

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
 prie Lietuvos Respublikos
 sveikatos apsaugos ministerijos
 viršininko 2019 m. liepos
 įsakymo Nr.(1.4)IA-...
 5 priedas

STANDARTIZUOTA FORMA SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALIŠTŲ ORGANIZACIJŲ POZICIJAI PATEIKTI	
Organizacijos pavadinimas	Lietuvos hematologų draugija
Organizacijos teisinė forma	Asociacija
Formą užpildžiusio asmens kontaktai	Lina Kryžauskaitė, el.paštas: lina.kryzauskaite@santa.lt; tel.nr. 8 6886 2995
Vaistinio preparato pavadinimas (sugalvotas pavadinimas ir farmacinė forma)	Lenalidomidas
Indikacija (kokiai ligai ar būklei gydyti skirtas vaistas)	<p>1 Lenalidomido monoterapija skirta naujai diagnozuota daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kuriems buvo atlikta autologinė kamieninių ląstelių transplantacija, palaikomajam gydymui.</p> <p>2 Lenalidomido derinys su deksametazonu arba bortezomibu ir deksametazonu arba melfalanu ir prednizonu skirtas anksčiau negydyta daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydymui.</p> <p>3 Lenalidomido derinys su deksametazonu arba su karfilzomibu ir deksametazonu, skirtas suaugusių pacientų su daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą, gydymui.</p>
Pareiškėjo pasiūlytas apribojimas	Pasiūlytas apribojimas.
Klausimyno pateikimo data	2020-04-20
Ar rengiant šį atsakymą jums teikė pagalbą asmenys, kurie nepriklauso jūsų organizacijai? Prašome nurodyti visus asmenis, kurie padėjo parengti informaciją ir užpildyti šią formą.	
Ne	
Kokios šiuo metu yra prieinamos gydymo galimybės indikacijai, kuriai ketinamas skirti vaistinis preparatas (įskaitant ir nemedikamentines priemones)? Prašome pažymėti, koks yra dominuojantis gydymo pasirinkimas ir kokiam gydymui yra teikiama pirmenybė? Paaiškinkite kodėl.	
<p>1 Naujai diagnozuota daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kuriems buvo atlikta autologinė kamieninių ląstelių transplantacija, palaikomajam gydymui nėra kompensuojami jokie vaistai ir nėra jokių kitų registruotų gydymo metodų. Šiems pacientams joks gydymas netaikomas iki ligos atkryčio.</p> <p>2 Anksčiau negydyta daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kurie nėra tinkami transplantacijai, gydymui Lietuvoje plačiai naudojami vaistų deriniai su talidomidu (MPT - talidomidas, melfalanas, prednizolonas), bortezomibu (VMP - bortezomibas, melfalanas, prednizolonas). MPT schema taikoma, kai prioritetas p/os skyrimas. VMP schema skiriama esant aukštos rizikos ligai. Abi chemoterapijos schemos pasižymi išreikštais šalutiniais reiškiniais dėl ko gydymas gana blogai toleruojamas, retai pavyksta pasiekti numatytą gydymo trukmę.</p> <p>3 Suaugusių pacientų su daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą, gydymui Lietuvoje kompensuojamas bortezomib (perkamas centralizuotai) ir lenalidomid. Bortezomib skiriamas derinyje su deksametazonu, efekto potencijavimui papildomai taikomi alkilinantys preparatai.</p>	

