

Gen. Z. Radkėnė,  
D. Peckocovai  
ABO  
2015-08-24



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

2015-08-26 Nr. 11(11)ARL-299  
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

**ZOMETA** (zoledrono rūgštis) 4 mg injekcinis tirpalas.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Skeleto pažeidimų (patologinių lūžių, stuburo spaudimo, kaulų spindulinio ar chirurginio gydymo, naviko sukeltos hiperkalcemijos) profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra įsisenėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas.
- Naviko sukeltai hiperkalcemijai (NSH) gydyti suaugusiems pacientams.

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

- Skeleto pažeidimų (patologinių lūžių, stuburo spaudimo, kaulų spindulinio ar chirurginio gydymo, naviko sukeltos hiperkalcemijos) profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra įsisenėjęs, išplitęs į kaulus piktybinis procesas (Onkologinės ir onkohematologinės ligos, TLK-10-AM kodai C00-C80)
- Naviko sukeltai hiperkalcemijai (NSH) gydyti suaugusiems pacientams

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: kaulų ligoms gydyti  
M05BA08

vartojami vaistai, bisfosfonatai, ATC kodas –

#### Veikimo mechanizmas

Zoledrono rūgštis priklauso bisfosfonatų klasei ir pirmiausiai veikia kaulus. Ji yra osteoklastinės kaulų rezorbcijos inhibitorius.

Selektyvus bisfosfonatų poveikis kaulams pagrįstas dideliu jų afinitetu mineralizuotiems kaulams, tačiau tikslus molekulinis veikimo mechanizmas, dėl kurio slopinamas osteoklastų aktyvumas, dar nežinomas. Ilgalaikiai gyvūnų tyrimai rodo, kad zoledrono rūgštis slopina kaulų rezorbciją, neigiamai neveikdama jų formavimosi, mineralizacijos bei mechaninių savybių.

Zoledrono rūgštis yra ne tik stiprus kaulų rezorbcijos inhibitorius, bet ir turi antinavikinių savybių, kurios gali sąlygoti jos bendrąjį efektyvumą gydant metastazinę kaulų ligą. Ikiklinikinių tyrimų metu nustatytos šios savybės:

- *In vivo*: osteoklastinės kaulų rezorbcijos slopinimas, pažeidžiantis kaulų čiulpų mikroaplinką, kuri tampa mažiau palanki naviko ląstelėms augti, taip pat antiangiogeninis ir skausmą malšinantis aktyvumas.

- *In vitro*: osteoblastų proliferacijos slopinimas, tiesioginis citostatinis ir proapoptozinis poveikis naviko ląstelėms, sinergetinis citostatinis poveikis su kitais priešvėžiniais vaistais, antiadhezinis/antiinvazinis aktyvumas.

#### Dozavimas

##### NSH gydymas

*Suaugę ir senyvi žmonės*

Rekomenduojama vienkartinė dozė hiperkalcemijai gydyti (kai pagal albuminą koreguota kalcio koncentracija serume yra  $\geq 12,0$  mg/dl ar 3,0 mmol/l) yra 4 mg zoledrono rūgšties.

#### 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 įrašyti vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input 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. Zometa (zoledrono rūgštis) priklauso bisfosfonatų grupei. Šiuo metu į kompensuojamųjų vaistų sąrašą įtrauktas pamidronatas naviko sukeltai hiperkalcemijai gydyti.

#### 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. Kohno N et al. Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared With Placebo in Japanese Women With Bone Metastases From Breast Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314-3321.
2. Saad F et al. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(19): 1458-1468
3. Rosen LS et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast cancer. *Cancer* 2003; 98: 1735-1744.
4. Major BP et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-567

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			
		Tinkamas**	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Kohno, 2005	1				1		Nenurodyta	2
Saad, 2002	1			1			1	3
Rosen, 2003	1			1			1	3
Major, 2001	1			1	1		Nenurodyta	3

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

*Kohno, 2005* – randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, atliktas Japonijoje, siekiant įregistruoti vaistą Japonijoje. Tyrimo tikslas buvo įvertinti zoledrono rūgšties efektyvumą ir saugumą gydant krūties vėžio sukeltas metastazes. 228 moterys su metastazėmis kauluose buvo randomizuotos gauti 4 mg zoledrono rūgšties (n=114) ar placebo (n=114) 15 min. intravenine infuzija kas 4 savaites vienerius metus. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo su skeletu susiję reiškiniai (SSR) dažnių grupėse santykis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo pacientų, kuriems pasireiškė bent vienas SSR, dalis, laikas iki pirmojo SSR.

Po vieberių metų nustatytas SSR dažnių santykis buvo 0,61 (permutacijos testas;  $p=0,027$ ), rodantis, kad zoledrono rūgštis lyginant su placebo sumažina SRE dažnį 39%. Pacientų, kuriems buvo bent vienas SSR, buvo reikšmingai mažiau zoledrono rūgšties grupėje (29,8% vs 49,6;  $p=0,003$ ). Zoledrono rūgštis taip pat reikšmingai pailgino laiką iki pirmojo SSR (mediana nepasiekta vs. 364 dienos placebo grupėje; Cox regresija;  $p=0,007$ ) bei 41% sumažino SSR analizuojant dauginius reiškinius.

