomido iki 400 mg per parą.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas. Antrinės vertinamosios baigtys buvo atsako dažnis, išgyvenamumas be progresijos, išgyvenamumas po ligos progresavimo ir toksiškumas. Po 51,5 mėnesių stebėjimo nustatyta, kad bendras išgyvenamumas buvo statistiškai patikimai geresnis MPT grupėje negu MP grupėje: 51,6 mėn. palyginti su 33,2 mėn. (HR 0,59 95% PI 0,46-0,81, p=0,0006); ir MEL100 grupėje (0,69; 0,49-0,96, p=0,027). MP ir MEL100 rezultatai statistiškai patikimai nesiskyrė. MPT taip pat buvo geresnis ir vertinant išgyvenamumą be progresijos (HR 0,45, p<0,0001).

Hulin (2009) aprašytas tyrimas buvo randomizuotas, placebo kontroliuojamas tyrimas kurio metu buvo vertintas talidomido melfalano ir prednizono efektyvumas gydant dauginę mielomą vyresniems kaip 75 metų pacientams. Tyrime dalyvavo 232 pacientai, kuriems buvo negydyta dauginė mieloma. 229 pacientai buvo randomizuoti gauti gydymą. Visi pacientai gavo melfalano (0,2 mg/kg) ir prednizono (2 mg/kg/d) 12 kursų (1-4 dienos) kas 16 savaites. Pacientai buvo randomizuoti gauti 100 mg/d talidomido (n=113) arba placebo (n=116). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas.

Tyrimo rezultatai parodė, kad pagrindinė vertinamoji baigtis – bendras išgyvenamumas buvo statistiškai geresnė talidomido grupėje negu placebo grupėje – 44 mėn. palyginti su 29,1 mėn. (HR 0,68 PMT naudai, p=0,028).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Dažniausiai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su talidomido vartojimu kartu su melfalanu ir prednizonu, yra šios: neutropenija, leukopenija, vidurių užkietėjimas, somnolencija, parestezija, periferinė neuropatija, anemija, limfopenija, trombocitopenija, galvos svaigimas, dizestezija, tremoras ir periferinė edema.

Klinikai svarbios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su talidomido vartojimu kartu su melfalanu ir prednizonu arba deksametazonu, yra giliųjų venų trombozė ir plaučių embolija, periferinė neuropatija, sunkios odos reakcijos, įskaitant Stevens–Johnson'o sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę, sinkopė, bradikardija ir galvos svaigimas.

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

4. Išvada

Terapinė vertė balais: 12 balų.

Talidomidas – yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu dauginėi mielomai gydyti. Talidomidas kartu su melfalanu ir prednizonu yra skirtas pirmaeiliam kompleksiniam dauginės mielomos gydymui. Šiuo metu kompensuojamas (perkamas centralizuotai) tik bortezomibas antros eilės dauginės mielomos gydymui.

Klinikiniuose tyrimuose talidomido pridėjus prie melfalano ir prednizono, bendrojo išgyvenamumo mediana pailgėjo 18,4 mėn. pacientams nuo 65 iki 75 metų ir beveik 11 mėn. vyresniems kaip 75 metų pacientams. Vaistas sukelia reikšmingų nepageidaujamų poveikių, tačiau jie gali būti kontroliuojami laikantis numatytų rizikos mažinimo priemonių ir yra mažiau pavojingi už pačią ligą.

Viršinininkas



Gintautas Barcys