<p>Lenalidomidas kompensuojamas tik pacientams, kurie jau buvo gydyti bortezomibu ir kuriems gydymo pasekoje išsivystė polineuropatija (šis apribojimas aiškaus medicininio pagrindimo neturi). Nesant pakankamų terapinių alternatyvų Lietuvoje šiems pacientams paprastai taikomas gydymas bortezomibo deriniais, kol išsivysto polineuropatija, po to skiriamas lenalidomido ir deksametazono derinys.</p>
<p>Ar šiuo metu galioja kokios nors gydymo gairės ar yra rengiamos naujos, kuriose jau yra ar bus minimas analizuojamas vaistinis preparatas, ir kurios gali daryti įtaką analizuojamo vaisto skyrimo sąlygai? Jei galite, pateikite nuorodas į vertinamuoją vaistiniu preparatu gydomos ligos gydymo gaires</p>
<p>Lietuvoje patvirtintų dauginės mielomos gydymo gairių nėra. Tarpautinėse gydymo gairėse lenalidomido skyrimo indikacijos atitinka EMA autorizuotas vaisto indikacijas. Taip pat lenalidomido derinys su deksametazonu naudojamas kaip pagrindas kombinacijoms su kitais vaistais: karfilzomibu, daratumumabu, elotuzumabu, iksazomibu (KRD – karfilzomibas, lenalidomidas, deksametazonas, DRD – daratumumabas, lenalidomidas, deksametazonas, EloRD – elotuzumabas, lenalidomidas, deksametazonas, IRD – iksazomibas, lenalidomidas, deksametazonas)</p>
<p>Jei šis vaistinis preparatas bus kompensuojamas, kokius kitus (ar kitą) vaistinius (-į) preparatus (-ą) jis pakeis, jei bus skiriamas pagal siūlomą indikaciją ir pasiūlytą apribojimą?</p>
<p>Šio vaistinio preparato kompensuojamų indikacijų išplėtimas iš esmės išplėstų gydymo galimybes daugine mieloma sergantiems pacientams, taip pat galėtų būti skiriamas tais atvejais, kai dėl toksiškumo būtų kontraindikuotinas bortezomibas ar talidomidas.</p>
<p>Ar VVKT vertinamas vaistinis preparatas nurodytai indikacijai gali būti vertinamas kaip pranašesnis nei jau dabar skiriamas gydymas? Jei taip, kodėl?</p>
<p>1 Naujai diagnozuota daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kuriems buvo atlikta autologinė kamieninių ląstelių transplantacija, palaikomajam gydymui nėra kompensuojami jokie vaistai ir nėra jokių kitų registruotų gydymo metodų.</p> <p>Lenalidomido klinikinis efektyvumas palaikomajam gydymui po autologinės kaulų čiulpų transplantacijos buvo įrodytas III fazės plačios apimties tyrimais.</p> <p>CALGB 100104 tyrimas buvo III fazės multicentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, dviejų grupių palaikomosios terapijos su lenalidomidu ar placebo tyrimas po autologinės kaulų čiulpų transplantacijos naujai diagnozuotiems daugine mieloma sergantiems pacientams.</p> <p>Tyrimas IFM 2005-002 buvo III fazės multicentrinis, randomizuotas, dvigubai aklas klinikinis tyrimas skirtas palaikomojo gydymo lenalidomidu po autologinės kaulų čiulpų transplantacijos ir konsolidacijos įvertinimui.</p> <p>Tyrimo CALGB 100104 nustatyta, kad pirminė vertinamoji baigtis -laikas iki ligos progresavimo yra statistiškai reikšmingai ilgesnis pacientams, gydytiems palaikomuoju gydymu. Ligos progresavimo ar mirties atvejų rizika gydant lenalidomidu sumažėjo 39% (HR = 0,61, 95% PI [0,48 iki 0,76]; log-rank p vertė <0,001). Laiko iki ligos progresavimo efekto patikimumą patvirtino pakartotinos ir pogrupių analizės, kurių rezultatai atitinka tarpinę analizę.</p> <p>Lenalidomido efektyvumas buvo papildomai pagrįstas bendrojo išgyvenamumo rezultatais. Bendrojo išgyvenamumo duomenys vis dar buvo nepakankami atliekant tarpines analizes, tačiau atnaujintoje analizėje (2016 m. vasario 1 d.) gydant lenalidomidu vidutinis bendras išgyvenamumas buvo 111,0 mėnesio, palyginti su 84,2 mėnesio gydant placebo ir šis 26,8 mėnesių pragyvenimo pranašumas buvo statistiškai reikšmingas (HR = 0,61; 95% PI) [0,46 iki 0,81]; p reikšmė <0,001).</p> <p>Statistiškai reikšmingas laiko iki ligos progresavimo po sekančios terapijos pagerėjimas (HR 0,61, 95% PI [0,48–0,78] p vertė <0,001) patvirtina palaikomosios Lenalidomido terapijos naudą.</p> <p>Analogiškai remiantis IFM 2005-02 tyrimo rezultatais, laikas iki ligos progresavimo gydant palaikomuoju gydymu lenalidomidu HR yra 0,45 (nuo 0,34 iki 0,60, p vertė <0,001). Atnaujintos analizės patvirtino tarpinės analizės rezultatus: 2015 m. kovo mėn. paskelbus duomenis, ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėjo 45 proc. (HR = 0,55; 95% PI [0,46 iki 0,66]; p reikšmė <0,001); 2016 m. vasario mėn. vertinimo ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėjo 43% (HR = 0,57, 95% PI [0,47 iki 0,68]; p reikšmė <0,001). Ligos progresavimo po sekančios terapijos pagerėjimo duomenys patvirtina teigiamą lenalidomido</p>

palaikomojo gydymo poveikį. Bendrojo išgyvenamumo duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi, tačiau yra duomenų apie išgyvenamumo pagerėjimą.