*Saad, 2002* – randomizuotas, dvigubai aklas tyrimas, kurio metu siekta palyginti zoledrono rūgšties 4 mg, 8 mg/4 mg ir placebo efektyvumą ir saugumą skiriant pacientams, kuriems buvo kastracijai atsparus prostatos vėžys su metastazėmis kauluose. 643 pacientai buvo randomizuoti gauti 4 mg zoledrono rūgšties, 8 mg zoledrono rūgšties ar placebo kas 3 savaites 15 mėn. (20 ciklų). Visi pacientai gavo 500 mg kalcio ir 400-500 TV vitamino D.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pasireiškė bent vienas SSR, dalis. SSR - su skeletu susiję reiškiniai – apėmė patologinius kaulų lūžimus, stuburo kompresiją, kaulų chirurgiją, kaulų radioterapiją ar priešvėžinio gydymo pakitimus siekiant slopinti kaulų skausmą. Antrinės vertinamosios baigtys buvo – laikas iki pirmojo SSR, laikas iki ligos progresijos, objektyvus kaulų pažeidimų atsakas, gyvenimo kokybės parametrai.

Tyrimas parodė, kad didesnė placebo gavusių pacientų dalis patyrė SSR lyginant su gavusiais 4 mg zoledrono rūgšties (44,2 % vs. 33,2%,  $p=0,021$ ). Laiko iki pirmojo SSR mediana buvo ilgesnė 4 mg zoledrono rūgšties grupėje negu placebo (321 diena placebo grupėje ir nepasiekta 4 mg zoledrono grupėje,  $p=0,011$ ). Skausmo ir analgetikų vartojimo rodiklis labiau padidėjo placebo grupėje negu zoledrono rūgšties grupėje. Tačiau skirtumų nestebėta vertinant ligos progresiją, aktyvumo būklę ar gyvenimo kokybės rodiklius.

*Rosen, 2003* – randomizuotas, dvigubai aklas, dvigubai maskuotas lyginamasis tyrimas. Tyrime dalyvavo daugine mieloma ir krūties karcinoma su metastazėmis kauluose sergantys pacientai. Tyrimo tikslas – palyginti ilgalaikio gydymo (25 mėn.) zoledrono rūgštimi ir pamidronatu efektyvumą ir saugumą. 1648 pacientai buvo randomizuoti gauti 4 mg ar 8 mg (vėliau 4 mg) zoledrono rūgšties arba 90 mg pamidronato kas 3-4 savaites 24 mėnesius. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems pasireiškė bent vienas SSR, dalis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki pirmojo SSR, daugiųjų reiškinų analizė.

Po 25 mėnesių stebėjimo nustatyta, kad pacientų, kuriems pasireiškė bent vienas SSR, dalis zoledrono rūgšties grupėje buvo panaši į pamidronato grupės pacientų (atitinkamai 47% vs 51%). Laikas iki pirmojo SSR sergantiems daugine mieloma buvo 376 ir 356 dienos atitinkamai zoledrono r. ir pamidronato grupėse, sergantiems krūties vėžiu – atitinkamai 380 ir 286 ( $p=0,538$ ). Krūties vėžiu sergančioms pacientėms, kurios buvo gydomos hormonų terapija ir gavo zoledrono rūgšties SSR pasireiškė statistiškai patikimai rečiau negu gaunančioms pamidronato (RR 0,693; 95% PI 0,527-0,911;  $p=0,009$ ).

*Major, 2001* – du identiški, lygiagretūs, randomizuoti, dvigubai akli, dvigubai maskuoti tyrimai, zoledrono rūgšties efektyvumui įvertinti lyginant su pamidronatu gydant vėžiu sergančių pacientų hiperkalcemiją. Tyrime dalyvavo  $\geq 18$  metų pacientai, kuriems histologiškai ar citologiškai buvo patvirtintas vėžys ir sunki hiperkalcemija (koreguota kalcio koncentracija serume  $\geq 3$  mmol/l). Pacientai buvo randomizuoti gauti 4 mg ar 8 mg zoledrono rūgšties IV infuziją ar 90 mg pamidronato infuziją. Klinikinė vertinamoji baigtis buvo visiškasis atsakas 10 dieną, atsako trukmė, ir laikas iki atkryčio. Tyrime dalyvavo 287 pacientai, gydymo efektyvumas vertintas 275 pacientams. Nustatyta, kad abi zoledrono dozės buvo pranašesnės už pamidronatą gydant hiperkalcemiją. Visiškas atsakas 10 dieną gautas 88,4% ( $p=0,002$ ), 86,7% ( $p=0,15$ ) ir 69,7% pacientų, atitinkamai 4 mg, 8 mg zoledrono rūgšties ir pamidronato grupėje. Kalcio koncentracija normalizavosi 4 dieną maždaug 50% zoledrono rūgšties gavusių pacientų ir 33,3%, gavusių pamidronato. Atsako trukmės mediana buvo 32, 43 ir 18 dienų atitinkamai vartojusiems 4 mg zoledrono rūgšties, 8 mg zoledrono rūgšties ir 90 mg pamidronato.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Abiejų vaistų saugumas klinikiniuose tyrimuose buvo panašus.

### 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 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input checked="" 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, pogrupiui***	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 sukeltas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtinumų 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: 10 balų.

Zoledrono rūgštis yra nauja veiklioji medžiaga, priklausanti bisfosfonatų grupei. Šiuo metu hiperkalcemijai gydyti bei solidiniais navikais su metastazėmis kauluose sergančių pacientų su skeletu susijusių reiškinių profilaktikai kompensuojamas šios grupės vaistas – pamidronatas.

Pateikti klinikiniai tyrimai rodo, kad zoledrono rūgštis, lyginant su pamidronatu, gali suteikti pridėtinę terapinę naudą pacientų daliai.

Viršininkas



Gintautas Bareys