Kita didelė III fazės randomizuota studija atlikta Jungtinėje Karalystėje (Myeloma XI) patvirtino, kad pacientams skiriant palaikomąjį gydymą lenalidomidu po kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos pasiekiamas ilgesnis bendras išgyvenamumas. Lenalidomido palaikomojo gydymo grupėje 3 metus išgyveno 87,5% pacientų, kai tuo tarpu stebėjimo grupėje 80,2% ir šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (HR = 0,69; 95% PI) [0,52 iki 0,93]; p reikšmė <0,014).

2 Anksčiau negydyta daugine mieloma sergančių suaugusių pacientų, kurie nėra tinkami transplantacijai gydymo lenalidomido deriniais efektyvumas lyginant su standartiniu gydymu yra įrodytas III fazės klinikiniuose tyrimuose.

SWOG S0777 III fazės randomizuoto tyrimo metu vertintas pradinis gydymas prie lenalidomido ir deksametazono derinio pridėjus bortezomibą, po kurio buvo tęsiamas lenalidomidas ir deksametazonas iki ligos progresavimo, pacientams, sergantiems anksčiau negydyta daugine mieloma, kurie nėra tinkami transplantacijai.

Vidutinis laikas iki ligos progresavimo gydant lenalidomidu gerokai pailgėjo (43 mėn vs 30 mėn gydant vien Lenalidomidu ir deksametazonu, rizikos santykis [HR] 0.712, 96% CI 0.56-0.906; p vertė 0.0018). Bendras išgyvenamumas taip pat ženkliai pagerėjo gydant Lenalidomido deksametazono ir bortezomibo derinu (75 mėnesiai vs 64 mėnesiai, HR 0.709, 95% CI 0.524-0.959; p vertė 0.0250). Visiškas ar dalinis atsakas fiksuotas 82% (176/216) gydant Lenalidomido deksametazono ir bortezomibo deriniu ir 72% (153/214) gydant vien Lenalidomidu ir deksametazonu. Tarp jų 16% (34/216) ir 8% (18/214) pacientų buvo gautas visiškas atsakas.

Remiantis atnaujintais bendrojo išgyvenamumo rezultatais, naudojant iki 2018 m. gegužės 1 d. rinktus duomenis (84,2 mėnesio kontrolinio stebėjimo mediana išgyvenusiems tiriamiesiems), ir toliau Lenalidomido deksametazono ir bortezomibo derinu gydytų pacientų grupėje bendras išgyvenamumas išlieka ilgesnis: HR 0,73 (95 % CI 0,57; 0,94; p = 0,014). Tiriamųjų, išgyvenusių po 7 metų, dalis Lenalidomido, deksametazono ir bortezomibo grupėje buvo 54,7 %, lenalidomido ir deksametazono grupėje – 44,7 %.

Tyrimė (MM-020) buvo lyginamas lenalidomidas ir deksametazonas, skiriamas 2 skirtingus laikotarpius (iki ligos progresavimo arba ne daugiau kaip aštuoniolika 28 dienų ciklų), buvo lyginamas su melfalanu, prednizonu ir thalidomidu, vartojamais ne daugiau kaip dvylika

42 dienų ciklų. Galutinėje analizėje buvo ištirti išgyvenamumo rezultatai pacientams, kuriems naujai diagnozuota dauginė mieloma buvo gydomi lenalidomidu ir mažomis deksametazono dozėmis, iki ligos progresavimo, arba 72 savaites (18 ciklų), arba melfalanu, prednizonu, ir thalidomidu (72 savaitės). Pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas be ligos progresavimo. Bendras išgyvenamumas buvo pagrindinė antrinė baigtis (galutinė analizė buvo nustatyta po daugiau kaip 60 mėnesių stebėjimo). Vidutiniškai stebint 67 mėnesius, laikas iki ligos progresavimo buvo žymiai ilgesnis, esant nuolatiniam gydymui lenalidomidu ir deksametazonu ir melfalanu, prednizonu, ir thalidomidu (rizikos santykis [HR], 0,69; 95% pasikliautinis intervalas [CI], 0,59–0,79; P <0,00001) ir buvo panašus lyginant su 18 ciklų lenalidomido ir deksametazono. Vidutinis bendrasis išgyvenamumas buvo 10 mėnesių ilgesnis, kai lenalidomido ir deksametazono gydymas buvo nuolatinis vs melfalanu, prednizonu, ir thalidomidu (59,1 vs 49,1 mėnesio; HR, 0,78; 95% PI, 0,67–0,92; P = 0,0023) ir panašus gydant 18 ciklų lenalidomido ir deksametazono (62,3 mėnesio). Pacientams, kuriems pasiektas visiškas arba labai geras dalinis atsakas, lenalidomido ir deksametazono nepertraukiamasis gydymas buvo ≈ 30 mėnesių ilgesnis, palyginti su kitu 18 ciklų gydymu (69,5, palyginti su 39,9 mėnesio).

3 Suaugusių pacientų su daugine mieloma, kurie prieš tai yra gavę mažiausiai vieną gydymo kursą, gydymui lenalidomido su deksametazonu derinys yra naudojamas kaip pagrindas įvairiems deriniams. Lenalidomido ir deksametazono pranašumas prieš tuometinį standartą deksametazoną buvo įrodytas randomizuotuose III fazės tyrimuose. Dvejuose 3 fazės daugiacentriuose, atsiktiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuotuose, paralelinių grupių kontroliuotuose tyrimuose (MM-009 ir MM-010), buvo tirtas gydymas lenalidomido ir deksametazono deriniu prieš gydymą tik deksametazonu anksčiau gydytiems pacientams

<p>su daigine mieloma. Apjungtoje išplėstinėje stebėjimo analizėje laiko iki progresijos mediana buvo 60,1 savaitės (95 % PI: 44,3, 73,1) pacientams, gydytiems len/deks (n = 353), palyginti su 20,1 savaitės (95 % PI: 17,7, 20,3) pacientams, gydytiems placebo/deks (n = 351). Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 48,1 savaitės (95 % PI: 36,4, 62,1) pacientams, gydytiems len/deks, palyginti su 20,0 savaičių (95 % PI: 16,1, 20,1) pacientams, gydytiems placebo/deks. Bendro išgyvenamumo mediana apjungtų tyrimų išplėstinėje stebėjimo veiksmingumo analizėje pacientams, gydytiems len/deks, buvo 164,3 savaitės (95 % PI: 145,1, 192,6), palyginti su 136,4 savaitės (95 % PI: 113,1, 161,7) pacientams, gydytiems placebo/deks. Nepaisant to, kad 170 iš 351 pacientų, atsitiktinai parinktų į placebo/deks grupę, gavo gydymą lenalidomidu po ligos progresavimo arba po to, kai tyrimai buvo iškoduoti, aklumas, apjungta bendro išgyvenamumo analizė parodė statistiškai reikšmingai geresnį išgyvenamumą gaunant len/deks, lyginant su placebo/deks (SR = 0,833, 95 % PI = [0,687, 1,009], p = 0,045).</p> <p>Kadangi Lietuvoje bus kompensuojamas gydymas vaistiniu preparatu karfilzomib, norime pažymėti, jog karfilzomibas efektyviausias kai naudojamas derinyje su lenalidomidu ir deksametazonu. Karfilzomibo kombinacijos su lenalidomidu ir deksametazonu saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas atsitiktinių imčių, atviro, daigiacentrio tyrimo, kuriame dalyvavo 792 pacientai, sergantys recidyvuojančia daigine mieloma. Šiame tyrime buvo lyginamas karfilzomibo, lenalidomido ir deksametazono derinio bei vien lenalidomido ir deksametazono derinio poveikis, pacientus suskirsčius į atsitiktines imtis santykiu 1:1. Karfilzomibą, lenalidomidą ir deksametazoną vartojusių pacientų grupėje nustatytas ilgesnis išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), palyginti su lenalidomidą ir deksametazoną (Rd) vartojusių pacientų grupe (RS = 0,69, vienpusis p rodmuo < 0,0001). Iš anksto suplanuota bendro išgyvenamumo (BI) analizė buvo atlikta po 246 mirties atvejų KRd grupėje ir 267 mirties atvejų Rd grupėje. Vidutinė stebėjimo trukmė buvo 67 mėnesiai. Nustatyta, kad pacientų BI KRd grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei Rd grupėje. Pacientams KRd grupėje mirties rizika buvo 21 % mažesnė lyginant su rizika Rd grupėje (RS = 0,79; 95 % PI: 0,67; 0,95; p rodmuo = 0,0045). KRd grupės pacientų BI mediana buvo 7,9 mėnesio geresnė lyginant su Rd grupės pacientais.</p>
<p>Prašome apibūdinti, kaip siūlomas vaistinis preparatas būtų vartojamas klinikinėje, kasdienėje praktikoje (pavyzdžiui, apibūdinkite vieną ar kelias (kiek galite) klinikoines situacijas, kuriose skirti analizuojamą vaistą būtų labai tikslinga ar labiau naudinga nei dabar skiriamą gydymą).</p>
<p>Lenalidomido kompensavimas pagal siūlomas indikacijas iš esmės pagerintų gydymo efektyvumą bei pacientų išgyvenamumą, nes šio vaisto skyrimas visose nurodytose indikacijose lyginant su standartiniu gydymu pagerino pacientų išgyvenamumą. Lenalidomidas pagal aukščiaus minėtas indikacijas yra prieinamas daugumos išsivysčiusių šalių pacientams, visos tarptautinės daiginės mielomos rekomendacijos įtraukia šį vaistą nurodytoms ir dar platesnėms indikacijoms. Klinikiniai tyrimai atliekami vertinant, kad lenalidomido prieinamumas yra universalus. Nesant galimybės naudoti lenalidomido pacientams neįmanoma sudaryti gydymo plano, kuris atitiktų bent žemesnio standarto tarptautines rekomendacijas taip pat neįmanoma sudaryti mokslu pagrįsto gydymo plano, nes Lietuvoje kompensuojami vaistai leidžia taikyti tik XXI amžiaus pirmojo dešimtmečio gydymo praktiką atitinkančius gydymo metodus.</p>
<p>Ar yra papildomos informacijos kuri gali būti svarbi šio vaisto vartojimui Lietuvoje (pavyzdžiui, gal šio vaisto saugumui ar/ir efektyvumui stebėti reikia specifinių tyrimų, kurie nėra plačiai atliekami Lietuvoje ar kita) ir į ką derėtų atkreipti dėmesį?</p>
<p>Lenalidomidas su ženkliais ir mokslu nepagrįstais apribojimais yra kompensuojamas. Šio vaisto naudojimas nesukelia didelių sunkumų. Dėl potencialaus teratogeniškumo standartiškai taikoma nėštumo prevencijos programa.</p>
<p>Paaiškinkite, kaip vertinamas vaistas padėtų pagerinti pacientų, kurie iki šiol negavo pakankamo, efektyvaus gydymo, būklę.</p>
<p>Vaisto skyrimas pagal visas prašomas indikacijas pagerintų daigine mieloma sergančių pacientų išgyvenamumą be ligos progresijos ir bendrą gyvenimo trukmę.</p>
<p>Ligos paplitimas: jei žinote, prašome pateikti skaičių pacientų, kuriems Lietuvoje galėtų būti skiriamas gydymas nagrinėjamu vaistu.</p>
<p>Lietuvoje per metus daigine mieloma suserga apie 150 žmonių. Įvertinus tai, kad vaistas gali būti skiriamas skirtingoms indikacijoms, per metus šiuo vaistu galėtų būti gydoma iki 200 pacientų.</p>

Kokios klinikinių tyrimų baigtys yra svarbios vertinant šio vaisto efektyvumą? Kodėl?
Bendras išgyvenamumas yra pati svarbiausia klinikinių tyrimų baigtis. Kitos svarbios išėitys išgyvenamumas be ligos progresijos, gyvenimo kokybė, gydymo efektyvumas, šių išėičių gerėjimas siejamas su geresne gyvenimo kokybė.
Pažymėkite, ar yra galimas interesų konfliktas, susijęs su vaistu, kuris yra analizuojamas, ar su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos šis vaistinis preparatas galėtų pakeisti.
Šis preparatas dėl geresnio efektyvumo ir mažesnio šalutinių reiškinių kiekio gali sąlygoti kitų imunomoduliatorių grupės vaistų mažesnį vartojimą.
Kita papildoma informacija, kuri gali yra svarbi vaistinio preparato paraiškai vertinti.
Lenalidomidas jau nebeturi patentinės apsaugos ir yra gaminamas mažiausiai 4 gamintojų, jo kainos yra ženkliai sumažėjusios, bei prognozuojamas tolesnis mažėjimas. Išplėstos lenalidomid skyrimo indikacijos galėtų paskatinti konkurenciją tarp gamintojų ir tolesnį kainos mažėjimą.
Ar sutinkate, kad ši forma būtų įtraukta į galutinį vaistinio preparato vertinimo protokolą?
<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne
Ar sutinkate, kad esant neaiškumų, su jumis papildomai susisiektų VVKT specialistai?
<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne
Priedai: Organizacijos finansinės ir veiklos ataskaitos
Kiti priedai:

